

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 689 023**

51 Int. Cl.:

**C07D 401/14** (2006.01)  
**C07D 413/14** (2006.01)  
**C07D 417/14** (2006.01)  
**C07D 491/107** (2006.01)  
**A61K 31/506** (2006.01)  
**A61K 31/5377** (2006.01)  
**A61K 31/541** (2006.01)  
**A61P 7/00** (2006.01)  
**A61P 9/00** (2006.01)  
**A61P 17/02** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.12.2014 PCT/EP2014/077862**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **25.06.2015 WO15091414**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.12.2014 E 14812245 (0)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.06.2018 EP 3083592**

54 Título: **Piperidinil-tetrahydroquinolinas sustituidas y su uso como antagonistas del receptor adrenérgico  $\alpha$ -2c**

30 Prioridad:

**19.12.2013 EP 13198385**  
**12.11.2014 EP 14192877**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**08.11.2018**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**BECKER-PELSTER, EVA MARIA;**  
**BUCHGRABER, PHILIPP;**  
**BUCHMÜLLER, ANJA;**  
**ENGEL, KAREN;**  
**GEISS, VOLKER;**  
**GÖLLER, ANDREAS;**  
**HIMMEL, HERBERT;**  
**KAST, RAIMUND;**  
**KNORR, ANDREAS;**  
**LANG, DIETER;**  
**REDLICH, GORDEN;**  
**SCHMECK, CARSTEN;**  
**TINEL, HANNA y**  
**WUNDER, FRANK**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 689 023 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

Piperidinil-tetrahydroquinolinas sustituidas y su uso como antagonistas del receptor adrenérgico  $\alpha$ -2c

La invención se refiere a nuevas piperidinil-tetrahydroquinolinas sustituidas, a procedimientos para su preparación, a los compuestos para usar en un procedimiento para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades así como su uso para la preparación de medicamentos para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, en particular de enfermedades cardiovasculares, microangiopatías diabéticas, úlceras diabéticas en las extremidades, en particular para promover el sanado de úlceras diabéticas en los pies, insuficiencia cardíaca diabética, enfermedades cardíacas microvasculares coronarias diabéticas, enfermedades vasculares periféricas y cardíacas, enfermedades tromboembólicas e isquemias, trastornos circulatorios periféricos, fenómeno de Raynaud, síndrome de CREST, trastornos microcirculatorios, claudicación intermitente y neuropatías periféricas y autónomas. Los receptores  $\alpha_2$  adrenérgicos (RA  $\alpha_2$ ) pertenecen a la familia de los receptores acoplados con la proteína G. Se enlazan con las proteínas G inhibitoras y sensibles a la toxina Pertussis  $G_i$  y  $G_o$  y reducen la actividad de la adenilatociclasa. Estos intervienen en la transmisión de diversos efectos fisiológicos en diferentes tejidos tras la estimulación por medio de catecolaminas endógenas (adrenalina, noradrenalina) que son liberados por las sinapsis o llegan al lugar de acción por medio de la sangre. Los RA  $\alpha_2$  desempeñan un papel fisiológico importante, principalmente para el sistema cardiovascular, pero también en el sistema nervioso central. En estudios bioquímicos, fisiológicos y farmacológicos se ha demostrado que además de diversos RA  $\alpha_1$ , existen tres subtipos de RA  $\alpha_2$  ( $\alpha_{2A}$ ,  $\alpha_{2B}$  y  $\alpha_{2C}$ ) en muchas células blanco de relevancia cardiovascular y en tejidos, lo que los convierte en proteínas objetivo atractivas para intervenciones terapéuticas. Aunque hasta la actualidad resulta compleja la aclaración de la función fisiológica precisa de los subtipos de receptores, dado que carecen de ligandos y/o antagonistas altamente selectivos de los RA  $\alpha_2$  respectivos (Gyires et al.,  $\alpha_2$ -Adrenoceptor subtypes-mediated physiological, pharmacological actions, *Neurochemistry International* 55, 447-453, 2009; Tan y Limbird, *The  $\alpha_2$ -Adrenergic Receptors: Adrenergic Receptors in the 21st Century/Receptors*, 2005, 241-265). Las alteraciones cardiovasculares como, por ejemplo, la regulación de la fuerza de contracción del corazón se regulan por una parte mediante la modulación central de las eferencias simpáticas. Por lo demás, el sistema de eferencias simpáticas también regula los efectos directos sobre las células de músculos lisos y las células endoteliales de los vasos. De ese modo, el sistema simpático interviene en la regulación del volumen de salida del corazón, pero también en el control de la irrigación local de diferentes lechos vasculares. Esto también se controla por medio de los RA  $\alpha_2$  que intervienen en la regulación de la resistencia periférica. De ese modo los vasos sanguíneos están inervados con fibras nerviosas simpáticas que se prolongan en la túnica adventicia y en cuyos extremos se encuentran varicosidades para la liberación de noradrenalina. La noradrenalina liberada modula a través de los RA  $\alpha_2$  en células endoteliales y células de músculos lisos el tono vascular local respectivo.

Adicionalmente a los efectos sobre las eferencias simpáticas también se regula la función cardiovascular en la periferia por medio de RA  $\alpha_2$  pre- y postsinápticos. Las células de músculos lisos y las células endoteliales expresan diferentes subtipos de RA  $\alpha_2$ . La activación de receptores  $\alpha_{2A}$ ,  $\alpha_{2B}$  y  $\alpha_{2C}$  sobre las células de músculos lisos produce la contracción con la vasoconstricción resultante (Kanagy, *Clinical Science* 109:431-437, 2005). Pero varía la distribución de los subtipos de receptores respectivos en los diferentes lechos vasculares, entre las especies y entre diferentes tamaños de vasos sanguíneos. Así, parece que los RA  $\alpha_2$  se expresan exclusivamente en arterias grandes, mientras que RA  $\alpha_{2B}$  aportan más para el tono vascular en arterias y venas pequeñas. Los RA  $\alpha_{2B}$  parecen tener importancia en la hipertensión inducida por sal (Gyires et al.,  $\alpha_2$ -Adrenoceptor subtypes-mediated physiological, pharmacological actions, *Neurochemistry International* 55, 447-453, 2009). Aunque aún no se ha comprendido totalmente la función de los RA  $\alpha_{2C}$  en la hemodinámica, los receptores RA  $\alpha_{2C}$  parecen transmitir una vasoconstricción venosa. También intervienen en la intensificación de la vasoconstricción inducida por el receptor adrenérgico inducida por el frío (Chotani et al., *Silent  $\alpha_{2C}$  adrenergic receptors enable cold-induced vasoconstriction in cutaneous arteries*. *Am J Physiol* 278:H1075-H1083, 2000; Gyires et al.,  $\alpha_2$ -Adrenoceptor subtypes-mediated physiological, pharmacological actions, *Neurochemistry International* 55, 447-453, 2009). El frío y otros factores (p. ej., proteínas tisulares, estrógeno) regulan el acoplamiento funcional de RA  $\alpha_{2C}$  a vías de señal intracelulares (Chotani et al., *Distinct AMPc signaling pathways differentially regulate  $\alpha_{2C}$  adrenoceptor expression: role in serum induction in human arteriolar smooth muscle cells*. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 288: H69-H76, 2005). Por esa razón es razonable, estudiar subtipos de RA- $\alpha_2$  inhibidores selectivos respecto de su efecto modulador de la perfusión sobre diferentes lechos vasculares en diferentes condiciones patofisiológicas.

En condiciones patofisiológicas puede estar activado el sistema adrenérgico, lo que por ejemplo puede llevar a presión arterial elevada, insuficiencia cardíaca, activación aumentada de plaquetas, disfunción endotelial, aterosclerosis, angina de pecho, infarto de miocardio, trombosis, trastornos circulatorios periféricos, apoplejía y disfunción sexual. Así por ejemplo no está demasiado esclarecida la patofisiología del síndrome de Raynaud y la esclerodermia, pero se relaciona con una actividad adrenérgica modificada. Los pacientes que sufren del síndrome de Raynaud espástico evidencian una expresión significativamente aumentada de receptores de RA  $\alpha_2$  en sus trombocitos. Esto podría estar relacionado con los ataques vasoespásticos que se observan en estos pacientes (Keenan and Porter,  $\alpha_2$ -Adrenergic receptors in platelets from patients with Raynaud's syndrome, *Surgery, V94(2)*, 1983).

Una forma de tratamiento para tales enfermedades que tiene como objeto actuar sobre el sistema adrenérgico activado en organismos constituye un enfoque muy prometedor debido a la elevada eficiencia esperable y los

efectos secundarios escasos. En particular, en diabéticos que con frecuencia presentan niveles de catecolamina, son de gran importancia los trastornos de circulación sanguínea periférica (microangiopatías) como p. ej., la retinopatía diabética, nefropatía, pero también pronunciados trastornos del sanado de heridas (úlceras diabéticas del pie). En la enfermedad oclusiva periférica, la diabetes es una de las comorbilidades más importantes y también es de importancia decisiva en el desarrollo de la enfermedad (micro- y macroangiopatía). Una mayor expresión de los receptores del receptor adrenérgico  $\alpha_{2C}$  junto con niveles más altos de catecolamina podría intervenir en estos procesos patofisiológicos en los diabéticos.

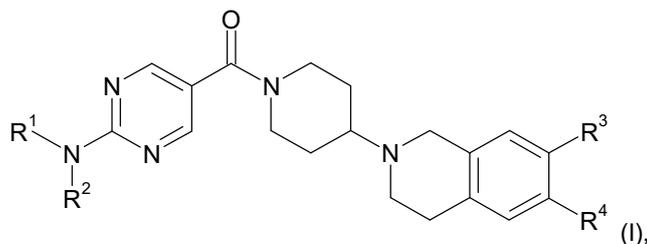
En 2011 había en el mundo 350 millones de diabéticos ( $\approx$  6,6 % de la población) y se espera que esta cifra se duplique hasta 2028. Las úlceras diabéticas del pie son la causa más frecuente de los internamientos hospitalarios de los diabéticos. El riesgo de un diabético de que durante su vida padezca de una úlcera de pie a causa de su enfermedad, es de 15-25 %, 15 % de todas las úlceras diabéticas del pie desembocan en la amputación. El 40-70 % de todas las amputaciones no traumáticas se realizan a nivel mundial en personas diabéticas. Los factores de riesgo para que se produzca una úlcera diabética del pie son traumatismos, control metabólico deficiente, polineuropatía sensorial, motora y autónoma, el calzado no adecuado, infecciones y enfermedades arteriales periféricas. El tratamiento de la úlcera diabética del pie requiere de equipos interdisciplinarios y aplica un enfoque multifactorial: pérdida de peso, revascularización (en el caso de enfermedad oclusiva arterial periférica, pAVK), mejora del control metabólico, resección de la herida, vendajes, Dalteparina, Regranex (PDGF) y amputación. Los costos del tratamiento ascienden en cada úlcera diabética del pie (sin amputación) a 7,000-10,000 USD. Un 33 % de todas las úlceras diabéticas del pie no se curan en el plazo de 2 años y existe un elevado índice de recaídas (34 % en el primer año, 61 % en el periodo de 3 años).

Un objetivo de la presente invención es, por lo tanto, poner a disposición nuevos antagonistas de receptor selectivos de receptores adrenérgicos  $\alpha_{2C}$  para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, como p. ej., enfermedades cardiovasculares, en humanos y animales.

Un objetivo de la presente invención también es poner a disposición nuevos antagonistas de receptor selectivos de receptores adrenérgicos  $\alpha_{2C}$  para el tratamiento y/o la prevención de trastornos circulatorios periféricos (microangiopatías) como p. ej., retinopatía diabética, nefropatía diabética y trastornos del sanado de heridas (úlceras diabéticas del pie).

En los documentos WO 2005/042517, WO 2003/020716, WO 2002/081449 y WO 2000/066559 se describen derivados de bipiperidinilo de estructura similar como inhibidores del receptor de CCR5 que se usan también para el tratamiento del VIH. En el documento WO 2005/077369 se describen derivados de bipiperidinilo de estructura similar como inhibidores del receptor de CCR3 que se usan además para el tratamiento del asma. En el documento WO 94/22826 se describen piperidinas de estructura similar como principios activos vasodilatadores periféricos.

Objeto de la invención son compuestos de la fórmula (I)



en la que

$R^1$  representa alquilo  $C_1-C_6$  o cicloalquilo  $C_3-C_5$ , donde alquilo está sustituido con 1 a 2 sustituyentes, seleccionados independientemente entre sí del grupo que se compone de hidroxilo, alcoxi  $C_1-C_4$  y haloalcoxi,

y  $R^2$  representa hidrógeno o alquilo  $C_1-C_4$ ,

o  $R^1$  y  $R^2$  junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un N-heterociclo de 4 a 7 miembros, pudiendo estar el N-heterociclo sustituido con 1 a 3 sustituyentes, seleccionados independientemente entre sí del grupo que se compone de oxo, hidroxilo, monofluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, hidroxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilo  $C_1-C_4$ , alcoxi  $C_1-C_4$ , alcoxi  $C_1-C_4$ -alquilo  $C_1-C_4$ , halógeno e hidroxialquilo

o pudiendo presentar el N-heterociclo dos sustituyentes, que junto con el átomo de carbono del N-heterociclo al que están unidos conjuntamente forman un heterociclo de 4 a 6 miembros, pudiendo estar este heterociclo a su vez sustituido con 1 a 3 sustituyentes, seleccionados independientemente entre sí del grupo que se compone de oxo, metilo y etilo,

$R^3$  representa hidrógeno, flúor, metoxi o etoxi,

y

R<sup>4</sup> representa hidrógeno, flúor, metoxi o etoxi,  
y sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales.

5 Los compuestos de acuerdo con la invención son los compuestos de la fórmula (I) y sus sales, solvatos y solvatos de sus sales, así como los compuestos indicados a continuación como ejemplo(s) de realización y sus sales, solvatos y los solvatos de sus sales, en tanto los compuestos comprendidos en la fórmula (I) indicados a continuación no sean ya sales, solvatos y solvatos de las sales.

10 En el marco de la presente invención, el término "ácido x" en una fórmula cualquiera no significa una relación definida estequiométricamente del ácido y la sustancia respectiva. En relación con p. ej. la basicidad de la sustancia respectiva, el término "ácido x" designa diferentes relaciones entre la sustancia y el ácido, como 10:1 a 1:10; 8:1 a 1:8; 7:1 a 1:7; 5:1 a 1:5; 4,5:1 a 1:4,5; 4:1 a 1:4; 3,5:1 a 1: 3,5; 3:1 a 1:3; 2,5:1 a 1: 2,5; 2:1 a 1:2; 1,5:1 a 1:1,5; y 1:1.

15 Dependiendo de su estructura, los compuestos de la invención pueden existir en diferentes formas estereoisoméricas es decir, en la forma de isómeros configuracionales o también dado el caso como isómeros conformacionales (enantiómeros y/o diastereómeros, incluyendo aquéllos en el caso de atropisómeros). La presente invención, por lo tanto, abarca los enantiómeros y diastereómeros, y las respectivas mezclas de los mismos. Los constituyentes estereoisoméricamente homogéneos se pueden aislar de estas mezclas de enantiómeros y/o diastereómeros de manera conocida; preferentemente se usan procedimientos de cromatografía para este fin, más particularmente la cromatografía HPLC sobre una fase aciral o quiral.

Si los compuestos de la invención pueden presentarse en formas tautoméricas, la presente invención abarca todas las formas tautoméricas.

20 La presente invención además abarca todas las variantes isotópicas adecuadas de los compuestos de la invención. Una variante isotópica de un compuesto de la invención se entiende en esta memoria descriptiva que significa un compuesto en el cual al menos un átomo dentro del compuesto de la invención ha sido intercambiado por otro átomo del mismo número atómico, pero con una masa atómica diferente de la masa atómica que usualmente o predominantemente se produce en la naturaleza. Ejemplos de isótopos que pueden ser incorporados en un compuesto de la invención son aquéllos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro, bromo y yodo, tales como <sup>2</sup>H (deuterio), <sup>3</sup>H (tritio), <sup>13</sup>C, <sup>14</sup>C, <sup>15</sup>N, <sup>17</sup>O, <sup>18</sup>O, <sup>32</sup>P, <sup>33</sup>P, <sup>33</sup>S, <sup>34</sup>S, <sup>35</sup>S, <sup>36</sup>S, <sup>18</sup>F, <sup>36</sup>Cl, <sup>82</sup>Br, <sup>123</sup>I, <sup>124</sup>I, <sup>129</sup>I e <sup>131</sup>I. Determinadas variantes isotópicas de un compuesto de la invención, especialmente aquéllos en los cuales se han incorporado uno o más isótopos radioactivos, pueden ser beneficiosos, por ejemplo, para el análisis del mecanismo de acción o de la distribución del principio activo en el cuerpo, debido a la preparación y detección comparativamente fácil, especialmente los compuestos marcados con isótopos <sup>3</sup>H o <sup>14</sup>C son adecuados para este fin. Además, la incorporación de isótopos, por ejemplo de deuterio, puede conducir a beneficios terapéuticos particulares como consecuencia de mayor estabilidad metabólica del compuesto, por ejemplo una extensión de la semivida en el cuerpo o una reducción en la dosis activa requerida; estas modificaciones de los compuestos de la invención pueden, por lo tanto, en algunos casos, constituir además una realización preferida de la presente invención. Las variantes isotópicas de los compuestos de la invención se pueden preparar mediante los procedimientos conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo mediante los procedimientos que se describen a continuación y los procedimientos descritos en los ejemplos de trabajo, usando las correspondientes modificaciones isotópicas de los reactivos reactivos y/o compuestos de partida. En el contexto de la presente invención, las sales preferidas son sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de la invención. Además están comprendidas las sales que no son en sí mismas adecuadas para aplicaciones farmacéuticas pero se pueden usar, por ejemplo, para el aislamiento o la purificación de los compuestos de la invención. Las sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de la invención incluyen sales de adición de ácido de ácidos minerales, ácidos carboxílicos y ácidos sulfónicos, por ejemplo sales de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluensulfónico, ácido bencensulfónico, ácido naftalendisulfónico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico y ácido benzoico. Las sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de la invención además incluyen sales de bases convencionales, a modo de ejemplo y con preferencia las sales de metal alcalino (por ej., sales de sodio y potasio), sales de metal alcalinotérreo (sales de calcio y magnesio) y sales de amonio derivadas de amoníaco o aminas orgánicas que tienen 1 a 16 átomos de carbono, a modo de ejemplo y con preferencia etilamina, dietilamina, trietilamina, etildiisopropilamina, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, dicitlohexilamina, dimetilaminoetanol, procaina, dibencilamina, N-metilmorfolino, arginina, lisina, etilendiamina, N-metilpiperidina y colina. En el contexto de la invención, solvatos se refieren a aquellas formas de los compuestos de la invención que, en estado sólido o líquido, forman un complejo por coordinación con moléculas de disolvente. Los hidratos son una forma específica de los solvatos en la que la coordinación es con agua.

En este caso se desvelan también profármacos de los compuestos de la invención. El término "profármacos" en la presente memoria denota los compuestos que en sí mismos pueden ser biológicamente activos o inactivos pero se convierten en compuestos de la invención durante su tiempo de residencia en el cuerpo (por ejemplo en forma metabólica o hidrolítica).

60 En el contexto de la presente invención, el término "tratamiento" o "tratar" incluye la inhibición, el retardo, la

detención, el alivio, la atenuación, la limitación, reducción, supresión, el rechazo o la curación de una enfermedad, una afección, un trastorno, una lesión o un problema de salud, o el desarrollo, el curso o el avance de estos estados y/o los síntomas de estos estados. El término "terapia" se entiende aquí como sinónimo del término "tratamiento".

5 Los términos "prevención" o "profilaxis" se usan como sinónimos en el contexto de la presente invención y se refieren a la evitación o reducción del riesgo de contraer, experimentar, padecer o tener una enfermedad, una afección, un trastorno, una lesión o problema de salud, o un desarrollo o avance de estos estados y/o los síntomas de estos estados.

El tratamiento o la prevención de una enfermedad, una afección, un trastorno, una lesión o un problema de salud pueden ser parciales o completos.

10 En el marco de la presente invención los sustituyentes, salvo especificación en contrario, tienen el siguiente significado:

Alquilo per se y "alc" y "alquil" en alcoxi, alcoxialquilo, alquilamino y alcoxycarbonilo representan un resto alquilo lineal o ramificado con 1 a 6 átomos de carbono, preferentemente 1 a 4 átomos de carbono, a modo de ejemplo y preferentemente representan metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo y n-hexilo.

15 Alcoxi representa a modo de ejemplo y preferentemente metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butoxi y terc-butoxi.

Alcoxialquilo representa a modo de ejemplo y preferentemente metoximetilo, etoximetilo, n-propoximetilo, iso-propoximetilo, n-butoximetilo, terc-butoximetilo, metoxietilo, etoxietilo, n-propoxietilo, iso-propoxietilo, n-butoxietilo y terc-butoxietilo.

20 N-heterociclo en la definición de los restos R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> representa un resto monocíclico saturado o parcialmente insaturado con 4 a 7 átomos anulares con un N-heteroátomo y hasta 3 otros heteroátomos y/o heterogrupos de la serie S, O, N, SO y SO<sub>2</sub>, donde un átomo de nitrógeno también puede formar un N-óxido, a modo de ejemplo y preferentemente representan azetidina, pirrolidina, piperidina, azepano, piperazina, morfolina, tiomorfolina, 1-óxidotiomorfolina y 1,1-dioxidotiomorfolina, de manera especialmente preferida azetidina, pirrolidina, morfolina, y 1,1-dioxidotiomorfolina.

25 Heterociclo en la definición de los restos R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, que tiene un átomo de carbono conjunto con el N-heterociclo al que está unido, representa un resto monocíclico saturado o parcialmente insaturado con 4 a 6 átomos anulares y hasta 4 heteroátomos y/o heterogrupos de la serie S, O, N, SO y SO<sub>2</sub>, donde un átomo de nitrógeno también puede formar un N-óxido, a modo de ejemplo y preferentemente representan azetidina, oxetano, tietano, pirrolidina, tetrahidrofurano, piperidina, morfolina, tiomorfolina, piperazina, tetrahidropirano y 1,1-dioxidotietano, de manera especialmente preferida azetidina y oxetano y de manera más preferida aún representa oxetano.

30 Halógeno representa flúor, cloro, bromo y yodo, preferentemente representa flúor y cloro.

Preferentes son compuestos de la fórmula (I) en la que

35 R<sup>1</sup> representa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>,  
donde alquilo está sustituido con 1 a 2 sustituyentes, seleccionados independientemente entre sí del grupo que se compone de hidroxí y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
y

R<sup>2</sup> representa hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
o

40 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un N-heterociclo de 4 a 7 miembros, pudiendo estar el N-heterociclo sustituido con 1 a 3 sustituyentes, seleccionados independientemente entre sí del grupo que se compone de oxo, hidroxí, monofluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, hidroxycarbonilo, terc-butoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y halógeno,  
o

45 pudiendo presentar el N-heterociclo dos sustituyentes, que junto con el átomo de carbono del N-heterociclo al que están unidos conjuntamente forman un heterociclo de 4 a 6 miembros, pudiendo estar este heterociclo a su vez sustituido con 1 a 3 sustituyentes, seleccionados independientemente entre sí del grupo que se compone de oxo, metilo y etilo,

R<sup>3</sup> representa hidrógeno, flúor, metoxi o etoxi,  
y

50 R<sup>4</sup> representa hidrógeno, flúor, metoxi o etoxi,  
y sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales.

Preferentes son compuestos de la fórmula (I) en la que

R<sup>1</sup> representa alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>,  
 en donde el alquilo está sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que se compone de hidroxilo, metoxi y etoxi  
 y

5 R<sup>2</sup> representa hidrógeno o  
 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman una azetidina, pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina, tiomorfolina, 1-oxidotiomorfolina o 1,1-dioxidotiomorfolina,  
 pudiendo estar la azetidina, pirrolidina, piperidina, azepano, piperazina, morfolina, tiomorfolina, 1-oxidotiomorfolina y 1,1-dioxidotiomorfolina sustituidos con 1 a 2 sustituyentes, seleccionados  
 10 independientemente entre sí del grupo que se compone de hidroxilo, trifluorometilo, hidroxicarbonilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, metoxi y metoximetilo,

o  
 pudiendo presentar la azetidina, pirrolidina, piperidina, azepano, piperazina y morfolina dos sustituyentes, que  
 15 junto con el átomo de carbono de azetidina, pirrolidina, piperidina, azepano, piperazina y morfolina, al que están unidos conjuntamente, forman una azetidina, oxetano o 1,1-dioxidotetano,  
 pudiendo estar esta azetidina, oxetano y 1,1-dioxidotetano a su vez sustituido con 1 a 2 sustituyentes, seleccionados independientemente entre sí del grupo que se compone de metilo y etilo,

R<sup>3</sup> representa hidrógeno,  
 y

20 R<sup>4</sup> representa hidrógeno, flúor o metoxi,  
 o

R<sup>3</sup> representa hidrógeno, flúor o metoxi,  
 y

R<sup>4</sup> representa hidrógeno,

25 y sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales.

Preferentes son compuestos de la fórmula (I) en la que

R<sup>1</sup> representa alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>,  
 en donde el alquilo está sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que se compone de hidroxilo y metoxi,  
 30 y

R<sup>2</sup> representa hidrógeno,  
 o

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman una azetidina, pirrolidina, morfolina o 1,1-dioxidotiomorfolina,  
 35 pudiendo estar la azetidina, pirrolidina, morfolina y 1,1-dioxidotiomorfolina sustituidos con 1 a 2 sustituyentes, seleccionados independientemente entre sí del grupo que se compone de hidroxicarbonilo, metilo, trifluorometilo, metoxi y metoximetilo,

o  
 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman una azetidina,  
 40 pudiendo presentar la azetidina dos sustituyentes, que junto con el átomo de carbono de azetidina al que están unidos conjuntamente forman un oxetano o 1,1-dioxidotetano,

R<sup>3</sup> representa hidrógeno, flúor o metoxi,  
 y

45 R<sup>4</sup> representa hidrógeno,  
 o

R<sup>3</sup> representa hidrógeno,  
 y

R<sup>4</sup> representa hidrógeno, flúor o metoxi,  
 y sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales.

50 Preferentes son compuestos de la fórmula (I) en la que

R<sup>1</sup> representa alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>,  
 en donde el alquilo está sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que se compone de hidroxilo y metoxi,  
 y

55 R<sup>2</sup> representa hidrógeno,  
 o

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman una azetidina, pirrolidina, morfolina o 1,1-dioxidotiomorfolina,

pudiendo estar azetidina, pirrolidina, morfolina y 1,1-dioxidotiomorfolina sustituidos con 1 a 2 sustituyentes, seleccionados independientemente entre sí del grupo que se compone de hidroxycarbonilo y metilo,

o

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman una azetidina,

5 pudiendo presentar la azetidina dos sustituyentes, que junto con el átomo de carbono de azetidina al que están unidos conjuntamente forman un oxetano,

R<sup>3</sup> representa hidrógeno,

y

R<sup>4</sup> representa hidrógeno, flúor o metoxi,

10

o R<sup>3</sup> representa hidrógeno, flúor o metoxi,

y

R<sup>4</sup> representa hidrógeno,

y sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales.

15 Preferentes son compuestos de la fórmula (I) en la que

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman una azetidina,

presentando la azetidina presenta dos sustituyentes, que junto con el átomo de carbono de azetidina al que están unidos conjuntamente forman un oxetano,

R<sup>3</sup> representa hidrógeno,

20

y

R<sup>4</sup> representa hidrógeno,

y sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales.

Preferentes son compuestos de la fórmula (I) en la que

R<sup>1</sup> representa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

25 donde el alquilo está sustituido con 1 a 2 sustituyentes, seleccionados independientemente entre sí del grupo que se compone de hidroxilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y cicloalquiloxi,

y

R<sup>2</sup> representa hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

o

30 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un N-heterociclo de 4 a 7 miembros, pudiendo estar el N-heterociclo sustituido con 1 a 3 sustituyentes, seleccionados independientemente entre sí del grupo que se compone de oxo, hidroxilo, monofluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, hidroxycarbonilo, terc-butoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y halógeno,

o

35 pudiendo presentar el N-heterociclo dos sustituyentes, que junto con el átomo de carbono del N-heterociclo al que están unidos conjuntamente forman un heterociclo de 4 a 6 miembros, pudiendo estar este heterociclo a su vez sustituido con 1 a 3 sustituyentes, seleccionados independientemente entre sí del grupo que se compone de oxo, metilo y etilo,

R<sup>3</sup> representa hidrógeno, flúor, metoxi o etoxi,

40

y

R<sup>4</sup> representa hidrógeno, flúor, metoxi o etoxi,

y sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales.

Preferentes son compuestos de la fórmula (I) en la que

R<sup>1</sup> representa alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>,

45 en donde el alquilo está sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que se compone de hidroxilo, metoxi y etoxi,

y

R<sup>2</sup> representa hidrógeno,

o

50 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman una azetidina, pirrolidina, piperidina, azepano, piperazina, morfolina, tiomorfolina, 1-oxidotiomorfolina o 1,1-dioxidotiomorfolina, pudiendo estar la azetidina, pirrolidina, piperidina, azepano, piperazina, morfolina, tiomorfolina, 1-oxidotiomorfolina y 1,1-dioxidotiomorfolina sustituidos con 1 a 2 sustituyentes, seleccionados independientemente entre sí del grupo que se compone de, hidroxilo, hidroxycarbonilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y metoxi,

55

o

pudiendo presentar la azetidina, pirrolidina, piperidina, azepano, piperazina y morfolina dos sustituyentes, que

junto con el átomo de carbono de la azetidina, pirrolidina, piperidina, azepano, piperazina y morfolina al que están unidos conjuntamente forman una azetidina u oxetano, pudiendo estar esta azetidina y oxetano a su vez sustituido con 1 a 2 sustituyentes, seleccionados independientemente entre sí del grupo que se compone de metilo y etilo,

5 R<sup>3</sup> representa hidrógeno,  
y

R<sup>4</sup> representa hidrógeno, flúor o metoxi,  
o

10 R<sup>3</sup> representa hidrógeno, flúor o metoxi,  
y

R<sup>4</sup> representa hidrógeno,  
y sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales.

Preferentes también son compuestos de la fórmula (I) en la que

15 R<sup>1</sup> representa alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>,  
en donde el alquilo está sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que se compone de hidroxilo, metoxi y etoxi,  
y

R<sup>2</sup> representa hidrógeno,  
o

20 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman una azetidina, pirrolidina, piperidina, azepano, piperazina, morfolina, tiomorfolina, 1-oxidotiomorfolina o 1,1-dioxidotiomorfolina,  
pudiendo estar la azetidina, pirrolidina, piperidina, azepano, piperazina, morfolina, tiomorfolina, 1-oxidotiomorfolina y 1,1-dioxidotiomorfolina sustituidos con 1 a 2 sustituyentes, seleccionados independientemente entre sí del grupo que se compone de hidroxilo, hidroxicarbonilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y metoxi,  
o

25 pudiendo presentar la azetidina, pirrolidina, piperidina y azepano, dos sustituyentes, que junto con el átomo de carbono de la azetidina, pirrolidina, piperidina y azepano al que están unidos conjuntamente forman una azetidina u oxetano,  
pudiendo estar esta azetidina y oxetano a su vez sustituidos con 1 a 2 sustituyentes, seleccionados independientemente entre sí del grupo que se compone de metilo y etilo,  
30

R<sup>3</sup> representa hidrógeno,  
y

R<sup>4</sup> representa hidrógeno, flúor o metoxi,  
o

35 R<sup>3</sup> representa hidrógeno, flúor o metoxi,  
y

R<sup>4</sup> representa hidrógeno,  
y sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales.

Preferentes también son compuestos de la fórmula (I) en la que

40 R<sup>1</sup> representa alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>,  
en donde el alquilo está sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que se compone de hidroxilo y metoxi,  
y

45 R<sup>2</sup> representa hidrógeno,  
o

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman una azetidina, pirrolidina, morfolina o 1,1-dioxidotiomorfolina,  
pudiendo estar la azetidina, pirrolidina, morfolina y 1,1-dioxidotiomorfolina sustituidas con 1 a 2 sustituyentes, seleccionados independientemente entre sí del grupo que se compone de oxo, hidroxilo, hidroxicarbonilo y metilo,  
o

50 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman una azetidina,  
pudiendo presentar la azetidina dos sustituyentes, que junto con el átomo de carbono de la azetidina al que están unidos conjuntamente forman un oxetano,  
55

R<sup>3</sup> representa hidrógeno,  
y

R<sup>4</sup> representa hidrógeno,  
y sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales.

Preferentes también son compuestos de la fórmula (I) en la que

5 R<sup>1</sup> representa alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>,  
en donde el alquilo está sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que se compone de hidroxilo, metoxi  
y etoxi,  
y  
R<sup>2</sup> representa hidrógeno,  
y sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales.

10 Preferentes también son compuestos de la fórmula (I) en la que

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman una azetidina, pirrolidina, morfolina o 1,1-  
dioxidotiormorfina,  
pudiendo estar la azetidina, pirrolidina, morfolina y 1,1-dioxidotiormorfina sustituidas con 1 a 2 sustituyentes,  
seleccionados independientemente entre sí del grupo que se compone de oxo, hidroxilo, hidroxicarbonilo y metilo,  
15 o  
R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman una azetidina,  
pudiendo presentar la azetidina dos sustituyentes, que junto con el átomo de carbono de la azetidina al que están  
unidos conjuntamente, forman un oxetano,  
y sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales.

20 Preferentes también son compuestos de la fórmula (I) en la que R<sup>2</sup> representa hidrógeno.

Preferentes también son compuestos de la fórmula (I) en la que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están  
unidos representan 2-oxa-6-azaespiro[3,3]hept-6-ilo.

Preferentes también son compuestos de la fórmula (I) en la que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están  
unidos representan 1,1-dioxidotiormorfolin-4-ilo.

25 Preferentes también son compuestos de la fórmula (I) en la que R<sup>3</sup> representa hidrógeno.

Preferentes también son compuestos de la fórmula (I) en la que R<sup>4</sup> representa hidrógeno.

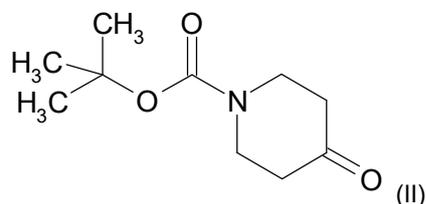
Preferentes también son compuestos de la fórmula (I) en la que R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> representan hidrógeno.

30 Las definiciones de restos individuales especificadas en las combinaciones o combinaciones preferidas respectivas  
de los restos, independientemente de las combinaciones de los restos respectivamente especificadas, se  
reemplazan también según se desee con las definiciones de restos de otras combinaciones.

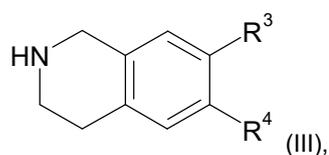
Se da preferencia muy particular a las combinaciones de dos o más de los intervalos preferidos mencionados  
anteriormente.

Objeto de la invención es además un procedimiento para la preparación de los compuestos de la fórmula (I), o sus  
sales, sus solvatos o los solvatos de sus sales, en el que

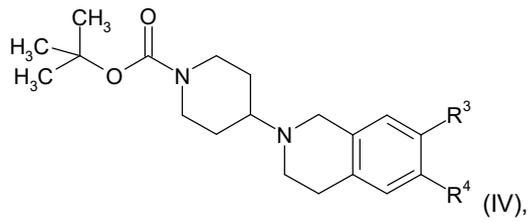
35 [A] Compuestos de la fórmula (II)



se hacen reaccionar con compuestos de la fórmula (III)



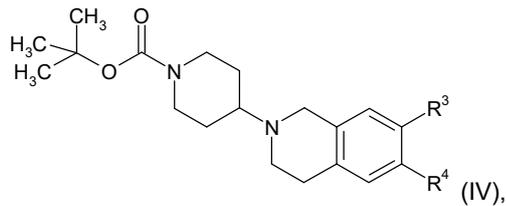
40 en la que R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> presentan los significados antes enunciados,  
en presencia de un agente de reducción para obtener compuestos de la fórmula (IV)



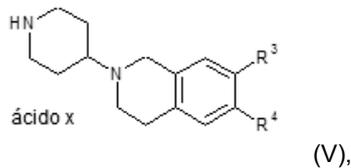
en la que R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> presentan los significados antes enunciados,  
o

[B] compuestos de la fórmula (IV)

5



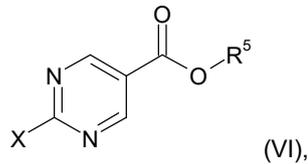
en la que R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> presentan los significados antes enunciados  
se hacen reaccionar en presencia de un ácido para obtener compuestos de la fórmula (V)



10

en la que R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> presentan los significados antes enunciados,  
o

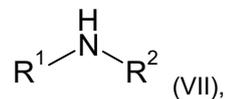
[C] compuestos de la fórmula (VI)



en la cual

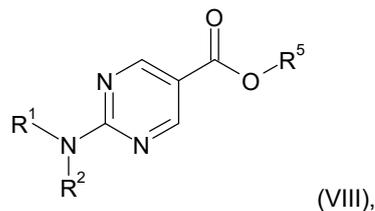
15

X representa halógeno, preferentemente flúor, cloro o bromo, o sulfonilmetano y  
R<sup>5</sup> representa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, preferentemente metilo o etilo,  
se hacen reaccionar en presencia de una base con compuestos de la fórmula (VII)



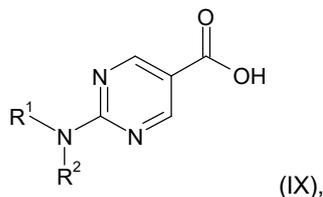
en la que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> presentan los significados antes enunciados,  
para obtener compuestos de la fórmula (VIII)

20

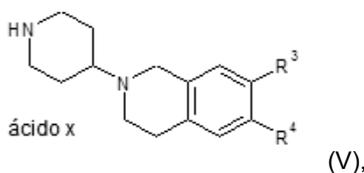


en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>5</sup> presentan los significados antes enunciados,  
o

[D] compuestos de la fórmula (IX)



en la que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> presentan los significados antes enunciados, se hacen reaccionar con compuestos de la fórmula (V)



5

en la que R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> presentan los significados antes enunciados, en presencia de un reactivo de deshidratación, para obtener compuestos de la fórmula (I).

10 La reacción en el procedimiento [A] se efectúa generalmente en disolventes inertes, preferiblemente dentro de un intervalo de temperatura de - 20 °C a 60 °C a presión normal y dado el caso en presencia de una base.

Son disolventes inertes por ejemplo alcoholes como metanol, etanol, n-propanol o isopropanol, o éteres como dietiléter, dioxano o tetrahydrofurano, o dimetilformamida, o ácido acético o bien ácido acético glacial, o diclorometano, triclorometano o 1,2-dicloroetano. Asimismo es posible usar mezclas de los disolventes mencionados. Preferentes son diclorometano o tetrahydrofurano.

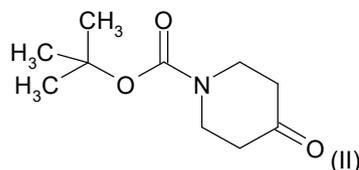
15 Las bases son por ejemplo bases orgánicas como trialkilaminas p. ej., trietilamina, N-metilmorfolina, N-metilpiperidina, 4-dimetilaminopiridina o diisopropiletilamina, se prefiere la diisopropiletilamina.

Los agentes de reducción son por ejemplo borohidruro de sodio, borohidruro de litio, cianoborohidruro de sodio, hidruro de litio y aluminio, hidruro de bis-(2-metoxietoxi)aluminio y sodio, triacetoxiborohidruro de sodio o borano-tetrahydrofurano, se prefiere el triacetoxiborohidruro de sodio.

20 Los compuestos de las fórmulas (II) y (III) son conocidos o pueden prepararse según procedimientos conocidos a partir de los correspondientes compuestos de partida.

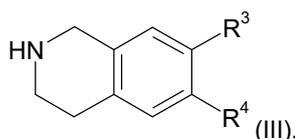
Alternativamente al procedimiento antes descrito [A] la preparación de los compuestos de la fórmula (IV) también puede presentar un procedimiento en el que

[E] compuestos de la fórmula (II)

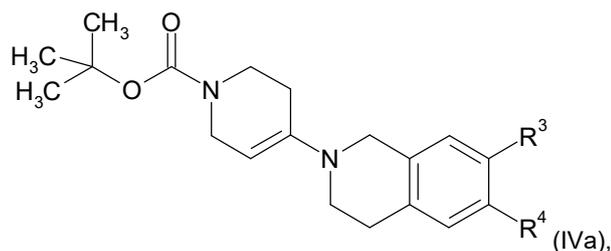


25

se hacen reaccionar con compuestos de la fórmula (III)



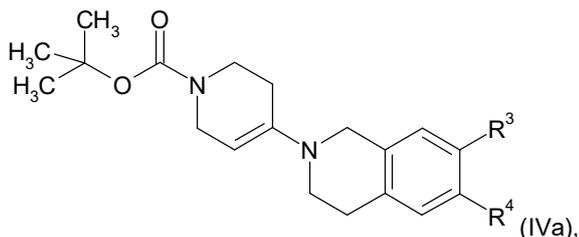
en la que R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> presentan los significados antes enunciados, para obtener compuestos de la fórmula (IVa)



en la que R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> presentan los significados antes enunciados,

o

[F] compuestos de la fórmula (IVa)



5

en la que R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> presentan los significados antes enunciados,

se hacen reaccionar en presencia de un agente de reducción para obtener compuestos de la fórmula (IV).

Los agentes de reducción en una reacción conforme el procedimiento [E] pueden ser por ejemplo borohidruro de sodio, borohidruro de litio, cianoborohidruro de sodio, hidruro de litio y aluminio, hidruro de bis-(2-metoxietoxi)aluminio y sodio, triacetoxiborohidruro de sodio, tetrahidrofurano de borano, o hidrógeno en presencia de catalizadores de paladio.

10

La reacción conforme el procedimiento [B] en general se realiza en disolventes inertes, preferentemente en un intervalo de temperatura de -20 °C a 60 °C a presión normal.

15

Los disolventes inertes son por ejemplo alcoholes como metanol, etanol, n-propanol o isopropanol, o éteres como dietiléter, dioxano o tetrahidrofurano, o dimetilformamida, o diclorometano, triclorometano o 1,2-dicloroetano. Asimismo es posible, usar mezclas de los disolventes mencionados. Preferente es diclorometano.

Los ácidos son por ejemplo cloruro de hidrógeno y ácido trifluoroacético, se prefiere el cloruro de hidrógeno. Preferentemente estos ácidos se adicionen disueltos en un disolvente inerte. Un disolvente preferido para ello es dioxano.

20

La reacción conforme el procedimiento [C] por lo general se realiza en disolventes inertes, preferentemente en un intervalo de temperatura de 0 °C a 80 °C a presión normal.

25

Los disolventes inertes son por ejemplo alcoholes como isopropanol o éteres como dietiléter, dioxano, tetrahidrofurano o N-metilmorfolinona, o dimetilformamida, o diclorometano, triclorometano, 1,2-dicloroetano, o acetonitrilo. Preferentes son acetonitrilo y N-metilmorfolinona. Asimismo es posible usar mezclas de los disolventes mencionados.

Las bases son por ejemplo carbonatos alcalinos, como p. ej., carbonato de sodio, potasio o cesio, o hidrocbonato de sodio, potasio o cesio, o bases orgánicas como trialquilaminas p. ej., trietilamina, N-metilmorfolina, N-metilpiperidina, 4-dimetilaminopiridina o diisopropiletilamina, preferentemente se usan carbonato de potasio y carbonato de sodio.

30

Los compuestos de las fórmulas (VI) y (VII) son conocidos o pueden prepararse según procedimientos conocidos a partir de los correspondientes compuestos de partida.

La reacción conforme el procedimiento [D] por lo general se realiza en disolventes inertes, dado en caso en presencia de una base, preferentemente en un intervalo de temperatura de -30 °C a 50 °C a presión normal.

35

Los disolventes inertes por ejemplo, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano o triclorometano, hidrocarburo como benceno, nitrometano, dioxano, dimetilformamida o acetonitrilo. Asimismo es posible, usar mezclas de los disolventes mencionados. Se prefiere especialmente el acetonitrilo.

Como reactivos de deshidratación son adecuados por ejemplo carbodiimidas como p. ej., N,N'-dietil-, N,N','-dipropil-, N,N'-diisopropil-, N,N'-diclohexilcarbodiimida, clorhidrato de N-(3-dimetilaminoisopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDC),

5 *N*-ciclohexilcarbodiimid-*N'*-propiloximetil-poliestireno (PS-carbodiimida) o compuestos de carbonilo tales como carbonildiimidazol, o compuestos de 1,2-oxazolio tales como 2-etil-5-fenil-1,2-oxazolio 3-sulfato o 2-terc-butil-5-metil-isoxazolio perclorato, o compuestos de acilamino tales como 2-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina, o anhídrido propanofosfónico (T3P), o cloroformiato de isobutilo, o cloruro de bis-(2-oxo-3-oxazolidinil)fosforilo o benzotriazoliloxitri(dimetilamino)fosfonio, u hexafluorofosfato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HBTU), tetrafluoroborato de 2-(2-oxo-1-(2H)-piridil)-1,1,3,3-tetrametiluronio (TPTU), fluoroborato de (benzotriazol-1-iloxi)bisdimetilaminometilio (TBTU) o hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HATU), o 1-hidroxibenzotriazol (HOBt), o hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (BOP), o *N*-hidroxisuccinimida, o mezclas de estos con bases.

10 Las bases son, por ejemplo, carbonatos de metales alcalinos, por ejemplo carbonato de sodio o carbonato de potasio, o hidrogenocarbonato de sodio o hidrogenocarbonato de potasio, o bases orgánicas tales como trialkilaminas, por ejemplo trietilamina, *N*-metilmorfolina, *N*-metilpiperidina, 4-dimetilaminopiridina o diisopropiletilamina, se prefiere diisopropiletilamina.

Preferentemente se realiza la condensación con anhídrido de ácido propanofosfónico.

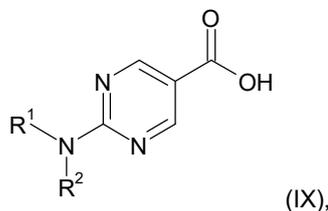
15 Los compuestos de la fórmula (IX) pueden prepararse en el caso de los compuestos de la fórmula (VIII) saponificando el éster del ácido carboxílico.

Las bases son, por ejemplo, hidróxidos de metales alcalinos tales como hidróxido de litio o hidróxido de sodio, que pueden usarse en cada caso en forma de una solución acuosa. Se prefieren las soluciones acuosas de hidróxido de litio e hidróxido de sodio.

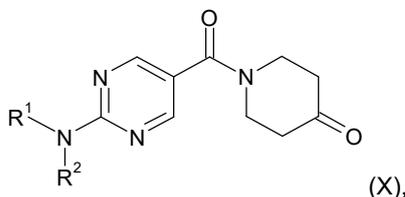
20 Los disolventes inertes son por ejemplo disolventes polares, como alcoholes, por ejemplo metanol, etanol, *n*-propanol o isopropanol, o éteres como dietiléter, dioxano, tetrahidrofurano o *N*-metilmorfolina. Asimismo es posible, usar mezclas de los disolventes mencionados. Preferentes son dioxano, etanol y mezclas de tetrahidrofurano y metanol.

25 Además, la preparación de acuerdo con la invención de los compuestos de la fórmula (I) también puede presentar un procedimiento en el que

[G] compuestos de la fórmula (IX)

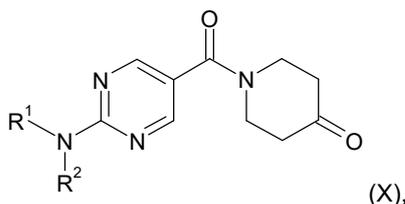


30 en la que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> presentan los significados antes enunciados, se hacen reaccionar con 4-piperidinona para obtener compuestos de la fórmula (X)



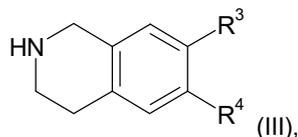
en la que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> presentan los significados antes enunciados,  
o

[H] compuestos de la fórmula (X)



35 en la que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> presentan los significados antes enunciados,

se hacen reaccionar con compuestos de la fórmula (III)



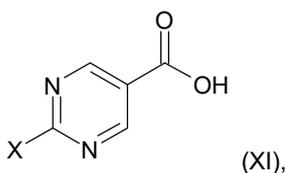
en la que R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> presentan los significados antes enunciados, en presencia de un agente de reducción para obtener compuestos de la fórmula (I).

5 La reacción conforme el procedimiento [G] se realiza allí de manera análoga a las reacciones conforme el procedimiento [D].

Los agentes de reducción en una reacción conforme el procedimiento [H] pueden ser por ejemplo borohidruro de sodio, borohidruro de litio, cianoborohidruro de sodio, hidruro de litio aluminio, hidruro de bis-(2-metoxietoxi)aluminio y sodio, triacetoxiborohidruro de sodio o tetrahidrofurano de borano.

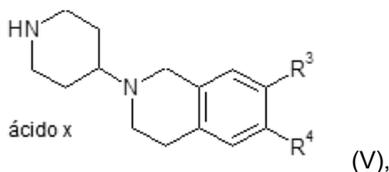
10 Además, la preparación de acuerdo con la invención de los compuestos de la fórmula (I) también puede presentar un procedimiento en el que

[I] compuestos de la fórmula (XI)

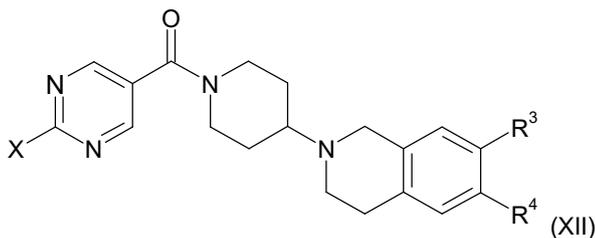


en la que

15 X representa halógeno, preferentemente flúor, cloro o bromo, o sulfonilmetano, se hacen reaccionar con compuestos de la fórmula (V)



en la que R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> presentan los significados antes enunciados, en presencia de un reactivo de deshidratación para obtener compuestos de la fórmula (XII)

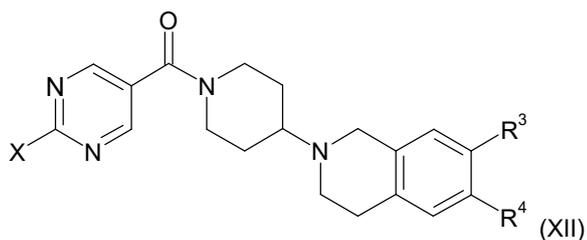


20

en la que

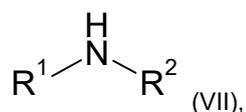
R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> presentan los significados antes enunciados y X representa halógeno, preferentemente flúor, cloro o bromo, o sulfonilmetano, o

25 [J] compuestos de la fórmula (XII)



en la que

- 5  $R^3$  y  $R^4$  presentan los significados antes enunciados y X representa halógeno, preferentemente flúor, cloro o bromo, o sulfonilmetano, se hacen reaccionar con compuestos de la fórmula (VII)



en la que  $R^1$  y  $R^2$  presentan los significados antes enunciados, para obtener compuestos de la fórmula (I).

- 10 Los reactivos de deshidratación indicados en la reacción conforme el procedimiento [I] pueden por ejemplo ser aquellos como los descritos en relación con las reacciones conforme el procedimiento [D].

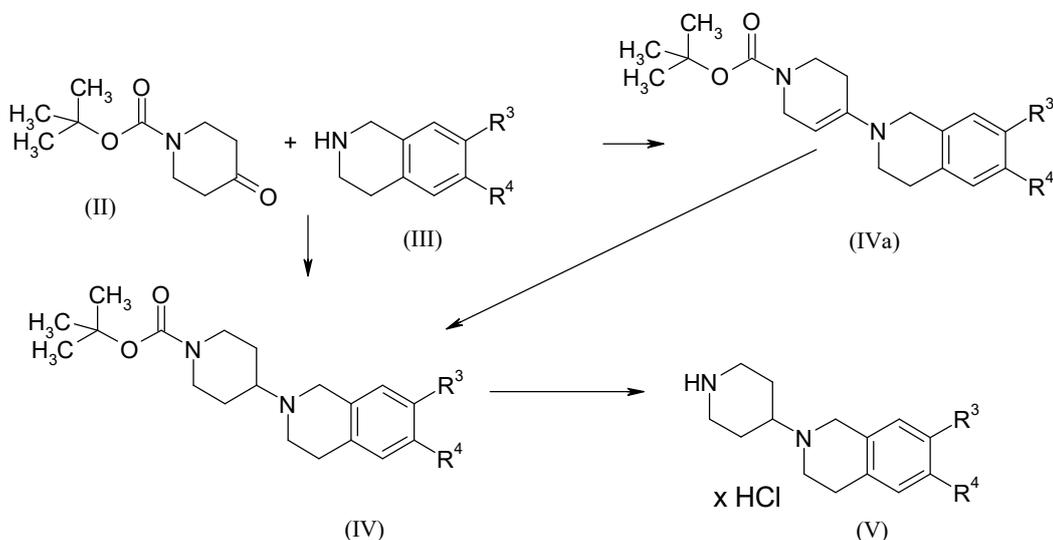
Los agentes de reducción indicados en la reacción conforme el procedimiento [J] pueden por ejemplo ser aquellos como los descritos en relación con las reacciones conforme el procedimiento [A].

- 15 Objeto de la invención es además un procedimiento para la preparación de los compuestos de la fórmula (I), o sus sales, sus solvatos o los solvatos de sus sales, presentando este procedimiento reacciones conforme a los procedimientos antes descritos, seleccionados de un grupo que comprende las combinaciones

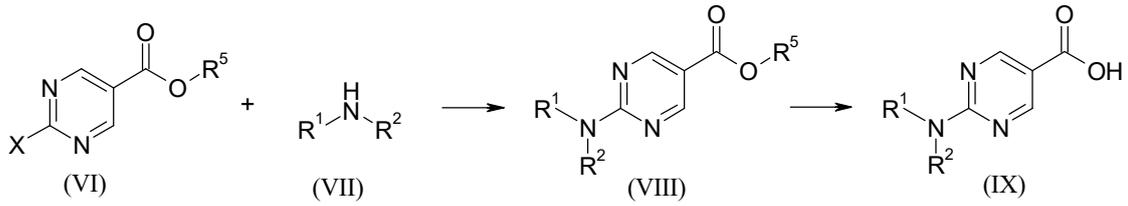
- 20 [A] y [B],  
[E], [F] y [B],  
[C] y [D],  
[A], [B] y [D],  
[E], [F], [B] y [D],  
[A], [B], [C] y [D], y  
[E], [F], [B], [C] y [D].

La preparación de los compuestos de la fórmula (I) puede explicarse por medio de los siguientes esquemas de síntesis.

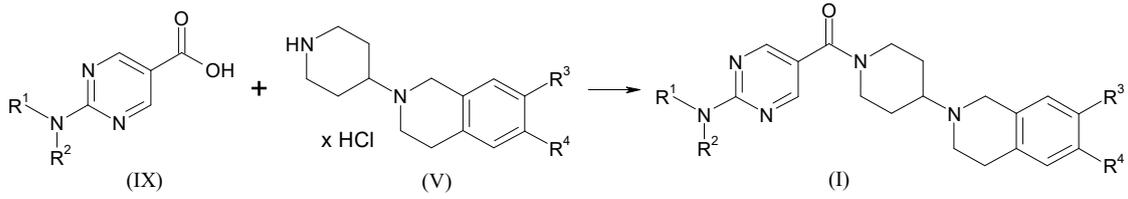
- 25 **Esquema de síntesis 1:**



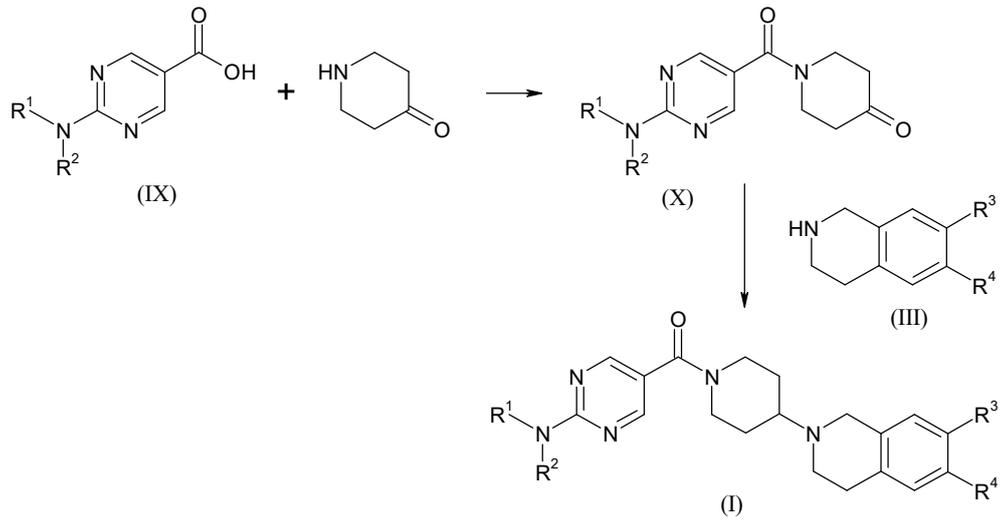
**Esquema de síntesis 2:**



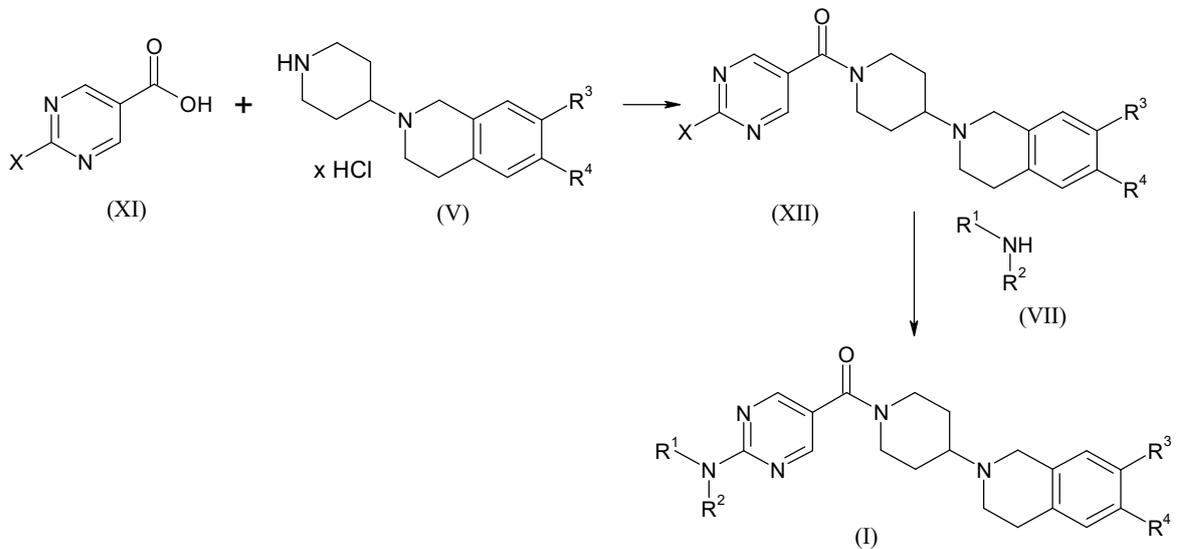
**Esquema de síntesis 3:**



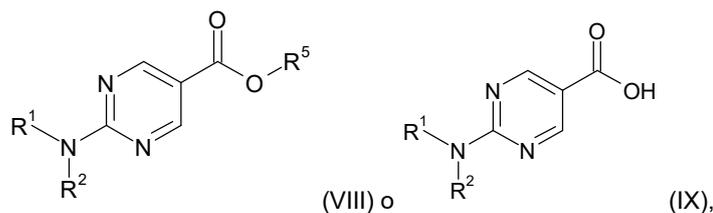
5 **Esquema de síntesis 4:**



**Esquema de síntesis 5:**



Objeto de la invención también son compuestos de la fórmula (VIII) o (IX),



en la que

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman una azetidina, presentando la azetidina dos sustituyentes, que junto con el átomo de carbono de la azetidina al que están unidos conjuntamente forman un oxetano

y R<sup>5</sup> representa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, preferentemente metilo y etilo, y sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales.

Los compuestos de la invención tienen un espectro imprevisible de útil actividad farmacológica y buenas propiedades farmacocinéticas. Se trata a este respecto de antagonistas de receptor selectivos de receptores adrenérgicos α<sub>2C</sub>, que producen una relajación vascular y/o una inhibición de la agregación trombocítica y/o una reducción de la presión arterial y/o un aumento del flujo sanguíneo coronario o periférico. Por lo tanto son adecuados para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, preferentemente de enfermedades cardiovasculares, microangiopatías diabéticas, úlceras diabéticas en las extremidades, en particular para promover el sanado de úlceras diabéticas en los pies, insuficiencia cardíaca diabética, enfermedades cardíacas microvasculares coronarias diabéticas, enfermedades vasculares periféricas y cardíacas, enfermedades tromboembólicas e isquemias, trastornos circulatorios periféricos, fenómeno de Raynaud, síndrome de CREST, trastornos microcirculatorios, claudicación intermitente, y neuropatías periféricas y autónomas en humanos y animales.

En particular, los compuestos de acuerdo con la invención muestran una mejoría selectiva para la enfermedad del flujo sanguíneo periférico (micro- y macrocirculación) en condiciones modificadas patofisiológicamente como p. ej., a causa de diabetes o aterosclerosis.

Los compuestos de acuerdo con la invención por lo tanto también son adecuados para su uso como medicamento para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades en humanos y animales.

Los compuestos de acuerdo con la invención por lo tanto son adecuados para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares como por ejemplo para el tratamiento de la hipertensión arterial, de la prevención primaria y/o secundaria así como del tratamiento de la insuficiencia cardíaca, para el tratamiento de angina de pecho estable y no estable, hipertensión pulmonar, enfermedades vasculares periféricas y cardíacas (p. ej., enfermedad oclusiva periférica), arritmias, para el tratamiento de enfermedades tromboembólicas e isquemias como infarto de miocardio, apoplejía, ataques transitorios e isquémicos, trastornos circulatorios periféricos, para prevención de la restenosis, por ejemplo después de los tratamientos de trombolisis, angioplastias transluminales percutáneas (PTA), angioplastias coronarias transluminales percutáneas (PTCA), y bypass así como para el tratamiento del síndrome isquémico, aterosclerosis, enfermedades asmáticas, enfermedades del sistema urogenital como por ejemplo hipertrofia prostática, disfunción eréctil, disfunción sexual femenina e incontinencia.

Los compuestos de la invención se pueden usar además para el tratamiento y/o profilaxis del fenómeno de Raynaud primario y secundario, de trastornos de microcirculación, claudicación intermitente, neuropatías periféricas y autónomas, microangiopatías diabéticas, nefropatía diabética, retinopatía diabética, úlceras diabéticas en las extremidades, disfunción eréctil diabética, síndrome de CREST, eritematosis, onicomiosis, acúfenos, crisis de vértigo, sordera sensitiva súbita, enfermedad de Menière así como trastornos reumáticos.

Además los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados para el tratamiento de síndromes disneicos agudos y enfermedades pulmonares obstructivas crónicas (EPOC), insuficiencia renal aguda y crónica así como para promover el sanado de heridas y aquí en particular el sanado de heridas diabéticas.

Además los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades concomitantes y/o deuteropatías de diabetes mellitus. Ejemplos de enfermedades concomitantes y/o deuteropatías de diabetes mellitus son enfermedades cardíacas diabéticas, como por ejemplo enfermedades cardíacas coronarias diabéticas, enfermedades cardíacas coronarias microvasculares diabéticas (coronary microvascular disease, MVD), insuficiencia cardíaca diabética, cardiomiopatía diabética e infarto de miocardio, hipertensión arterial, microangiopatía diabética, retinopatía diabética, neuropatía diabética, apoplejía, nefropatía diabética, disfunción eréctil diabética, úlceras diabéticas en las extremidades y síndrome diabético de pie. Los compuestos de acuerdo con la invención además son adecuados para promover el sanado de heridas diabéticas, en particular para promover el sanado de úlceras diabéticas en los pies. El fomento del sanado de heridas de úlceras diabéticas del pie se ha definido por ejemplo como mejoría del cerrado de heridas. Además los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados también para la regulación de la circulación sanguínea cerebral y

representan medios efectivos para combatir la migraña. También son adecuados para la prevención y para combatir las consecuencias de eventos de infartos cerebrales (apoplejía cerebral) como apoplejía, isquemias cerebrales y traumatismo craneoencefálico. Del mismo modo los compuestos de acuerdo con la invención pueden usarse para combatir estados dolorosos. Además de esto, los compuestos de acuerdo con la invención también pueden usarse para el tratamiento y/o la prevención de daños micro- y macrovasculares (vasculitis), daños de reperfusión, trombosis arteriales y venosas, enfermedades oncológicas (cáncer de piel, liposarcomas, carcinomas del tracto gastro-intestinal, del hígado, del páncreas, del pulmón, riñones, vía urinaria, próstata y del tracto genital), de enfermedades del sistema nervioso central y trastornos neurodegenerativos (apoplejía, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, demencia, epilepsia, depresiones, esclerosis múltiple, esquizofrenia), de enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes (enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, lupus eritematoso, artritis reumatoide, asma), enfermedades renales (glomerulonefritis), enfermedades tiroideas (hipertiroidismo), hiperhidrosis, enfermedades del páncreas (pancreatitis), fibrosis hepática, enfermedades de la piel (psoriasis, acné, eczemas, neurodermitis, dermatitis, queratitis, formación de cicatrices, formación de verrugas, sabañones), trasplantes cutáneos, enfermedades virales (VPH, HCMV, VIH), caquexia, osteoporosis, necrosis ósea avascular, gota, incontinencia, para el sanado de heridas, para el sanado de heridas en pacientes con anemia de células falciformes y para la angiogénesis.

Otro objeto de la presente descripción es el uso de los compuestos de acuerdo con la invención para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, preferentemente de enfermedades tromboembólicas y/o complicaciones tromboembólicas.

Forman parte de las “enfermedades tromboembólicas” en el sentido de la presente invención en particular las enfermedades como infarto de miocardio con elevación del segmento ST (STEMI) y sin elevación del segmento ST (non-STEMI), la angina de pecho estable, la angina de pecho inestable, re-oclusión y restenosis después de intervenciones coronarias como angioplastia, implante de stent o bypass aortocoronario, enfermedad arterial oclusiva periférica, embolias pulmonares, trombosis venosas profundas y trombosis venosas renales, ataques isquémicos transitorios, así como derrame cerebral trombótico y tromboembólico e hipertensión pulmonar.

Las sustancias son por lo tanto también adecuadas para la prevención y tratamiento de tromboembolias cardiogénicas, como por ejemplo isquemias cerebrales, ataques de apoplejía y tromboembolias sistémicas e isquemias, en pacientes con arritmias cardíacas agudas, intermedias o persistentes, como por ejemplo fibrilación auricular y aquellas que se someten a una cardioversión, además en pacientes con enfermedades en las válvulas cardíacas o con cuerpos intravasculares, como p. ej. válvulas cardíacas artificiales, catéteres, globo intraaórtico de contrapulsación y sondas de marcapasos. Además de esto, los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados para el tratamiento de la coagulación intravascular diseminada (DCI).

Complicaciones tromboembólicas surgen además en caso de anemias hemolíticas microangiopáticas, circulaciones sanguíneas extracorporales, como por ejemplo hemodiálisis, hemofiltración, sistemas de apoyo cardíaco y corazón artificial, así como prótesis valvular cardíaca.

Los compuestos de acuerdo con la invención son especialmente adecuados para la prevención primaria y/o secundaria así como para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca.

En el sentido de la presente invención el término insuficiencia cardíaca comprende también formas patológicas más específicas o emparentadas, como insuficiencia cardíaca aguda descompensada, insuficiencia hemicárdica, insuficiencia hemicárdica izquierda, insuficiencia global, cardiomiopatía isquémica, cardiomiopatía dilatativa, cardiomiopatía hipertrófica, cardiomiopatía idiopática, defecto cardíaco congénito, defecto de válvula cardíaca, insuficiencia cardíaca en defectos valvulares, estenosis de válvula mitral, insuficiencia de válvula mitral, estenosis de válvula aórtica, insuficiencia de válvula aórtica, estenosis de válvula tricúspide, insuficiencia de tricúspide, estenosis de válvula pulmonar, insuficiencia de válvula pulmonar, defecto de válvulas cardíacas combinado, inflamación del músculo cardíaco (miocarditis), miocarditis crónica, miocarditis aguda, miocarditis viral, insuficiencia cardíaca diabética, cardiomiopatía por alcoholismo, enfermedades cardíacas por acumulación así como insuficiencia cardíaca diastólica y sistólica.

Los compuestos de acuerdo con la invención son muy especialmente adecuados para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades cardiovasculares, en particular insuficiencia cardíaca y/o trastornos de circulación sanguínea y microangiopatías en diabetes.

Los compuestos de acuerdo con la invención también son adecuados para la prevención primaria y/o secundaria así como tratamiento de las enfermedades antes mencionadas en niños. Otro objeto de la presente invención son los compuestos de acuerdo con la invención para usar en un procedimiento para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, en particular de las enfermedades antes mencionadas.

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

mencionadas.

Otro objeto de la presente descripción es un procedimiento para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, en particular de las enfermedades antes mencionadas mediante el uso de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la invención. Otro objeto de la presente invención son antagonistas del receptor  $\alpha_{2C}$  adrenérgico para usar en un procedimiento para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades concomitantes y/o deuteropatías de diabetes mellitus, enfermedades cardíacas diabéticas, enfermedades cardíacas coronarias diabéticas, enfermedades cardíacas microvasculares coronarias diabéticas, insuficiencia cardíaca diabética, cardiomiopatía diabética e infarto de miocardio, microangiopatía diabética, retinopatía diabética, neuropatía diabética, nefropatía diabética, disfunción eréctil diabética, úlceras diabéticas en las extremidades, úlceras diabéticas del pie, para promover el sanado de heridas diabéticas y para promover el sanado de úlceras diabéticas en los pies. Otro objeto de la presente invención son antagonistas del receptor  $\alpha_{2C}$  adrenérgico para usar en un procedimiento para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades concomitantes y/o deuteropatías de diabetes mellitus, enfermedades cardíacas diabéticas, enfermedades cardíacas coronarias diabéticas, enfermedades cardíacas microvasculares coronarias diabéticas, insuficiencia cardíaca diabética, cardiomiopatía diabética e infarto de miocardio, microangiopatía diabética, retinopatía diabética, neuropatía diabética, nefropatía diabética, disfunción eréctil diabética, úlceras diabéticas en las extremidades, úlceras diabéticas del pie, para promover el sanado de heridas diabéticas y para promover el sanado de úlceras diabéticas en los pies. Otro objeto de la presente invención son antagonistas de receptor competitivos del receptor  $\alpha_{2C}$  adrenérgico para usar en un procedimiento para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades concomitantes y/o deuteropatías de diabetes mellitus, enfermedades cardíacas diabéticas, enfermedades cardíacas coronarias diabéticas, enfermedades cardíacas microvasculares coronarias diabéticas, insuficiencia cardíaca diabética, cardiomiopatía diabética e infarto de miocardio, microangiopatía diabética, retinopatía diabética, neuropatía diabética, nefropatía diabética, disfunción eréctil diabética, úlceras diabéticas en las extremidades, úlceras diabéticas del pie, para promover el sanado de heridas diabéticas y para promover el sanado de úlceras diabéticas en los pies.

Otro objeto de la presente invención son medicamentos que contienen al menos un antagonista de receptor del receptor  $\alpha_{2C}$  adrenérgico, en combinación con uno o varios coadyuvantes inertes, no tóxicos, adecuados para uso farmacéutico, para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades concomitantes y/o deuteropatías de diabetes mellitus, enfermedades cardíacas diabéticas, enfermedades cardíacas coronarias diabéticas, enfermedades cardíacas microvasculares coronarias diabéticas, insuficiencia cardíaca diabética, cardiomiopatía diabética e infarto del miocardio, microangiopatía diabética, retinopatía diabética, neuropatía diabética, nefropatía diabética, disfunción eréctil diabética, úlceras diabéticas en las extremidades, úlceras diabéticas del pie, para promover el sanado de heridas diabéticas y para promover el sanado de úlceras diabéticas en los pies.

Otro objeto de la presente invención son medicamentos que contienen al menos un antagonista de receptor del receptor  $\alpha_{2C}$  adrenérgico, en combinación con uno o varios coadyuvantes inertes, no tóxicos, adecuados para uso farmacéutico, para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades concomitantes y/o deuteropatías de diabetes mellitus, enfermedades cardíacas diabéticas, enfermedades cardíacas coronarias diabéticas, enfermedades cardíacas microvasculares coronarias diabéticas, insuficiencia cardíaca diabética, cardiomiopatía diabética e infarto del miocardio, microangiopatía diabética, retinopatía diabética, neuropatía diabética, nefropatía diabética, disfunción eréctil diabética, úlceras diabéticas en las extremidades, úlceras diabéticas del pie, para promover el sanado de heridas diabéticas y para promover el sanado de úlceras diabéticas en los pies.

Otro objeto de la presente invención son medicamentos que contienen al menos un antagonista de receptor competitivo del receptor  $\alpha_{2C}$  adrenérgico, en combinación con uno o varios coadyuvantes inertes, no tóxicos, adecuados para uso farmacéutico, para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades concomitantes y/o deuteropatías de diabetes mellitus, enfermedades cardíacas diabéticas, enfermedades cardíacas coronarias diabéticas, enfermedades cardíacas microvasculares coronarias diabéticas, insuficiencia cardíaca diabética, cardiomiopatía diabética e infarto de miocardio, microangiopatía diabética, retinopatía diabética, neuropatía diabética, nefropatía diabética, disfunción eréctil diabética, úlceras diabéticas en las extremidades, úlceras diabéticas del pie, para promover el sanado de heridas diabéticas y para promover el sanado de úlceras diabéticas en los pies.

Otro objeto de la presente invención son medicamentos que contienen al menos un antagonista de receptor del receptor  $\alpha_{2C}$  adrenérgico en combinación con uno o varios otros principios activos seleccionado del grupo que se compone de principios activos que modifican el metabolismo de lípidos, antidiabéticos, agentes hipotensores, agentes que reducen el tono simpático, agentes que favorecen la circulación sanguínea y/o de acción antitrombótica así como antioxidantes, antagonistas de los receptores de corticoides minerales, antagonistas del receptor de vasopresina, nitratos orgánicos y donadores de NO, agonistas del receptor de IP, compuestos de acción inotrópica positiva, sensibilizadores al calcio, inhibidores de ACE, compuestos moduladores de GMPc y AMPc, péptidos natriuréticos, estimuladores de la guanilatociclasa independientes de NO, activadores de la guanilatociclasa independientes de NO, inhibidores de la elastasa neutrófila humana, compuestos que inhiben la cascada de transducción de señal, compuestos moduladores del metabolismo energético del corazón, antagonistas de los receptores de quimiocinas, inhibidores de la p38-quinasa, agonistas de NPY, agonistas de orexina, anorexígenos, inhibidores de PAF-AH, antiflogísticos, analgésicos, antidepresivos y otros psicofármacos. Otro objeto de la presente invención son medicamentos que contienen al menos un antagonista de receptor competitivo del receptor  $\alpha_{2C}$  adrenérgico en combinación con uno o varios otros principios activos seleccionado del grupo que se compone de principios activos que modifican el metabolismo de lípidos, antidiabéticos, agentes hipotensores, agentes que reducen el tono simpático, agentes que favorecen la circulación sanguínea y/o de acción antitrombótica así como antioxidantes, antagonistas de los receptores de corticoides minerales, antagonistas del receptor de vasopresina,

5 nitratos orgánicos y donadores de NO, agonistas del receptor de IP, compuestos de acción inotrópica positiva, sensibilizadores al calcio, inhibidores de ACE, compuestos moduladores de GMPc y AMPc, péptidos natriuréticos, estimuladores de la guanilatociclasa independientes de NO, activadores de la guanilatociclasa independientes de NO, inhibidores de la elastasa neutrófila humana, compuestos que inhiben la cascada de transducción de señal, compuestos moduladores del metabolismo energético del corazón, antagonistas de los receptores de quimiocinas, inhibidores de la p38-quinasa, agonistas de NPY, agonistas de orexina, anorexígenos, inhibidores de PAF-AH, antiflogísticos, analgésicos, antidepresivos y otros psicofármacos.

10 Otro objeto de la presente descripción es un procedimiento para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades concomitantes y/o deuteropatías de diabetes mellitus, enfermedades cardíacas diabéticas, enfermedades cardíacas coronarias diabéticas, enfermedades cardíacas microvasculares coronarias diabéticas, insuficiencia cardíaca diabética, cardiomiopatía diabética e infarto de miocardio, microangiopatía diabética, retinopatía diabética, neuropatía diabética, nefropatía diabética, disfunción eréctil diabética, úlceras diabéticas en las extremidades, úlceras diabéticas del pie, para promover el sanado de heridas diabéticas y para promover el sanado de úlceras diabéticas en los pies, en humanos y animales mediante la administración de una cantidad efectiva de al menos un antagonista de receptor de un receptor  $\alpha_{2C}$  adrenérgico o de un medicamento que contiene al menos un antagonista de receptor del receptor  $\alpha_{2C}$  adrenérgico.

20 Otro objeto de la presente descripción es un procedimiento para el tratamiento y/o la prevención de microangiopatías diabéticas, retinopatía diabética, neuropatía diabética, nefropatía diabética, disfunción eréctil diabética, insuficiencia cardíaca diabética, enfermedades cardíacas microvasculares coronarias diabéticas, úlceras diabéticas en las extremidades, úlceras diabéticas del pie, para promover el sanado de heridas diabéticas y para promover el sanado de úlceras diabéticas en los pies, en humanos y animales mediante la administración de una cantidad efectiva de al menos un antagonista de receptor de un receptor  $\alpha_{2C}$  adrenérgico o de un medicamento que contiene al menos un antagonista de receptor del receptor  $\alpha_{2C}$  adrenérgico.

25 Otro objeto de la presente invención es un procedimiento para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades concomitantes y/o deuteropatías de diabetes mellitus, enfermedades cardíacas diabéticas, enfermedades cardíacas coronarias diabéticas, enfermedades cardíacas microvasculares coronarias diabéticas, insuficiencia cardíaca diabética, cardiomiopatía diabética e infarto de miocardio, microangiopatía diabética, retinopatía diabética, neuropatía diabética, nefropatía diabética, disfunción eréctil diabética, úlceras diabéticas en las extremidades, úlceras diabéticas del pie, para promover el sanado de heridas diabéticas y para promover el sanado de úlceras diabéticas en los pies, en humanos y animales mediante la administración de una cantidad efectiva de al menos un antagonista de receptor competitivo de un receptor  $\alpha_{2C}$  adrenérgico o de un medicamento que contiene al menos un antagonista de receptor competitivo del receptor  $\alpha_{2C}$  adrenérgico. Antagonistas de receptor del receptor  $\alpha_{2C}$  adrenérgico en el sentido de la presente invención son ligandos del receptor o compuestos que bloquean o inhiben las respuestas biológicas mediadas por el agonista del receptor  $\alpha_{2C}$  adrenérgico. Antagonistas de receptor del receptor  $\alpha_{2C}$  adrenérgico en el sentido de la presente invención pueden ser por ejemplo antagonistas competitivos de receptor del receptor  $\alpha_{2C}$  adrenérgico, antagonistas de receptor no competitivos del receptor  $\alpha_{2C}$  adrenérgico, agonistas de receptor del receptor  $\alpha_{2C}$  adrenérgico inverso o moduladores de receptor del receptor  $\alpha_{2C}$  adrenérgico alostérico. 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 medicamentos que contienen un compuesto de acuerdo con la invención y uno o varios otros principios activos, en particular para el tratamiento y/o la prevención de las enfermedades antes mencionadas. Como principios activos adecuados para la combinación se indican a modo de ejemplo y preferentemente: principios activos que modifican el metabolismo de lípidos, antidiabéticos, agentes hipotensores, agentes que reducen el tono simpático, agentes que favorecen la circulación sanguínea y/o de acción antitrombótica así como antioxidantes, antagonistas de los receptores de corticoides minerales, antagonistas del receptor de vasopresina, nitratos orgánicos y donadores de NO, agonistas del receptor de IP, compuestos de acción inotrópica positiva, sensibilizadores al calcio, inhibidores de ACE, compuestos modulares de GMPc y AMPc, péptidos natriuréticos, estimuladores de la guanilatociclasa independientes de NO, activadores de la guanilatociclasa independientes de No, inhibidores de la elastasa neutrófila humana, compuestos que inhiben la cascada de transducción de señal, compuestos moduladores del metabolismo energético del corazón, antagonistas de los receptores de quimiocinas, inhibidores de la p38-quinasa, agonistas de NPY, agonistas de orexina, anorexígenos, inhibidores de PAF-AH, antiflogísticos (inhibidores de COX, antagonistas del receptor de LTB<sub>4</sub>, inhibidor de la síntesis de LTB<sub>4</sub>), analgésicos (aspirina), antidepresivos y otros psicofármacos.

55 Objeto de la presente invención son en particular combinaciones con al menos uno de los compuestos de acuerdo con la invención con al menos un principio activo que modifica el metabolismo de lípidos, un antidiabético, un principio activo para reducir la presión arterial y/o un agente de acción antitrombótica.

Los compuestos de acuerdo con la invención preferentemente pueden combinarse con uno o varios de los principios activos enunciados a continuación:

- 60 • Principios activos que modifican el metabolismo de lípidos, a modo de ejemplo y preferentemente del grupo de los inhibidores de HMG-CoA reductasa, como por ejemplo y preferentemente lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, rosuvastatina, cerivastatina o pitavastatina, inhibidores de la expresión de la HMG-CoA-reductasa, inhibidores de la síntesis de escualeno como a modo de ejemplo y preferentemente

- BMS-188494 o TAK-475, inhibidores de ACAT como a modo de ejemplo y preferentemente melinamida, pactimibe, eflucimibe o SMP-797, inductores del receptor de LDL, inhibidores de la absorción de colesterol como a modo de ejemplo y preferentemente ezetimibe, tiquesida o pamaquesida, absorbedor de ácido biliar polimérico, como a modo de ejemplo y preferentemente colestiramina, colestipol, colesolvam, colestagel o colestimida, inhibidores de la reabsorción del ácido biliar, como a modo de ejemplo y preferentemente ASBT (= IBAT)-inhibidores como p. ej., elobixibat (AZD-7806), S-8921, AK-105, canosimibe (BARI-1741, AVE-5530), SC-435 o SC-635, inhibidores de MTP como a modo de ejemplo y preferentemente implitapida o JTT-130, inhibidores de lipasa como a modo de ejemplo y preferentemente orlistat, activadores de LpL, fibratos, niacina, inhibidores de CETP, como a modo de ejemplo y preferentemente torcetrapib, dalcetrapib (JTT-705) o vacunas CETP (Avant), agonistas de PPAR- $\gamma$ - y/o PPAR- $\delta$ , como a modo de ejemplo y preferentemente pioglitazona o rosiglitazona y/o endurobol (GW-501516), moduladores de RXR, moduladores de FXR, moduladores de LXR, hormonas tiroideas y/o miméticos tiroideos como a modo de ejemplo y preferentemente D-tiroxina o 3,5,3'-triyodotironina (T3), inhibidores de ATP-citrato-liasa, antagonistas de Lp(a), antagonistas del receptor 1 de cannabinoides, como a modo de ejemplo y preferentemente rimonabant o surinabant (SR-147778), agonistas del receptor de leptina, agonistas del receptor de bombesina, agonistas del receptor de histamina, agonistas del receptor de niacina, como a modo de ejemplo y preferentemente niacina, acipimox, acifran o radecol, así como de los antioxidantes / captadores de radicales como a modo de ejemplo y preferentemente probucol, succinobucol (AGI-1067), BO-653 o AEOL-10150;
- Antidiabéticos que están indicados en el Vademécum alemán (Rote Liste) 2014, capítulo 12. Se entiende por antidiabéticos preferentemente la insulina y los derivados de insulina así como principios activos de acción hipoglucémica oral. La insulina y los derivados de insulina comprenden en este caso tanto las insulinas de origen animal, humano o biotecnológico como también mezclas de estas. Los principios activos de acción hipoglucémica oral comprenden preferentemente sulfonilureas, biguanidas, derivados de meglitinida, inhibidores de la glucosidasa y agonistas PPAR-gamma. Como sulfonilureas se mencionan a modo de ejemplo y preferentemente, tolbutamida, glibenclamida, glimepirid, Glipizid o Gliclazid, como biguanida se mencionan a modo de ejemplo y preferentemente, metformina, como derivados de meglitinida se mencionan a modo de ejemplo y preferentemente repaglinida o nateglinida, como inhibidores de glucosidasa se mencionan a modo de ejemplo y preferentemente miglitol o acarbosa, oxadiazolidinona, tiazolidindiona, agonistas del receptor de GLP 1, antagonistas de glucagón, sensibilizadores de insulina, agonistas del receptor de CCK 1, agonistas del receptor de leptina, inhibidores de enzimas hepáticas que intervienen en la estimulación de la gluconeogénesis y/o de la glucogenolisis, moduladores de la absorción de glucosa así como de las sustancias de apertura del canal de potasio, como p. ej., aquellos que se han revelado en los documentos WO 97/26265 y WO 99/03861;
  - Principios activos que reducen la presión arterial, a modo de ejemplo y preferentemente del grupo de los antagonistas de calcio como a modo de ejemplo y preferentemente nifedipino, amlodipin, verapamilo o diltiazem, antagonistas de angiotensina AII, como a modo de ejemplo y preferentemente losartan, valsartano, candesartan, embusartan o telmisartano, inhibidores de ACE, como a modo de ejemplo y preferentemente enalapril, captopril, ramipril, delapril, fosinopril, quinopril, perindopril otrandopril, bloqueadores de receptores beta, como a modo de ejemplo y preferentemente propranolol, atenolol, timolol, pindolol, alprenolol, oxprenolol, penbutolol, bupranolol, metipranolol, nadolol, mepindolol, carazalol, sotalol, metoprolol, betaxolol, celiprolol, bisoprolol, carteolol, esmolol, labetalol, carvedilol, adaprolol, landiolol, nebivolol, epanolol o bucindolol, bloqueadores de receptores alfa, como a modo de ejemplo y preferentemente prazosina, inhibidores de ECE, inhibidores de la rhoquinasa y de los inhibidores de la vasopeptidasa, así como de los diuréticos, como a modo de ejemplo y preferentemente un diurético del asa como furosemida, bumetanida o torsemida, o un diurético tiazida o similar a la tiazida como clorotiazida o hidroclorotiazida o antagonistas A1 como rolofilinas, tonopofilinas y SLV-320;
  - Agentes que reducen el tono simpático como a modo de ejemplo y preferentemente reserpina, clonidina o alfa-metil-dopa, o en combinación con un agonista del canal de potasio, como a modo de ejemplo y preferentemente minoxidilo, diazóxido, dihidralazina o hidralazina;
  - Agentes de acción antitrombótica, a modo de ejemplo y preferentemente del grupo de los inhibidores de la agregación trombocítica, como a modo de ejemplo y preferentemente aspirina, clopidogrel, ticlopidina, cilostazol o dipiridamol, o de los anticoagulantes como los inhidores de trombina, como a modo de ejemplo y preferentemente ximelagatran, melagatran, bivalirudina o clexano, un antagonista de GPIIb/IIIa, como a modo de ejemplo y preferentemente tirofiban o abciximab, un inhibidor del factor Xa, como a modo de ejemplo y preferentemente rivaroxaban, edoxaban (DU-176b), apixaban, otamixabano, fidexabano, razaxabano, fondaparinux, idraparinux, PMD-3112, YM-150, KFA-1982, EMD-503982, MCM-17, MLN-1021, DX 9065a, DPC 906, JTV 803, SSR-126512 o SSR-128428, con heparina o un derivado de heparina de bajo peso molecular (LMW) o con un antagonista de vitamina K, como a modo de ejemplo y preferentemente cumarina;
  - Antagonistas de receptor de adlosterona y corticoide mineral como a modo de ejemplo y preferentemente espironolactona, eplerenona o finerenona;
  - Antagonistas de receptor de vasopresina, como a modo de ejemplo y preferentemente conivaptan, tolvaptan, lixivaptan o satavaptan (SR-121463);

- Nitratos orgánicos y donadores de NO como a modo de ejemplo y preferentemente nitroprusiato de sodio, nitroglicerina, mononitrato de isosorbida, dinitrato de isosorbida, molsidomina o SIN-1, o en combinación con NO inhalativo;
- 5 • Agonistas del receptor de IP como a modo de ejemplo y preferentemente iloprost, treprostinilo, beraprost y selexipag (NS-304);
- Compuestos de acción inotrópica positiva, como a modo de ejemplo y preferentemente glicósidos cardíacos (digoxina), agonistas beta-adrenérgicos y dopaminérgicos como isoproterenol, adrenalina, noradrenalina, dopamina o dobutamina;
- Sensibilizadores al calcio, como a modo de ejemplo y preferentemente levosimendan;
- 10 • Compuestos que inhiben la degradación de guanosinamonofosfato cíclico (GMPc) y/o adenosinamonofosfato cíclico (AMPc), como por ejemplo inhibidores de las fosfodiesterasas (PDE) 1, 2, 3, 4 y/o 5, en particular de inhibidores de PDE 5 como sildenafil, vardenafil y tadalafil así como inhibidores de PDE 3 como milrinona;
- Péptidos natriuréticos, como p. ej., "atrial natriuretic peptide" (ANP, Anaritida), "B-type natriuretic peptide" o "brain natriuretic peptide" (BNP, Nesiritida), "C-type natriuretic peptide" (CNP) así como urodilatina;
- 15 • Estimuladores independientes de NO, pero dependientes de hemo de la guanilatociclasa, como en particular de los compuestos descritos en los documentos WO 00/06568, WO 00/06569, WO 02/42301 y WO 03/095451;
- Activadores independientes de NO y de hemo de la guanilatociclasa, como en particular los compuestos descritos en los documentos WO 01/19355, WO 01/19776, WO 01/19778, WO 01/19780, WO 02/070462 y WO 02/070510;
- 20 • inhibidores de la elastasa neutrófila humana (HNE), como por ejemplo sivelestat y DX-890 (reltran);
- los compuestos inhibidores de la cascada de transducción de señal, como por ejemplo los inhibidores de la tirosinaquinasa e inhibidores de la multiquinasa, en particular sorafenib, imatinib, gefitinib y erlotinib; y/o
- compuestos que influyen sobre el metabolismo energético del corazón, como por ejemplo etomoxir, dicloroacetato, ranolazina y trimetazidina.

25 Especialmente preferidas en el marco de la presente invención son combinaciones que contienen al menos uno de los compuestos de acuerdo con la invención así como uno o varios otros principios activos seleccionado del grupo que se compone de inhibidores de la HMG-CoA-reductasa (estatinas), diuréticos, bloqueadores de receptores beta, nitratos orgánicos y donantes de NO, inhibidores de ACE, antagonistas-All de angiotensina, antagonistas de receptores de aldosterona y corticoides minerales, antagonistas del receptor de vasopresina, inhibidores de la agregación trombocítica y anticoagulantes, así como las combinaciones para usar para el tratamiento y/o la

30 prevención de las enfermedades antes mencionadas. Especialmente preferidas en el marco de la presente invención son combinaciones que contienen al menos uno de los compuestos de acuerdo con la invención así como uno o varios otros principios activos seleccionados del grupo que se compone de heparina, antidiabéticos, inhibidores de ACE, diuréticos y antibióticos, así como las combinaciones para el uso en un procedimiento para promover el

35 sanado de heridas diabéticas y para el tratamiento y/o la prevención de úlceras diabéticas en las extremidades, en particular para promover el sanado de úlceras diabéticas en los pies.

Especialmente preferido en el marco de la presente invención son los compuestos para usar en un procedimiento para promover el sanado de heridas diabéticas y para el tratamiento y/o la prevención de úlceras diabéticas en las extremidades, en particular para promover el sanado de úlceras diabéticas en los pies, donde el compuesto de la

40 fórmula (I) se usa adicionalmente a una o varias de las siguientes terapias físicas y/o tópicas: el manejo de la herida como vendajes, resección de la herida, pérdida de peso con calzado adecuado, PDGF (Regranex), terapia de oxígeno hiperbárica, terapia de la herida con presión negativa. Los compuestos de la invención pueden actuar en forma sistémica y/o local. Para este propósito, se pueden administrar de una manera adecuada, por ejemplo por vía oral, parenteral, pulmonar, nasal, sublingual, lingual, bucal, rectal, dérmica, transdérmica, conjuntival o vía ótica, o

45 como un implante o un stent.

Los compuestos de la invención se pueden administrar en formas de administración adecuadas para estas vías de administración.

Las formas de administración adecuadas para administración oral son aquellas que funcionan de acuerdo con estado de la técnica y liberan los compuestos de la invención rápidamente y/o en forma modificada, y que contienen

50 los compuestos de la invención en forma cristalina y/o forma amorfa y/o disuelta, por ejemplo, comprimidos (comprimidos no recubiertos o recubiertos, por ejemplo con recubrimientos entéricos o recubrimientos que son insolubles o se disuelven con un retraso y controlan la liberación del compuesto de la invención), comprimidos que se desintegran rápidamente en la boca, o películas/oblas, películas/líofilizados, cápsulas (por ejemplo, cápsulas duras o blandas de gelatina), comprimidos recubiertos con azúcar, gránulos, pellas, polvos, emulsiones,

suspensiones, aerosoles o soluciones.

La administración parenteral se puede realizar evitando una etapa de absorción (por ejemplo, por una vía intravenosa, intraarterial, intracardíaca, intraespinal o intralumbar) o con inclusión de una absorción (por ejemplo, por una vía intramuscular, subcutánea, intracutánea, percutánea o intraperitoneal). Las formas de administración adecuadas para la administración parenteral incluyen formulaciones para inyección e infusión en forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, liofilizados o polvos estériles.

Se prefiere la administración por vía oral.

En el uso a modo de ejemplo de los compuestos de la fórmula (I) para promover el sanado de heridas diabéticas, en particular para promover el sanado de úlceras diabéticas en los pies, además de la administración oral también se prefiere la aplicación en forma de una formulación tópica.

Para las otras vías de administración, los ejemplos adecuados son medicamentos de inhalación (que incluyen inhaladores de polvo, nebulizadores), gotas nasales, soluciones o aerosoles; comprimidos para administración sublingual, lingual o bucal, películas/oblas o cápsulas, supositorios, preparaciones para los oídos u ojos, cápsulas vaginales, suspensiones acuosas (lociones, mezclas para agitar), suspensiones lipófilas, pomadas, cremas, sistemas terapéuticos transdérmicos (por ejemplo, parches), leche, pastas, espumas, polvos de espolvoreo, implantes o stents.

Los compuestos de la invención se pueden convertir en las formas de administración mencionadas. Esto se puede lograr de una manera conocida per se por medio de la mezcla con coadyuvantes adecuados para uso farmacéutico, no tóxicos e inertes. Estos coadyuvantes incluyen 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, por ejemplo ácido ascórbico), colorantes (por ejemplo, pigmentos inorgánicos, por ejemplo óxidos de hierro) y correctores de sabor y/u olor.

Otro objeto de la presente invención son medicamentos que contienen por lo menos un compuesto de la invención, preferiblemente junto con uno o más coadyuvantes inertes no tóxicos adecuados para uso farmacéutico, y el uso de los mismos para los fines mencionados con anterioridad.

En general ha resultado ventajoso en la administración oral administrar cantidades de aproximadamente 0,1 a 250 mg cada 24 horas, preferentemente de 0,1 mg a 50 mg cada 24 horas, para lograr resultados eficaces. La dosis puede distribuirse en varias tomas por día. A modo de ejemplo, es habitual una aplicación de dos o tres veces por día.

A pesar de esto, puede ser necesario desviarse de las cantidades especificadas, dependiendo específicamente del peso corporal, la vía de administración, el comportamiento individual frente al principio activo, el tipo de formulación, y el tiempo o el intervalo de administración.

Otro objeto de la presente invención es un compuesto de la fórmula (I), tal como se ha descrito antes, para usar en un procedimiento para el tratamiento y/o la prevención de formas primarias y secundarias de microangiopatías diabéticas, sanado de heridas diabéticas, úlceras diabéticas en las extremidades, en particular para promover el sanado de úlceras diabéticas en los pies, retinopatía diabética, nefropatía diabética, disfunción eréctil diabética, insuficiencia cardíaca diabética, enfermedades cardíacas microvasculares coronarias diabéticas, enfermedades vasculares periféricas y cardíacas, enfermedades tromboembólicas e isquemias, trastornos circulatorios periféricos, fenómeno de Raynaud, síndrome de CREST, trastornos microcirculatorios, claudicación intermitente, y neuropatías periféricas y autónomas.

Otro objeto de la presente invención es un compuesto de la fórmula (I), tal como se ha descrito antes, para usar en un procedimiento para el tratamiento y/o la prevención de formas primarias y secundarias de insuficiencia cardíaca, enfermedades vasculares periféricas y cardíacas, enfermedades tromboembólicas e isquemias, trastornos circulatorios periféricos, fenómeno de Raynaud, trastornos microcirculatorios, claudicación intermitente, neuropatías periféricas y autónomas, microangiopatías diabéticas, nefropatía diabética, retinopatía diabética, úlceras diabéticas en las extremidades y síndrome de CREST, así como para el sanado de heridas diabéticas, en particular para promover el sanado de úlceras diabéticas en los pies. Otro objeto de la presente invención es un compuesto de la fórmula (I), tal como se ha descrito antes, para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de formas primarias y secundarias de microangiopatías diabéticas, sanado de heridas diabéticas, úlceras diabéticas en las extremidades, en particular para promover el sanado de úlceras diabéticas en los pies, retinopatía diabética, nefropatía diabética, disfunción eréctil diabética, insuficiencia cardíaca diabética, enfermedades cardíacas microvasculares coronarias diabéticas, enfermedades vasculares periféricas y cardíacas, enfermedades tromboembólicas e isquemias, trastornos circulatorios periféricos, fenómeno de Raynaud, síndrome de CREST, trastornos microcirculatorios, claudicación intermitente, y neuropatías periféricas y autónomas.

Otro objeto de la presente invención es el uso de un compuesto de la fórmula (I), tal como se ha descrito antes, para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de formas primarias y secundarias de insuficiencia cardíaca, enfermedades vasculares periféricas y cardíacas, enfermedades tromboembólicas e isquemias, trastornos circulatorios periféricos, fenómeno de Raynaud, trastornos microcirculatorios, claudicación intermitente, neuropatías periféricas y autónomas, microangiopatías diabéticas, nefropatía diabética, retinopatía diabética, úlceras diabéticas en las extremidades y síndrome de CREST, así como para el sanado de heridas

diabéticas, en particular para promover el sanado de úlceras diabéticas en los pies.

Otro objeto de la presente invención es un medicamento que contiene un compuesto de la fórmula (I), tal como se ha descrito antes, en combinación con uno o varios coadyuvantes inertes, no tóxicos, adecuados para uso farmacéutico.

- 5 Otro objeto de la presente invención es un medicamento que contiene un compuesto de la fórmula (I), tal como se ha descrito antes, en combinación con uno o varios otros principios activos seleccionado del grupo que se compone de principios activos que modifican el metabolismo de lípidos, antidiabéticos, agentes hipotensores, agentes que reducen el tono simpático, agentes que favorecen la circulación sanguínea y/o de acción anti-trombótica así como antioxidantes, antagonistas de los receptores de corticoides minerales, antagonistas del receptor de vasopresina, 10 nitratos orgánicos y donadores de NO, agonistas del receptor de IP, compuestos de acción inotrópica positiva, sensibilizadores al calcio, inhibidores de ACE, compuestos modulares de GMPc y AMPc, péptidos natriuréticos, estimuladores de la guanilatociclasa independientes de NO, activadores de la guanilatociclasa independientes de NO, inhibidores de la elastasa neutrófila humana, compuestos que inhiben la cascada de transducción de señal, compuestos moduladores del metabolismo energético del corazón, antagonistas de los receptores de quimiocinas, 15 inhibidores de la p38-quinasa, agonistas de NPY, agonistas de orexina, anorexígenos, inhibidores de PAF-AH, antiflogísticos, analgésicos, antidepresivos y otros psicofármacos.

- Otro objeto de la presente invención es un medicamento de acuerdo con las explicaciones anteriores para el tratamiento y/o la prevención de formas primarias y secundarias de microangiopatías diabéticas, sanado de heridas diabéticas, úlceras diabéticas en las extremidades, en particular para promover el sanado de úlceras diabéticas en 20 los pies, retinopatía diabética, nefropatía diabética, disfunción eréctil diabética, insuficiencia cardíaca diabética, enfermedades cardíacas microvasculares coronarias diabéticas, enfermedades vasculares periféricas y cardíacas, enfermedades tromboembólicas e isquemias, trastornos circulatorios periféricos, fenómeno de Raynaud, síndrome de CREST, trastornos microcirculatorios, claudicación intermitente, y neuropatías periféricas y autónomas. Otro objeto de la presente invención es un medicamento de acuerdo con las explicaciones anteriores para el tratamiento y/o la prevención de formas primarias y secundarias de insuficiencia cardíaca, enfermedades vasculares periféricas y cardíacas, enfermedades tromboembólicas e isquemias, trastornos circulatorios periféricos, fenómeno de Raynaud, trastornos microcirculatorios, claudicación intermitente, neuropatías periféricas y autónomas, 25 microangiopatías diabéticas, nefropatía diabética, retinopatía diabética, úlceras diabéticas en las extremidades y síndrome de CREST, así como para el sanado de heridas diabéticas, en particular para promover el sanado de úlceras diabéticas en los pies. 30

- Otro objeto de la presente descripción es un procedimiento para el tratamiento y/o la prevención de formas primarias y secundarias de microangiopatías diabéticas, sanado de heridas diabéticas, úlceras diabéticas en las extremidades, en particular para promover el sanado de úlceras diabéticas en los pies, retinopatía diabética, nefropatía diabética, disfunción eréctil diabética, insuficiencia cardíaca diabética, enfermedades cardíacas microvasculares coronarias diabéticas, enfermedades vasculares periféricas y cardíacas, enfermedades tromboembólicas e isquemias, 35 trastornos circulatorios periféricos, fenómeno de Raynaud, síndrome de CREST, trastornos microcirculatorios, claudicación intermitente, y neuropatías periféricas y autónomas en humanos y animales mediante la administración de una cantidad efectiva de al menos un compuesto de la fórmula (I), tal como se ha descrito antes, o de un medicamento, tal como se ha descrito antes.

- 40 Otro objeto de la presente descripción es un procedimiento para el tratamiento y/o la prevención de formas primarias y secundarias de insuficiencia cardíaca, enfermedades vasculares periféricas y cardíacas, enfermedades tromboembólicas e isquemias, trastornos circulatorios periféricos, fenómeno de Raynaud, trastornos microcirculatorios, claudicación intermitente, neuropatías periféricas y autónomas, microangiopatías diabéticas, nefropatía diabética, retinopatía diabética, úlceras diabéticas en las extremidades y síndrome de CREST, así como 45 para el sanado de heridas diabéticas, en particular para promover el sanado de úlceras diabéticas en los pies, en humanos y animales mediante la administración de una cantidad efectiva de al menos un compuesto de la fórmula (I), tal como se ha descrito antes, o de un medicamento, tal como se ha descrito antes. A menos que se indique lo contrario, los porcentajes en las pruebas y ejemplos que siguen son porcentajes en peso; las partes son partes en peso. Las relaciones de disolventes, relaciones de dilución y datos de concentración de las soluciones líquido/líquido están en cada caso basados en el volumen. La indicación "p/v" significa "peso/volumen". Así, por ejemplo, "10 % 50 p/v" significa: 100 ml de solución o suspensión contienen 10 g de sustancia.

- Cuando en los intermedios de síntesis descritos a continuación y en los ejemplos de realización de la invención, se indica un compuesto en forma de una sal de la correspondiente base o bien ácido, entonces la composición estequiométrica exacta de una sal de ese tipo, tal como fue obtenida según el procedimiento de preparación y/o 55 purificación respectivo, por lo general no es conocida. Por lo tanto, en tanto no se hayan especificado en mayor detalle, los agregados a los nombres y a las fórmulas estructurales como por ejemplo "clorhidrato", "trifluoroacetato", "sal de oxalato", "sal de sodio" o bien "x HCl", "x CF<sub>3</sub>COOH", "xC<sub>2</sub>O<sub>4</sub><sup>2-</sup>", "x Na<sup>+</sup>" en tales sales no debe entenderse en sentido estequiométrico, sino solamente tienen carácter descriptivo respecto de los componentes formadores de sal contenidos.

- 60 Lo mismo se aplica para el caso que los intermedios de síntesis o los ejemplos de realización o las sales de ellos se

obtuvieron según los procedimientos de preparación y/o purificación descritos en forma de solvatos, como por ejemplo hidratos, cuya composición estequiométrica (en tanto sea de un tipo definido) no es conocida.

### **A) Ejemplos**

Abreviaturas:

ca.	aprox.
CDI	carbonyldiimidazol
d	día(s), doblete (en RMN)
CCF	cromatografía de capa fina
IQD	ionización química directa (en EM)
dd	doblete doble (en RMN)
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
DSC	carbonato de disuccinimidilo
d. t.	del teórico (en rendimiento)
eq.	equivalente(s)
IEP	ionización por electropulverización (en EM)
h	hora(s)
HATU	Hexafluorofosfato de <i>O</i> -(7-azabenzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio
HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento, alta presión
AV	alto vacío
LDA	diisopropilamida de litio
m	multiplete (en RMN)
min	minuto(s)
EM	espectrometría de masa
RMN	espectroscopia de resonancia magnética
PYBOP	hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris(pirrolidino)fosfonio
c	cuadruplete (en RMN)
RP	fase reversa (en HPLC)
TA	temperatura ambiente
R <sub>t</sub>	tiempo de retención (en HPLC)
s	singulete (en RMN)
t	triplete (en RMN)
T3P	anhídrido de ácido propilfosfónico al 50 % en acetato de etilo o DMF
THF	tetrahidrofurano

#### 5 **Procedimientos CL-EM y HPLC:**

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

10 **Procedimiento 2 (CL-EM):** Instrumento: Waters Acquity SQD UPLC System; columna: Waters Acquity UPLC HSS T3 1,8 μ, 50 mm x 1 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,25 ml de de ácido fórmico al 99 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,25 ml de de ácido fórmico al 99 %; gradiente: 0,0 min 90 % A → 1,2 min 5 % A → 2,0 min 5 % A; horno: 50 °C; caudal: 0,40 ml/min; detección UV: 210-400 nm.

**Procedimiento 3 (CL-EM):** Instrumento: Waters Acquity SQD UPLC System; columna: Waters Acquity UPLC HSS T3 1,8  $\mu$ , 30 mm x 2 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,25 ml de de ácido fórmico al 99 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,25 ml de de ácido fórmico al 99 %; gradiente: 0,0 min 90 % A  $\rightarrow$  1,2 min 5 % A  $\rightarrow$  2,0 min 5 % A; horno: 50 °C; caudal: 0,60 ml/min; detección UV: 208-400 nm.

- 5 **Procedimiento 4 (CL-EM):** Instrumento: Micromass Quattro Premier con Waters UPLC Acquity; columna: Thermo Hypersil GOLD 1,9  $\mu$  50 mm x 1 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,50 ml de de ácido fórmico al 50 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de de ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min 90 % A  $\rightarrow$  0,1 min 90 % A  $\rightarrow$  1,5 min 10 % A  $\rightarrow$  2,2 min 10 % A; horno: 50 °C; caudal: 0,33 ml/min; detección UV: 210 nm.

- 10 **Procedimiento 5 (CL-EM):** Tipo de equipo EM: Waters (Micromass) Quattro Micro; tipo de equipo HPLC: Agilent 1100 Series; columna: Thermo Hypersil GOLD 3  $\mu$  20 mm x 4 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de de ácido fórmico al 50 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de de ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min 100 % A  $\rightarrow$  3,0 min 10 % A  $\rightarrow$  4,0 min 10 % A  $\rightarrow$  4,01 min 100 % A (caudal: 2,5 ml)  $\rightarrow$  5,00 min 100 % A; horno: 50 °C; caudal: 2 ml/min; detección UV: 210 nm.

- 15 **Procedimiento 6 (CL-EM):** Tipo de equipo EM: Waters ZQ; tipo de equipo HPLC: Agilent 1100 Series; columna: Thermo Hypersil GOLD 3  $\mu$  20 mm x 4 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de de ácido fórmico al 50 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de de ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min 100 % A  $\rightarrow$  3,0 min 10 % A  $\rightarrow$  4,0 min 10 % A  $\rightarrow$  4,1 min 100 % A; horno: 55 °C; caudal: 2 ml/min; detección UV: 210 nm.

- 20 **Procedimiento 7 (CL-EM):** Instrumento EM: Waters (Micromass) QM; tipo de equipo HPLC: Agilent 1100 Series; columna: Agilent ZORBAX Extend-C 18 3,0x50 mm 3,5 micrones; eluyente A: 1 l de agua + 0,0,1 mol de carbonato de amonio, eluyente B: 1 l de acetonitrilo; gradiente: 0,0 min 98 % A  $\rightarrow$  0,2 min 98 % A  $\rightarrow$  3,0 min 5 % A  $\rightarrow$  4,5 min 5 % A; horno: 40 °C; caudal: 1,75 ml/min; detección UV: 210 nm.

- 25 **Procedimiento 8 (CL-EM):** Instrumento EM: Waters (Micromass) Quattro Micro; tipo de equipo HPLC: Agilent 1100 Serie; columna: YMC-Triart C18 3  $\mu$  50 x 3 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,0,1 mol de carbonato de amonio, eluyente B: 1 l de acetonitrilo; gradiente: 0,0 min 100 % A  $\rightarrow$  2,75 min 5 % A  $\rightarrow$  4,5 min 5 % A; horno: 40 °C; caudal: 1,25 ml/min; detección UV: 210 nm.

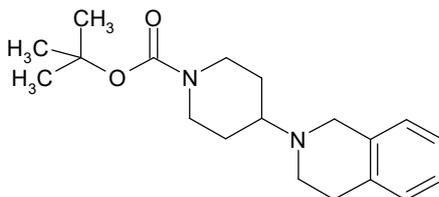
**Procedimiento 9 (HPLC preparativa):** columna: Waters XBridge 50 mm x 19 mm, 10  $\mu$ m; eluyente A: agua + 0,5 % de de hidróxido de amonio; eluyente B: acetonitrilo, 5 min = 95 % A; 25 min = 50 % A, 38 min = 50 % A, 38,1 min = 5 % A, 43 min = 5 % A, 43,01 min = 95 % A, 48,0 min = 5 % A; caudal 20 ml/min; detección UV: 210 nm.

La asignación de los datos de RMN se efectúa en tanto las señales no estén cubiertas por disolventes.

### 30 **Compuestos de partida**

#### **Ejemplo 1A**

4-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

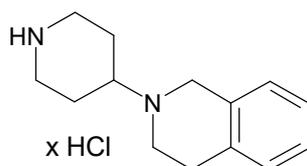


- 35 Se disolvieron 150 g (753 mmol) de 4-oxopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo así como 120 g (903 mmol) de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina en 1500 ml de THF y se mezcló con 239 g (1129 mmol) de triacetoxiborohidruro de sodio, manteniéndose la temperatura de la mezcla a aprox. 30 °C. Se continuó agitando durante aprox. 1 h a TA y a continuación se mezcló con aprox. 1000 ml de solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio. Se extrajo con aprox. 500 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con otros 500 ml de solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio así como con 200 ml de solución saturada de cloruro de sodio. A continuación se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. Se obtuvieron 234 g (98 % d. t.) del producto objetivo, que se continuó procesando sin otra purificación adicional.

- 40 CL-EM [procedimiento 1]:  $R_t$  = 0,72 min; EM (IEPpos):  $m/z$  = 317 (M + H)<sup>+</sup>  
RMN de <sup>1</sup>H (400MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm]= 1,47 (s, 9 H) 1,48 - 1,60 (m, 2 H) 1,75 - 1,94 (m, 3 H) 2,56 - 2,66 (m, 1 H) 2,67 - 2,81 (m, 2 H) 2,81 - 2,93 (m, 4 H) 3,78 (s, 2 H) 4,08 - 4,27 (m, 1 H) 6,98 - 7,05 (m, 1 H) 7,07 - 7,14 (m, 3 H).

#### 45 **Ejemplo 2A**

2-(piperidin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina clorhidrato



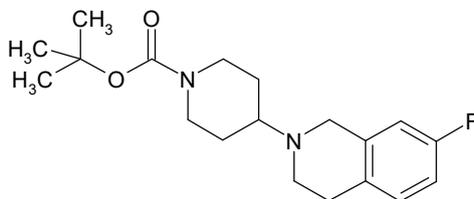
Se disolvieron 210 g (664 mmol) del compuesto del Ejemplo 1A en 1600 ml de diclorometano y se mezclaron con 830 ml (3318 mmol) de cloruro de hidrógeno 4M en dioxano, manteniéndose la temperatura de la mezcla a 25-30 °C. El producto comenzó a cristalizar después de adicionar aprox. 1/3 de la cantidad. Se continuó agitando durante aprox. 20 h a TA y a continuación se mezcló con aprox. 2000 ml de terc-butil-metiléter. Se posreparó por filtración con succión el precipitado formado, se lavó con terc-butil-metiléter y se secó al vacío. Se obtuvieron 185 g (97 % d. t.) del producto objetivo como sólido de color blanco.

CL-EM [procedimiento 7]:  $R_t = 2,08$  min; EM (IEPpos):  $m/z = 217$  (M + H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1,96 - 2,20 (m, 2H), 2,28 - 2,44 (m, 2H), 2,81 - 3,51 (m, 6H), 3,51 - 3,80 (m, 3H), 4,33 - 4,51 (m, 2H), 7,17 - 7,35 (m, 4H), 8,92 - 9,10 (m, 1H), 9,12 - 9,32 (m, 1H), 11,47 (s ancho, 1H).

### Ejemplo 3A

4-(7-fluoro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

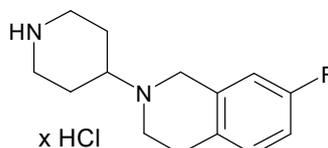


Se disolvieron 1,40 g (7,03 mmol) de 4-oxopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo, 1,58 g (8,43 mmol) de 7-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina clorhidrato así como 2,45 ml (14,05 mmol) de N,N-diisopropiletilamina en 50 ml de diclorometano y se mezclaron con aprox. 1,5 g de criba molar (4Å). La suspensión se agitó 1 h a TA. A continuación, se añadieron 2,23 g (10,54 mmol) de triacetoxiborohidruro de sodio y se agitó ca. 18 h a TA. Para el procesamiento se diluyó con aprox. 50 ml de diclorometano y a continuación se lavó dos veces con aprox. 100 ml de solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio. Las fases acuosas combinadas se extrajeron una vez con aprox. 50 ml de diclorometano. Se extrajo con aprox. 500 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con otros 500 ml de solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio así como con 200 ml de solución saturada de cloruro de sodio. A continuación las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (elución con ciclohexano/acetato de etilo 5:1 - 2:1). Se obtuvieron 1,58 g (67 % d. t.) del producto objetivo.

CL-EM [procedimiento 3]:  $R_t = 0,62$  min; EM (IEPpos):  $m/z = 335$  (M + H)<sup>+</sup>

### Ejemplo 4A

7-fluoro-2-(piperidin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina clorhidrato



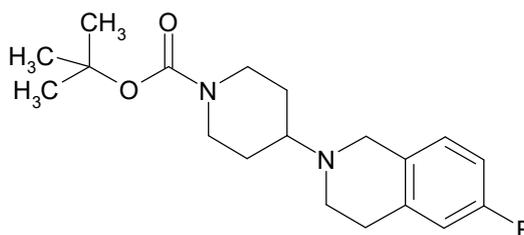
Se disolvieron 1,58 g (4,72 mmol) del compuesto del Ejemplo 3A en ca. 30 ml de diclorometano y se mezclaron con 7,1 ml (28,35 mmol) de cloruro de hidrógeno 4M en dioxano. Se continuó agitando durante aprox. 20 h a TA y a continuación se mezcló con aprox. 100 ml de dietiléter. Se separó por filtración con succión el precipitado formado, se lavó con dietiléter y se secó al alto vacío. Se obtuvieron 1,17 g (81 % d. t.) del producto objetivo como sólido de color blanco.

CL-EM [procedimiento 3]:  $R_t = 0,18$  min; EM (IEPpos):  $m/z = 235$  (M + H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1,96 - 2,17 (m, 2 H), 2,27 - 2,43 (m, 2 H), 2,85 - 3,08 (m, 3 H), 3,50 - 3,62 (m, 1 H), 3,20 - 3,47 (m, 3H), 3,63 - 3,78 (m, 1 H), 4,30 - 4,58 (m, 2 H), 7,07 - 7,17 (m, 2 H), 7,21 - 7,41 (m, 1 H), 8,86 - 9,26 (m, 1 H), 11,49 - 11,79 (m, 2 H).

### Ejemplo 5A

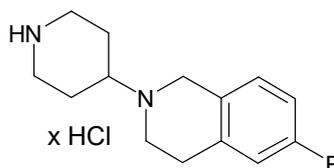
4-(6-fluoro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



Se disolvieron 1,73 g (8,66 mmol) de 4-oxopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo, 1,95 g (10,39 mmol) de 6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina clorhidrato así como 3,02 ml (17,32 mmol) de N,N-diisopropiletilamina en 50 ml de diclorometano y se añadieron aprox. 10 g de tamiz molar (4Å). La suspensión se agitó 1 h a TA. A continuación se mezcló con 2,75 g (12,99 mmol) de triacetoxiborohidruro de sodio y se agitó ca. 18 h a TA. Para el procesamiento se diluyó con aprox. 50 ml de diclorometano y a continuación se lavó dos veces con aprox. 100 ml de solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio. Las fases acuosas combinadas se extrajeron una vez con aprox. 50 ml de diclorometano. Se extrajeron aprox. 500 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con otros 500 ml de solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio así como con 200 ml de solución saturada de cloruro de sodio. A continuación las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (elución con ciclohexano/acetato de etilo 2:1 - 1:1). Se obtuvieron 2,73 g (94 % d. t.) del producto objetivo.  
CL-EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,70$  min; EM (IEPpos):  $m/z = 335$  (M + H)<sup>+</sup>

### Ejemplo 6A

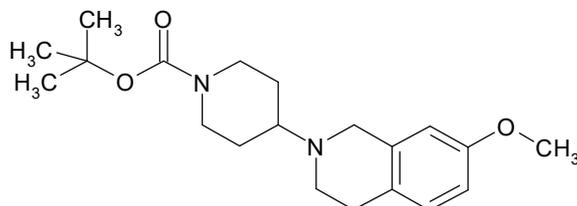
15 6-fluoro-2-(piperidin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina clorhidrato



Se disolvieron 2,73 g (8,16 mmol) del compuesto del Ejemplo 5A en ca. 60 ml de diclorometano y se mezclaron con 10,2 ml (40,82 mmol) de cloruro de hidrógeno 4M en dioxano. Se continuó agitando durante aprox. 20 h a TA y a continuación se mezcló con aprox. 100 ml de dietiléter. Se separó por filtración con succión el precipitado formado, se lavó con dietiléter y se secó al alto vacío. Se obtuvieron 2,24 g (89 % d. t.) del producto objetivo como sólido de color blanco.  
CL-EM MS [procedimiento 8]:  $R_t = 2,20$  min; EM (IEPpos):  $m/z = 235$  (M + H)<sup>+</sup>  
RMN de <sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1,99 - 2,15 (m, 2 H), 2,28 - 2,42 (m, 2 H), 2,85 - 3,11 (m, 3 H), 3,50 - 3,62 (m, 1 H), 3,24 - 3,48 (m, 3H), 3,50 - 3,72 (m, 2 H), 4,30 - 4,50 (m, 2 H), 7,10 - 7,19 (m, 2 H), 7,25 - 7,34 (m, 1 H), 9,04 (s ancho, 1 H), 9,24 (s ancho, 1 H), 11,65 (s ancho, 1 H).

### Ejemplo 7A

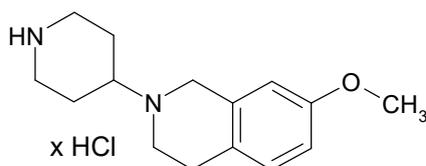
4-(7-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



De forma análoga al compuesto del Ejemplo 5A se hicieron reaccionar 3,27 g (16,42 mmol) de 4-oxopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo, 3,93 g (10,39 mmol) de 7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina clorhidrato así como 5,72 ml (32,84 mmol) de N,N-diisopropiletilamina con 5,22 g (24,63 mmol) de triacetoxiborohidruro de sodio. Se obtuvieron 5,33 g (92 % d. t.) del producto objetivo.  
CL-EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,60$  min; EM (IEPpos):  $m/z = 347$  (M + H)<sup>+</sup>

### Ejemplo 8A

35 7-metoxi-2-(piperidin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina clorhidrato

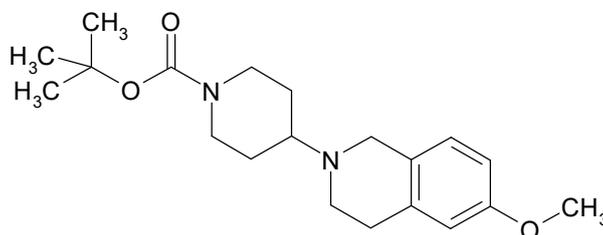


De forma análoga al compuesto del Ejemplo 6A se hicieron reaccionar 5,33 g (15,17 mmol) del compuesto del Ejemplo 7A con 22,75 ml (91,01 mmol) de cloruro de hidrógeno 4M en dioxano. Se obtuvieron 4,39 g (91 % d. t.) del producto objetivo como sólido de color blanco.

- 5 CL-EM EM [procedimiento 8]:  $R_t = 3,04$  min; EM (IEPpos):  $m/z = 247$  (M + H)<sup>+</sup>  
 RMN de <sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm]= 1,97 - 2,05 (m, 2 H) 2,25 - 2,42 (m, 2 H) 2,84 - 3,03 (m, 3 H) 3,11 - 3,22 (m, 1 H) 3,30 - 3,61 (m, 4 H), 3,62 - 3,71 (m, 1 H), 3,74 (s, 3 H), 4,31 - 4,47 (m, 2 H), 6,83 (s, 1 H), 6,89 (d, 1 H), 7,17 (d, 1 H), 8,89 - 9,04 (m, 2 H), 11,21 (s ancho, 1 H).

### Ejemplo 9A

- 10 4-(6-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

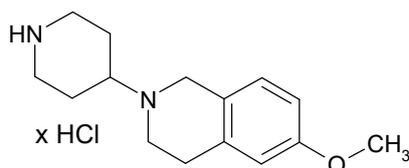


De forma análoga al compuesto del Ejemplo 5A se hicieron reaccionar 2,59 g (13,02 mmol) de 4-oxopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo y 2,55 g (15,62 mmol) de 6-metoxi-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina con 4,14 g (19,53 mmol) de triacetoxiborohidruro de sodio. Se obtuvieron 4,28 g (91 % d. t.) del producto objetivo.

- 15 CL-EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,65$  min; EM (IEPpos):  $m/z = 347$  (M + H)<sup>+</sup>

### Ejemplo 10A

6-metoxi-2-(piperidin-4-il)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina clorhidrato

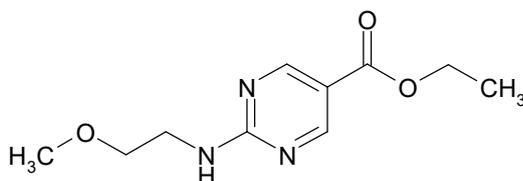


De forma análoga al compuesto del Ejemplo 6A se hicieron reaccionar 4,28 g (11,86 mmol) del compuesto del Ejemplo 9A con 17,79 ml (71,15 mmol) de cloruro de hidrógeno 4M en dioxano. Se obtuvieron 3,50 g (92 % d. t.) del producto objetivo como sólido de color blanco.

- 20 CL-EM EM [procedimiento 8]:  $R_t = 2,62$  min; EM (IEPpos):  $m/z = 247$  (M + H)<sup>+</sup>  
 RMN de <sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm]= 1,97 - 2,13 (m, 2 H), 2,27 - 2,41 (m, 2 H), 2,85 - 3,06 (m, 3 H), 3,11 - 3,49 (m, 4 H), 3,49 - 3,71 (m, 2 H), 3,75 (s, 3 H), 4,26 - 4,43 (m, 2 H), 6,81 - 6,89 (m, 2 H), 7,15 (d, 1 H), 8,88 - 9,20 (m, 2 H), 11,31 (s ancho, 1 H).

### Ejemplo 11A

2-[(2-metoxietil)amino]pirimidin-5-carboxilato de etilo



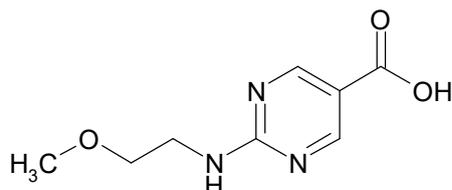
- 30 Se adicionaron gota a gota 0,42 ml (4,8 mmol) de 2-metoxietilamina a una suspensión de 1,00 g (4,34 mmol) de 2-(metilsulfonyl)pirimidin-5-carboxilato de etilo y 1,80 g (13,0 mmol) de carbonato de potasio en 10 ml de acetonitrilo.

Después de 4 h de agitación a TA se concentró la mezcla de reacción, el residuo se recogió en diclorometano y agua. Se separaron las fases, la fase acuosa se extrajo con diclorometano y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (elución con ciclohexano/acetato de etilo 95:5 - 70:30), aislándose 485 mg (50 % d. t.) del compuesto del título.

5 CL-EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,69$  min; EM (IEPpos):  $m/z = 226$  (M + H)<sup>+</sup>  
 RMN de <sup>1</sup>H (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm]= 1,29 (t, 3H), 3,25 (s, 3H), 3,43 - 3,57 (m, 4H), 4,26 (q, 2H), 8,06 (s ancho, 1H), 8,67 - 8,77 (m, 2H).

### Ejemplo 12A

10 Ácido 2-[(2-metoxietil)amino]pirimidin-5-carboxílico

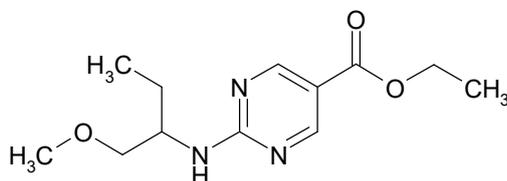


Una solución de 485 mg (2,15 mmol) de 2-[(2-metoxietil)amino]pirimidin-5-carboxilato de etilo en 10 ml de dioxano se mezcló con 10,8 ml de una solución 1 N de hidróxido de sodio y se agitó 4 h a TA. Para el procesamiento se concentró la mezcla de reacción y se acidificó con ácido clorhídrico 1 N. El precipitado formado se separó por filtración, se lavó dos veces con agua y se secó al alto vacío. Se aislaron 280 mg (66 % d. t.) del compuesto del título.

15 CL-EM [procedimiento 8]:  $R_t = 0,44$  min; EM (IEPpos):  $m/z = 198$  (M + H)<sup>+</sup>  
 RMN de <sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm]= 3,25 (s, 3H), 3,42 - 3,56 (m, 4H), 7,99 (t, 1H), 8,63 - 8,76 (m, 2H), 12,7 (s ancho, 1H).

### 20 Ejemplo 13A

(rac)-2-[(1-metoxibutan-2-il)amino]pirimidin-5-carboxilato de etilo

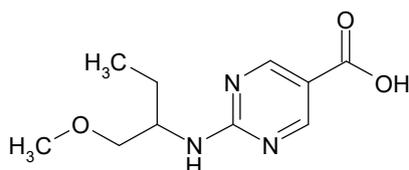


De forma análoga a la del compuesto del Ejemplo 11A se hicieron reaccionar 493 mg (4,8 mmol) de 1-metoxi-2-aminobutano, 1,00 g (4,34 mmol) de 2-(metilsulfonyl)pirimidin-5-carboxilato de etilo así como 1,80 g (13,0 mmol) de carbonato de potasio en 10 ml de acetonitrilo. Se aislaron 412 mg (37 % d. t.) del compuesto del título.

25 CL-EM [procedimiento 8]:  $R_t = 2,56$  min; EM (IEPpos):  $m/z = 254$  (M + H)<sup>+</sup>  
 RMN de <sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm]= 0,86 (t, 3H), 1,28 (t, 3H), 1,39 - 1,53 (m, 1H), 1,59 (dd, 1H), 3,24 (s, 3H), 3,27 - 3,35 (m, 1H), 3,36 - 3,42 (m, 1H), 4,07 - 4,18 (m, 1H), 4,25 (q, 2H), 7,92 (d, 1H), 8,65 - 8,75 (m, 2H).

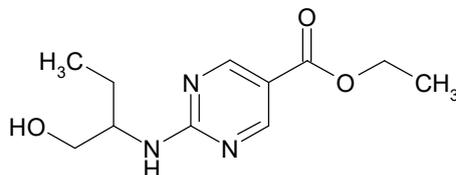
### Ejemplo 14A

30 Ácido (rac)-2-[(1-metoxibutan-2-il)amino]pirimidin-5-carboxílico



De forma análoga al compuesto del Ejemplo 12A se hicieron reaccionar 412 mg (1,63 mmol) del compuesto del Ejemplo 13A. Se aislaron 280 mg (76 % d. t.) del compuesto del título.

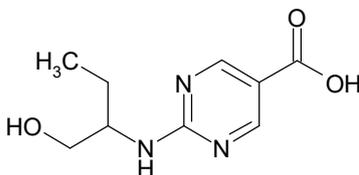
35 CL-EM [procedimiento 8]:  $R_t = 1,46$  min; EM (IEPpos):  $m/z = 226$  (M + H)<sup>+</sup>  
 RMN de <sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm]= 0,86 (t, 3H), 1,39 - 1,53 (m, 1H), 1,53 - 1,68 (m, 1H), 3,24 (s, 3H), 3,27 - 3,34 (m, 1H bajo señal de agua), 3,36 - 3,42 (m, 1H), 4,06 - 4,17 (m, 1H), 7,82 (d, 1H), 8,63 - 8,74 (m, 2H), 12,66 (s ancho, 1H).

**Ejemplo 15A***(rac)*-2-[(1-hidroxibutan-2-il)amino]pirimidin-5-carboxilato de etilo

De forma análoga a la del compuesto del Ejemplo 11A se hicieron reaccionar 0,45 ml (4,8 mmol) de DL-2-amino-1-butanol, 1,00 g (4,34 mmol) de 2-(metilsulfonil)pirimidin-5-carboxilato de etilo así como 1,80 g (13,0 mmol) de carbonato de potasio en 10 ml de acetonitrilo. Se aislaron 485 mg (46 % d. t.) del compuesto del título.

CL-EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,75$  min; EM (IEPpos):  $m/z = 240$  (M + H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm]= 0,81 - 0,90 (t, 3H), 1,28 (t, 3H), 1,37 - 1,51 (m, 1H), 1,60 - 1,73 (m, 1H), 3,34 - 3,41 (m, 1H), 3,42 - 3,50 (m, 1H), 3,89 - 3,99 (m, 1H), 4,25 (q, 2H), 4,66 (t, 1H), 7,78 (d, 1H), 8,70 (d, 2H).

**10 Ejemplo 16A**Ácido *(rac)*-2-[(1-hidroxibutan-2-il)amino]pirimidin-5-carboxílico

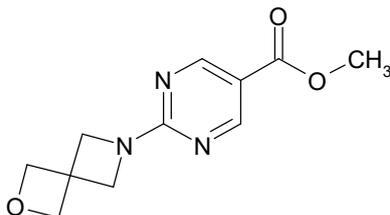
Una solución de 485 mg (2,03 mmol) del compuesto del Ejemplo 15A en 5,0 ml de etanol se mezcló con 1,4 ml de una solución 3 N de hidróxido de sodio (4,05 mmol) y se agitó hasta el día siguiente a TA. Para el procesamiento se acidificó la mezcla de reacción con HCl 1 N. El precipitado formado se separó por filtración, se lavó dos veces con agua y se secó al alto vacío. La fase acuosa a continuación se extrajo otras dos veces cada vez con 30 ml de acetato de etilo, se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. Se aislaron en total 250 mg (58 % d. t.) del compuesto del título.

CL-EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,44$  min; EM (IEPpos):  $m/z = 212$  (M + H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm]= 0,86 (t, 3H), 1,34 - 1,52 (m, 1H), 1,56 - 1,74 (m, 1H), 3,31 - 3,50 (m, 3H), 3,84 - 3,99 (m, 1H), 7,67 (d, 1H), 8,68 (d, 2H), 12,67 (s ancho, 1H).

**Ejemplo 17A**

2-(2-oxa-6-azaespiro[3,3]hept-6-il)pirimidin-5-carboxilato de metilo



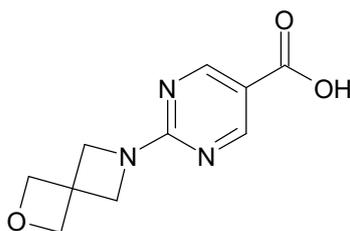
Se disolvieron 14,70 g (85,18 mmol) de 2-cloropirimidin-5-carboxilato de metilo en 200 ml de acetonitrilo y se mezclaron con 41,20 mg carbonato de potasio (298,14 mmol). A continuación se adicionaron 24,17 g (127,77 mmol) de 2-oxa-6-azaespiro[3,3]heptano-sal de oxalato, preparada según Angew. Chem. Int. Ed. 2008, 47, 4512-4515, y se agitó a 60 °C ca. 16 h. A continuación se mezcló agitando la preparación en agua y se extrajo tres veces, en cada caso con 200 ml de acetato de etilo. A continuación se extrajo la fase acuosa una vez más con aprox. 200 ml de diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se mezcló agitando en ca. 200 ml de dietiléter. El sólido precipitado se separó por filtración con succión, se lavó con poca cantidad de dietiléter y se secó al alto vacío. Se obtuvieron 17,70 g (88 % d. t.) del compuesto objetivo.

CL-EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,61$  min; EM (IEPpos):  $m/z = 236$  (M + H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm]= 3,33 (s, 3H), 4,32 (s, 4H), 4,73 (s, 4H), 8,70 - 8,81 (m, 2H).

**Ejemplo 18A**

Ácido 2-(2-oxa-6-azaespiro[3,3]hept-6-il)pirimidin-5-carboxílico



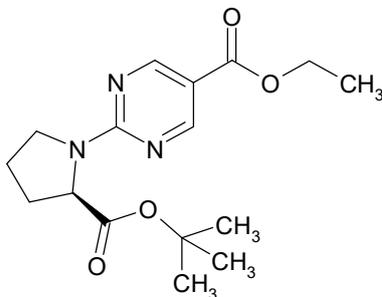
Se dispusieron 17,7 g de 2-(2-oxa-6-azaespiro[3,3]hept-6-il)pirimidin-5-carboxilato de metilo (75mmol) en 120 ml de etanol y se mezcló con 148 ml de solución de hidróxido de sodio 1 M y se agitó durante la noche a TA. La preparación se concentró y a continuación se disolvió primero en ca. 150 ml de agua y luego se ajustó con ácido clorhídrico 1 M a un valor de pH 5. El producto precipitado se separó por filtración con succión y se lavó con agua. Se aislaron 16,3 g del producto (98 % d. t.).

CL-EM [procedimiento 7]:  $R_t = 0,53$  min; EM (IEPpos):  $m/z = 222$  (M + H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm]= 4,30 (s, 4H), 4,73 (s, 4H), 8,74 (s, 2H), 12,87 (s ancho, 1H).

### Ejemplo 19A

2-[(2R)-2-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-1-il]pirimidin-5-carboxilato de etilo



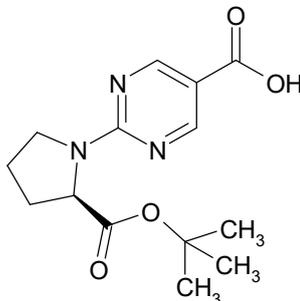
Se adicionaron gota a gota 818 mg (4,78 mmol) de D-Prolin-t-butiléster a una suspensión de 1,00 g (4,34 mmol) de 2-(metilsulfonyl)pirimidin-5-carboxilato de etilo y 2,40 g (17,4 mmol) de carbonato de potasio en 10 ml de acetonitrilo. Después de agitar durante la noche a TA, se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo, se separó por filtración, el residuo se lavó posteriormente con acetato de etilo/diclorometano y se concentró el filtrado. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (elución con ciclohexano/acetato de etilo 95:5 - 70:30), aislándose 564 mg (40 % d. t.) del compuesto del título.

CL-EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,19$  min; EM (IEPpos):  $m/z = 322$  (M + H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm]= 1,29 (t, 3H), 1,37 (s, 9H), 1,87 - 2,04 (m, 3H), 2,26 - 2,39 (m, 1H), 3,57 - 3,75 (m, 2H), 4,27 (q, 2H), 4,44 - 4,48 (m, 1H), 8,74 (d, 1H), 8,83 (d, 1H).

### Ejemplo 20A

Ácido 2-[(2R)-2-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-1-il]pirimidin-5-carboxílico



Una solución de 564 mg (1,76 mmol) del compuesto del Ejemplo 19A en 20 ml de THF/metanol (5:1) se mezcló con 8,6 ml de una solución 1 N de hidróxido de litio y se agitó hasta el día siguiente a TA. Para el procesamiento se concentró la mezcla de reacción, se acidificó con ácido clorhídrico 6N y se concentró. El residuo obtenido se mezcló agitando con agua. El precipitado formado se separó por filtración, se lavó con agua y se secó en un armario de secado al vacío a 50 °C. Se aislaron 400 mg (78 % d. t.) del compuesto del título.

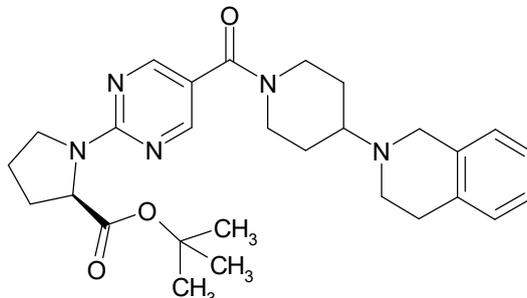
CL-EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,90$  min; EM (IEPpos):  $m/z = 294$  (M + H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm]= 1,37 (s, 9H), 1,87 - 2,04 (m, 3H), 2,25 - 2,37 (m, 1H), 3,56 - 3,73 (m, 2H),

4,41 - 4,49 (m, 1H), 8,71 (d, 1H), 8,81 (d, 1H), 12,41 - 13,33 (s ancho, 1H).

### Ejemplo 21A

1-(5-{[4-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)piperidin-1-il]carbonil}pirimidin-2-il)-D-prolinato de terc-butilo



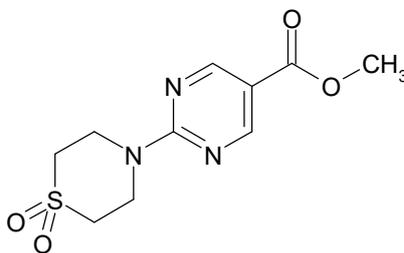
5 De forma análoga al compuesto del Ejemplo 1 se hicieron reaccionar 100 mg (0,341 mmol) del compuesto del Ejemplo 20A, 99 mg (0,341 mmol) del compuesto del Ejemplo 2A con 0,42 ml (2,4 mmol) de N,N-diisopropiletilamina y 0,24 ml (0,41 mmol) de T3P (50 % en peso, solución en acetato de etilo). Se aislaron 97 mg (58 % d. t.) del compuesto del título.

CL-EM [procedimiento 8]:  $R_t = 2,98$  min; EM (IEPpos):  $m/z = 492$  (M + H)<sup>+</sup>

10 RMN de <sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm]= 1,38 (s, 9H), 1,45 - 1,62 (m, 2H), 1,76 - 1,90 (m, 2H), 1,90 - 2,04 (m, 3H), 2,26 - 2,37 (m, 1H), 2,65 - 2,74 (m, 1H), 2,77 (s, 4H), 2,80 - 3,25 (m, 2H), 3,5 - 5,0 (m ancho, 2H), 3,57 - 3,67 (m, 2H), 3,70 (s, 2H), 4,37 - 4,45 (m, 1H), 7,00 - 7,12 (m, 4H), 8,39 - 8,53 (m, 2H).

### Ejemplo 22A

2-(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)pirimidin-5-carboxilato de metilo

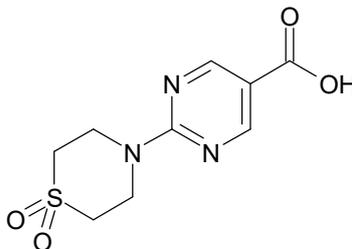


15 Se dispusieron 55 mg de 2-cloropirimidin-5-carboxilato de metilo (0,32 mmol) y 43 mg de tiomorfolin-1,1-dióxido (0,32 mmol) en 1 ml de N-metilmorfolinona y se mezclaron con 40 mg de carbonato de sodio (0,38 mmol). A continuación se agitó 20 h a 100 °C. La preparación se mezcló agitando con agua y el producto precipitado se separó por filtración con succión y se lavó con agua. Se aislaron 62 mg (72 % d. t.) del compuesto objetivo.

20 CL-EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,64$  min; EM (IEPpos):  $m/z = 272$  (M + H)<sup>+</sup>

### Ejemplo 23A

Ácido 2-(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)pirimidin-5-carboxílico

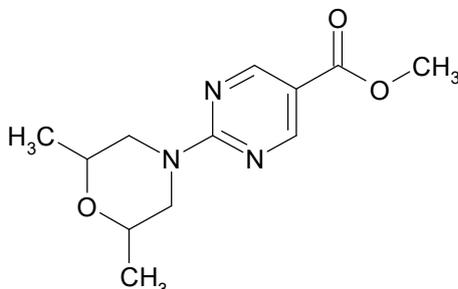


25 Se dispusieron 69 mg (0,25 mmol) del compuesto del Ejemplo 22A en 2 ml de metanol/THF 1/1 a continuación se mezclaron con 0,25 ml de una solución 2 N de hidróxido de sodio (0,50 mmol). Se agitó durante 1 h a 70 °C. La preparación se concentró y se recogió en agua. A continuación se acidificó con ácido clorhídrico acuoso y se extrajo dos veces con aprox. 20 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se secó al alto vacío. Se obtuvieron 52 mg (79 % d. t.) del compuesto objetivo que se continuó procesando sin otra purificación.

CL-EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,48$  min; EM (IEPpos):  $m/z = 258$  (M + H)<sup>+</sup>

#### Ejemplo 24A

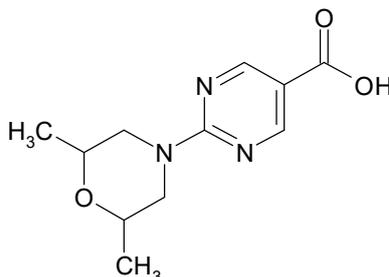
2-[-2,6-dimetilmorfolin-4-il]pirimidin-5-carboxilato de metilo (isómero-*cis*)



- 5 Se dispusieron 150 mg de 2-cloropirimidin-5-carboxilato de metilo (0,87 mmol) y 150 mg de 2,6-dimetilmorfolina (1,30 mmol) en 3 ml de acetonitrilo y se mezclaron con 420 mg de carbonato de potasio (3,04 mmol). A continuación se agitó durante 20 h a 60 °C. La preparación se mezcló agitando con agua y luego se extrajo dos veces con aprox. 20 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 10:1 -
- 10 5:1). Se aislaron 124 mg (57 % d. t.) del compuesto objetivo.  
CL-EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,97$  min; EM (IEPpos):  $m/z = 252$  (M + H)<sup>+</sup>

#### Ejemplo 25A

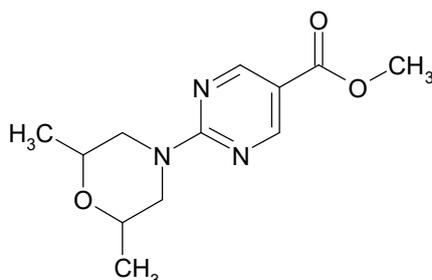
Ácido 2-[-2,6-dimetilmorfolin-4-il]pirimidin-5-carboxílico (isómero *cis*)



- 15 Se dispusieron 124 mg (0,49 mmol) del compuesto del Ejemplo 24A en 2 ml de metanol/THF 1:1 y a continuación se mezclaron con 0,49 ml de una solución 2 N de hidróxido de sodio. Se agitó durante 1 h a 70 °C. La preparación se concentró y se recogió en agua. A continuación se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 1 N y se extrajo dos veces con aprox. 20 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se secó al alto vacío. Se obtuvieron 106 mg (91 % d. t.) del compuesto, que se
- 20 continuó procesando sin otra purificación.  
CL-EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,72$  min; EM (IEPpos):  $m/z = 238$  (M + H)<sup>+</sup>

#### Ejemplo 26A

2-[-2,6-dimetilmorfolin-4-il]pirimidin-5-carboxilato de metilo (isómero *trans*)



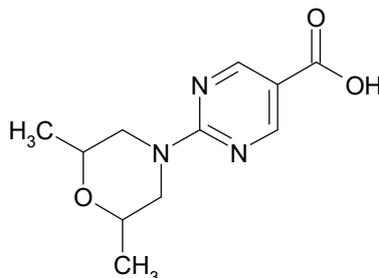
- 25 Se dispusieron 150 mg de 2-cloropirimidin-5-carboxilato de metilo (0,87 mmol) y 150 mg de 2,6-dimetilmorfolina (1,30 mmol) en 3 ml de acetonitrilo y se mezclaron con 420 mg de carbonato de potasio (3,04 mmol). A continuación se agitó durante 20 h a 60 °C. La preparación se mezcló agitando con agua y después se extrajo dos veces con

aprox. 20 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio, después se separaron por filtración y se concentraron. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 10:1 - 5:1). Se aislaron 38 mg del producto (17 % d. t.).

CL-EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,91$  min; EM (IEPpos):  $m/z = 252$  (M + H)<sup>+</sup>

### 5 Ejemplo 27A

Ácido 2-[-2,6-dimetilmorfolin-4-il]pirimidin-5-carboxílico (*isómero trans*)

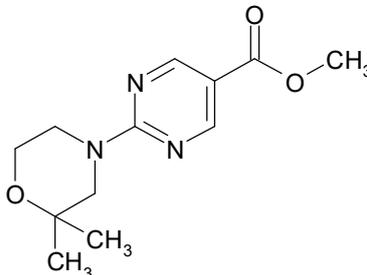


Se dispusieron 35 mg (0,14 mmol) del compuesto del Ejemplo 26A en 2 ml de metanol/THF 1:1 y a continuación se mezclaron con 0,14 ml (0,28 mmol) de una solución 2 N de hidróxido de sodio. Se agitó durante 1 h a 70 °C. La preparación se concentró y se recogió en agua. A continuación se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 1 N y se extrajo dos veces con aprox. 20 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se secó al alto vacío. Se obtuvieron 27 mg (78 % d. t.) del compuesto objetivo, que se continuó procesando sin otra purificación.

CL-EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,68$  min; EM (IEPpos):  $m/z = 238$  (M + H)<sup>+</sup>

### 15 Ejemplo 28A

2-(2,2-dimetilmorfolin-4-il)pirimidin-5-carboxilato de metilo

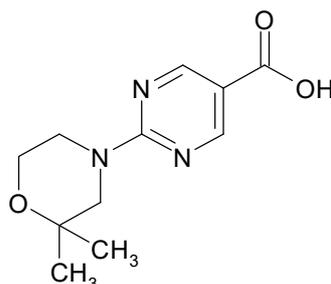


Se dispusieron 75 mg de 2-cloropirimidin-5-carboxilato de metilo (0,44 mmol) y 99 mg de 2,2-dimetilmorfolina clorhidrato (0,65 mmol) en 3 ml de acetonitrilo y se mezclaron con 300 mg de carbonato de potasio (2,17 mmol). A continuación se agitó 20 h a 60 °C. La preparación se mezcló agitando con agua y después se extrajo dos veces con aprox. 20 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio, después se separaron por filtración y se concentraron. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 10:1 - 5:1). Se aislaron 104 mg del producto (95 % d. t.).

CL-EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,91$  min; EM (IEPpos):  $m/z = 252$  (M + H)<sup>+</sup>

### 25 Ejemplo 29A

Ácido metil-2-(2,2-dimetilmorfolin-4-il)pirimidin-5-carboxílico



Se dispusieron 104 mg (0,41 mmol) del compuesto del Ejemplo 28A en 2 ml de metanol/THF 1:1 y a continuación

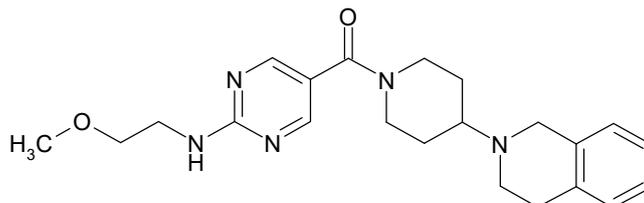
se mezclaron con 0,41 ml (0,82 mmol) de una solución 2 N de hidróxido de sodio. Se agitó durante 1 h a 70 °C. La preparación se concentró y se recogió en agua. A continuación se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 1 N y se extrajo dos veces con aprox. 20 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se secó al alto vacío. Se obtuvieron 86 mg (88 % d. t.) del compuesto objetivo, que se hizo reaccionar ulteriormente sin mas purificación.

CL-EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,67$  min; EM (IEPpos):  $m/z = 238$  (M + H)<sup>+</sup>

### Ejemplos de realización

#### Ejemplo 1

[4-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)piperidin-1-il]{2-[(2-metoxietil)amino]pirimidin-5-il}metanona



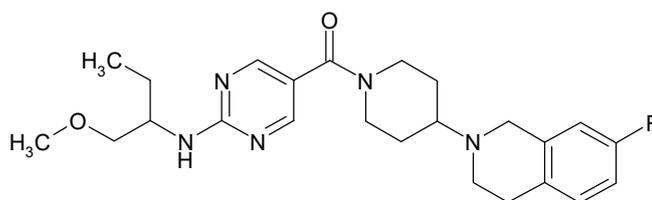
Una mezcla de 56 mg (0,28 mmol) del compuesto del Ejemplo 12A y 72 mg (0,29 mmol) del compuesto del Ejemplo 2A en 2,4 ml de acetonitrilo se mezcló con 0,35 ml (2,0 mmol) de N,N-diisopropiletilamina y 0,20 ml (0,34 mmol) de T3P (50 % en peso, solución en acetato de etilo) y a continuación se agitó durante la noche a TA. Para el procesamiento se adicionó 1 ml de solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, se agitó durante 15 min, se filtró sobre un cartucho de Extrelut, se eluyó con diclorometano y se concentró el filtrado. El producto en bruto obtenido se purificó mediante HPLC preparativa [procedimiento 9], donde se aislaron 47 mg (41 % d. t.) del compuesto del título.

CL-EM [procedimiento 8]:  $R_t = 2,34$  min; EM (IEPpos):  $m/z = 396$  (M + H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm]= 1,45 - 1,62 (m, 2H), 1,79 - 1,92 (m, 2H), 2,63 - 2,74 (m, 1H), 2,77 (s, 4H), 2,81 - 3,19 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 3,41 - 3,52 (m, 4H), 3,70 (s, 2H), 3,78 - 4,64 (m, 2H), 7,00 - 7,21 (m, 4H), 7,57 - 7,65 (m, 1H), 8,29 - 8,44 (m, 2H).

#### Ejemplo 2

(rac)-[4-(7-fluoro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)piperidin-1-il]{2-[(1-metoxibutan-2-il)amino]pirimidin-5-il}metanona



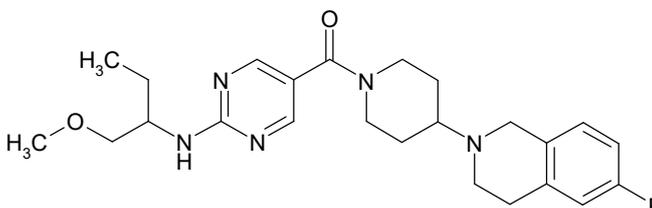
De forma análoga al compuesto del Ejemplo 1 se hicieron reaccionar 56 mg (0,249 mmol) del compuesto del Ejemplo 13A, 76,4 mg (0,294 mmol) del compuesto del Ejemplo 4A con 0,30 ml (1,7 mmol) de N,N-diisopropiletilamina y 0,17 ml (0,30 mmol) de T3P (50 % en peso, solución en acetato de etilo). Se aislaron 56,0 mg (51 % d. t.) del compuesto del título.

CL-EM [procedimiento 8]:  $R_t = 2,63$  min; EM (IEPpos):  $m/z = 442$  (M + H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm]= 0,87 (t, 3H), 1,39 - 1,70 (m, 4H), 1,77 - 1,91 (m, 2H), 2,63 - 2,80 (m, 5H), 2,81 - 3,16 (m, 2H), 3,24 (s, 3H), 3,27 - 3,34 (m, 1H debajo de la señal de agua), 3,36 - 3,43 (m, 1H), 3,70 (s, 2H), 3,79 - 4,47 (m, 3H), 6,85 - 6,97 (m, 2H), 7,06 - 7,15 (m, 1H), 7,44 (d, 1H), 8,36 (s, 2H).

#### Ejemplo 3

(rac)-[4-(6-fluoro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)piperidin-1-il]{2-[(1-metoxibutan-2-il)amino]pirimidin-5-il}metanona

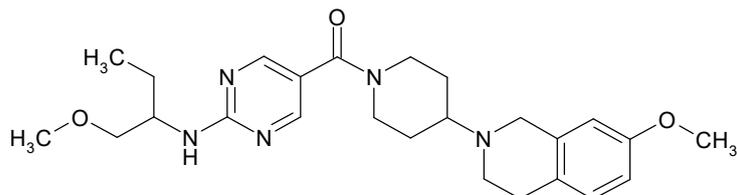


De forma análoga al compuesto del Ejemplo 1 se hicieron reaccionar 56 mg (0,249 mmol) del compuesto del Ejemplo 13A, 76,4 mg (0,294 mmol) del compuesto del Ejemplo 6A con 0,30 ml (1,7 mmol) de N,N-diisopropiletilamina y 0,17 ml (0,30 mmol) de T3P (50 % en peso, solución en acetato de etilo). Se aislaron 61 mg (55 % d. t.) del compuesto del título.

- 5 CL-EM [procedimiento 8]:  $R_t = 2,62$  min; EM (IEPpos):  $m/z = 442$  (M + H)<sup>+</sup>  
 RMN de <sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm]= 0,87 (t, 3H), 1,40 – 1,67 (m, 4H), 1,78 - 1,92 (m, 2H), 2,64 - 2,83 (m, 5H), 2,83 - 3,14 (m, 2H), 3,24 (s, 3H), 3,27 - 3,35 (m, 1H bajo señal de agua), 3,35 - 3,42 (m, 1H), 3,68 (s, 2H), 3,72 - 4,55 (m, 3H), 6,88 - 6,96 (m, 2H), 7,04 - 7,12 (m, 1H), 7,43 (d, 1H), 8,36 (s, 2H).

#### Ejemplo 4

- 10 (rac)-{2-[(1-metoxibutan-2-il)amino]pirimidin-5-il}[4-(7-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)piperidin-1-il]metanona

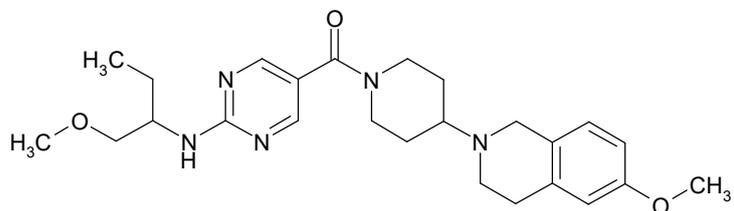


De forma análoga al compuesto del Ejemplo 1 se hicieron reaccionar 56 mg (0,25 mmol) del compuesto del Ejemplo 13A, 79 mg (0,29 mmol) del compuesto del Ejemplo 8A con 0,30 ml (1,7 mmol) de N,N-diisopropiletilamina y 0,17 ml (0,30 mmol) de T3P (50 % en peso, solución en acetato de etilo). Se aislaron 67 mg (59 % d. t.) del compuesto del título.

- 15 CL-EM [procedimiento 8]:  $R_t = 2,57$  min; EM (IEPpos):  $m/z = 454$  (M + H)<sup>+</sup>  
 RMN de <sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm]= 0,87 (t, 3H), 1,39 - 1,70 (m, 4H), 1,78 - 1,90 (m, 2H), 2,63 - 2,78 (m, 5H), 2,81 - 3,13 (m, 2H), 3,24 (s, 3H), 3,31 (m, 1H bajo señal de agua), 3,35 - 3,42 (m, 1H), 3,63 - 3,73 (m, 5H), 3,74 - 4,51 (m, 3H), 6,61 (d, 1H), 6,65 - 6,71 (m, 1H), 6,98 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 8,36 (s, 2H).

#### Ejemplo 5

- 20 (rac)-{2-[(1-metoxibutan-2-il)amino]pirimidin-5-il}[4-(6-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)piperidin-1-il]metanona

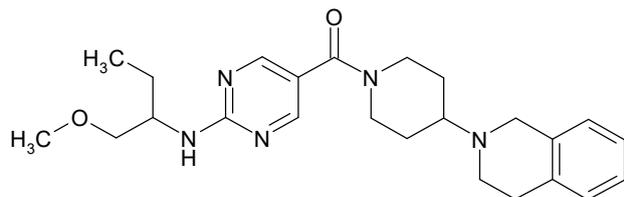


De forma análoga al compuesto del Ejemplo 1 se hicieron reaccionar 56 mg (0,25 mmol) del compuesto del Ejemplo 13A, 79 mg (0,29 mmol) del compuesto del Ejemplo 10A con 0,30 ml (1,7 mmol) de N,N-diisopropiletilamina y 0,17 ml (0,30 mmol) de T3P (50 % en peso, solución en acetato de etilo). Se aislaron 52 mg (46 % d. t.) del compuesto del título.

- 25 CL-EM [procedimiento 8]:  $R_t = 2,55$  min; EM (IEPpos):  $m/z = 454$  (M + H)<sup>+</sup>  
 RMN de <sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm]= 0,87 (t, 3H), 1,39 - 1,67 (m, 4H), 1,77 - 1,90 (m, 2H), 2,62 - 2,79 (m, 5H), 2,81 - 3,13 (m, 2H), 3,24 (s, 3H), 3,27 - 3,34 (m, 1H bajo señal de agua), 3,35 - 3,43 (m, 1H), 3,63 (s, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,82 - 4,43 (m, 3H), 6,64 (d, 1H), 6,65 - 6,71 (m, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 8,36 (s, 2H).

#### Ejemplo 6

- 35 (rac)-[4-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)piperidin-1-il]{2-[(1-metoxibutan-2-il)amino]pirimidin-5-il}metanona



De forma análoga al compuesto del Ejemplo 1 se hicieron reaccionar 56 mg (0,25 mmol) del compuesto del Ejemplo 13A y 63 mg (0,29 mmol) del compuesto del Ejemplo 2A con 0,30 ml (1,7 mmol) de N,N-diisopropiletilamina y 0,17 ml (0,30 mmol) de T3P (50 % en peso, solución en acetato de etilo). Se aislaron 52 mg (46 % d. t.) del compuesto

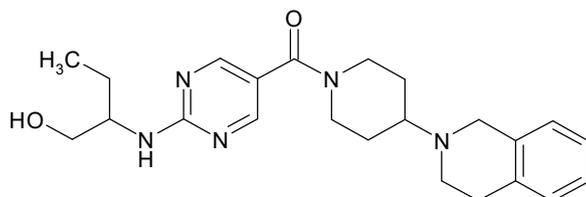
del título.

CL-EM [procedimiento 8]:  $R_t = 2,60$  min; EM (IEPpos):  $m/z = 424$  (M + H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm]= 0,87 (t, 3H), 1,38 - 1,68 (m, 4H), 1,79 - 1,92 (m, 2H), 2,64 - 2,74 (m, 1H), 2,77 (s, 4H), 2,81 - 3,12 (m, 2H), 3,24 (s, 3H), 3,27 - 3,33 (m, 1H bajo señal de agua), 3,35 - 3,42 (m, 1H), 3,70 (s, 2H), 3,75 - 4,40 (m, 3H), 6,99 - 7,14 (m, 4H), 7,43 (d, 1H), 8,36 (s, 2H).

### Ejemplo 7

(rac)-[4-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)piperidin-1-il][2-[(1-hidroxi-2-butano-il)-amino]pirimidin-5-il]metanona



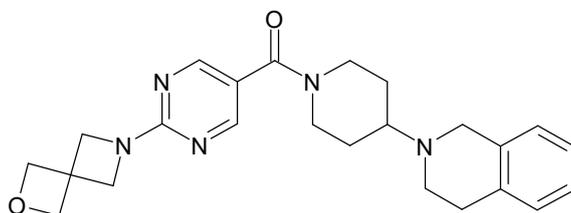
Una mezcla de 50 mg (0,24 mmol) del compuesto del Ejemplo 16A y 60 mg (0,24 mmol) del compuesto del Ejemplo 2A en 2,0 ml de acetonitrilo se mezcló con 0,29 ml (1,7 mmol) de N,N-diisopropiletilamina y 0,17 ml (0,28 mmol) de T3P (50 % en peso, solución en acetato de etilo) y a continuación se agitó durante la noche a TA. Para el procesamiento se adicionó 1 ml de solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, se agitó durante 15 min, se filtró sobre un cartucho de Extrelut, se eluyó con diclorometano y se concentró el filtrado. El producto en bruto obtenido se purificó mediante HPLC preparativa [procedimiento 9], donde se aislaron 53 mg (54 % d. t.) del compuesto del título.

CL-EM [procedimiento 8]:  $R_t = 2,29$  min; EM (IEPpos):  $m/z = 410$  (M + H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm]= 0,87 (t, 3H), 1,38 - 1,60 (m, 3H), 1,60 - 1,74 (m, 1H), 1,80 - 1,91 (m, 2H), 2,65 - 2,74 (m, 1H), 2,77 (s, 4H), 2,80 - 3,15 (m, 2H), 3,33 - 3,40 (m, 1H), 3,42 - 3,50 (m, 1H), 3,70 (s, 2H), 3,82 - 4,56 (m, 3H), 4,62 (t, 1H), 7,01 - 7,12 (m, 4H), 7,23 - 7,31 (m, 1H), 8,35 (s, 2H).

### Ejemplo 8

[4-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)piperidin-1-il][2-(2-oxa-6-azaespiro[3,3]hept-6-il)pirimidin-5-il]metanona



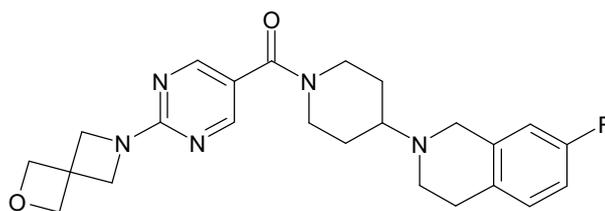
Una mezcla de 15,5 g (70,1 mmol) del compuesto del Ejemplo 18A y 20,27 g (70,1 mmol) del compuesto del Ejemplo 2A en 320 ml de acetonitrilo se mezcló con 61,0 ml (350,3 mmol) de N,N-diisopropiletilamina y 50,05 ml (84,1 mmol) de T3P (50 % en peso, solución en acetato de etilo) y a continuación se agitó 3 h a TA. Para el procesamiento se adicionaron 100 ml de solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se agitó 10 min a TA. A continuación se adicionaron otros 200 ml de solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo con 500 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se lavó una vez con solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y una vez con solución de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto obtenido se mezcló con 100 ml de metanol, se calentó a 55 °C, no formándose ninguna solución clara. Bajo agitación se enfrió a TA y se mezcló con 250 ml de dietiléter. Después de 30 min se separó por filtración con succión el sólido precipitado, se lavó con poca cantidad de dietiléter y se secó al alto vacío. Se obtuvieron 17,2 g (59 % d. t.) del compuesto objetivo.

CL-EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,50$  min; EM (IEPpos):  $m/z = 420$  (M + H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm]= 1,43 - 1,60 (m, 2H), 1,77 - 1,93 (m, 2H), 2,63 - 2,73 (m, 1H), 2,77 (s, 4H), 2,81 - 3,15 (m, 2H), 3,5 - 4,7 (m ancho, 2H), 3,70 (s, 2H), 4,26 (s, 4H), 4,73 (s, 4H), 6,99 - 7,13 (m, 4H), 8,43 (s, 2H).

### Ejemplo 9

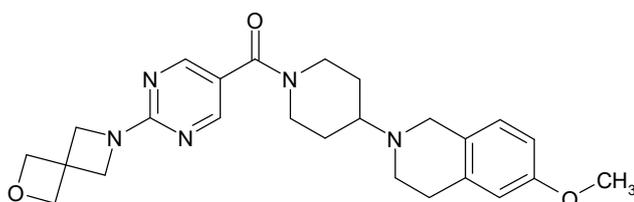
[4-(7-fluoro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)piperidin-1-il][2-(2-oxa-6-azaespiro[3,3]hept-6-il)pirimidin-5-il]metanona



Una mezcla de 58 mg (0,23 mmol) del compuesto del Ejemplo 18A y 69 mg (0,23 mmol) del compuesto del Ejemplo 4A en 1,9 ml de acetonitrilo se mezcló con 0,28 ml (1,6 mmol) de N,N-diisopropiletilamina y 0,16 ml (0,27 mmol) de T3P (50 % en peso, solución en acetato de etilo) y a continuación se agitó durante la noche a TA. Para el procesamiento se adicionó 1 ml de solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, se agitó 15 min, se filtró sobre un cartucho de Extrelut, se eluyó con diclorometano y se concentró el filtrado. El producto en bruto obtenido se purificó mediante HPLC preparativa [procedimiento 9], donde se aislaron 30 mg (29 % d. t.) del compuesto del título. CL-EM [procedimiento 8]:  $R_t = 2,29$  min; EM (IEPpos):  $m/z = 438$  (M + H)<sup>+</sup> RMN de <sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm]= 1,43 - 1,57 (m, 2H), 1,77 - 1,89 (m, 2H), 2,75 (s, 5H), 2,79 - 3,24 (m, 2H), 3,70 (s, 2H), 3,00 - 5,00 (m ancho, 2H bajo señal de agua), 4,26 (s, 4H), 4,73 (s, 4H), 6,86 - 6,96 (m, 2H), 7,11 (dd, 1H), 8,43 (s, 2H).

### Ejemplo 10

[4-(6-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)piperidin-1-il][2-(2-oxa-6-azaespiro-[3,3]hept-6-il)pirimidin-5-il]metanona

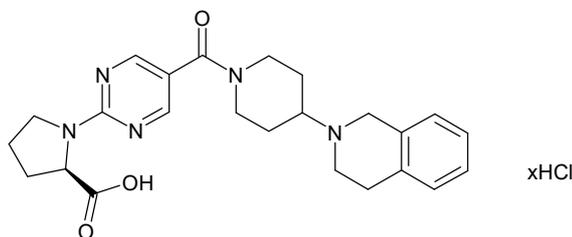


Una mezcla de 58 mg (0,23 mmol) del compuesto del Ejemplo 18A y 72 mg (0,23 mmol) del compuesto del Ejemplo 10A en 1,9 ml de acetonitrilo se mezcló con 0,28 ml (1,6 mmol) de N,N-diisopropiletilamina y 0,16 ml (0,27 mmol) de T3P (50 % en peso, solución en acetato de etilo) y a continuación se agitó durante la noche a TA. Para el procesamiento se adicionó 1 ml de solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, se agitó durante 15 min, se filtró sobre un cartucho de Extrelut, se eluyó con diclorometano y se concentró el filtrado. El producto en bruto obtenido se purificó mediante HPLC preparativa [procedimiento 9], aislándose 30 mg (29 % d. t.) del compuesto del título.

CL-EM [procedimiento 8]:  $R_t = 2,21$  min; EM (IEPpos):  $m/z = 450$  (M + H)<sup>+</sup> RMN de <sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm]= 1,44 - 1,58 (m, 2H), 1,79 - 1,89 (m, 2H), 2,60 - 2,78 (m, 5H), 2,79 - 3,21 (m, 2H), 3,00 - 5,00 (m ancho, 2H bajo señal de agua), 3,62 (s, 2H), 3,69 (s, 3H), 4,26 (s, 4H), 4,72 (s, 4H), 6,62 - 6,70 (m, 2H), 6,94 (d, 1H), 8,43 (s, 2H).

### Ejemplo 11

1-(5-{[4-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)piperidin-1-il]carbonil}pirimidin-2-il)-D-prolina clorhidrato



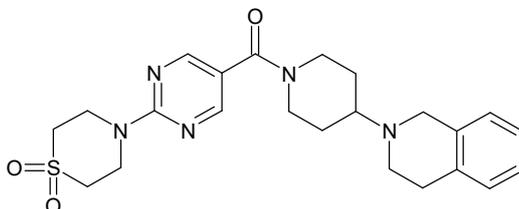
Una solución de 90 mg (0,183 mmol) del compuesto del Ejemplo 21A en 3,5 ml de diclorometano se mezcló con 0,46 ml de cloruro de hidrógeno 4 N en dioxano y se agitó durante la noche a TA. A continuación se adicionaron nuevamente 0,46 ml de cloruro de hidrógeno 4 N en dioxano y se agitó hasta la reacción completa del material de partida. A continuación se concentró la mezcla de reacción y se agitó mezclando el residuo obtenido con dietiléter. El sólido se separó por filtración y se secó al alto vacío, donde se obtuvieron 82 mg (94 % d. t.) del compuesto del título.

CL-EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,53$  min; EM (IEPpos):  $m/z = 436$  (M + H)<sup>+</sup> RMN de <sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm]= 1,71 - 1,89 (m, 2H), 1,89 - 2,09 (m, 3H), 2,09 - 2,25 (m, 2H), 2,29 - 2,38 (m, 1H), 2,80 - 3,42 (m, 6H), 3,00 - 5,00 (m ancho, 3H bajo señal de agua), 3,86 - 4,38 (m, 2H), 4,39 - 4,51 (m, 3H),

7,17 – 7,34 (m, 4H), 8,41 - 8,56 (m, 2H), 10,51 - 10,65 (m, 1H), 11,54 - 13,23 (m, 1H).

### Ejemplo 12

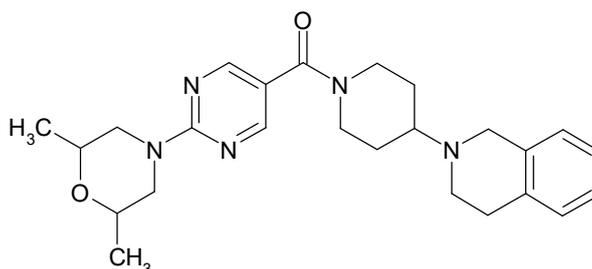
[4-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)piperidin-1-il][2-(1,1-dioxidotiormofolin-4-il)-pirimidin-5-il]metanona



- 5 Se dispusieron 51 mg (0,20 mmol) del compuesto del Ejemplo 23A y 57 mg (0,20 mmol) del compuesto del Ejemplo 2A en 2 ml de acetonitrilo y se mezclaron con 0,17 ml de N,N-diisopropiletilamina (0,99 mmol). A continuación se adicionaron gota a gota 0,14 ml (0,24 mmol) de T3P (50 % en peso, solución en acetato de etilo) y se agitó durante la noche a TA. Después de concentrar, se diluyó el residuo con 20 ml de acetato de etilo y se mezcló con aprox. 10 ml de solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio. Al cabo de 10 min se diluyó con agua y se extrajo dos veces, cada vez con 20 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, a continuación se filtraron y se concentró el filtrado. El producto en bruto obtenido se purificó mediante HPLC preparativa [procedimiento 9]. Se aislaron 62 mg (68 % d. t.) del compuesto objetivo.
- 10 CL-EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,54$  min; EM (IEPpos):  $m/z = 456$  (M + H)<sup>+</sup>  
 RMN de <sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm]= 1,37 - 1,68 (m, 2H), 1,75 - 1,99 (m, 2H), 2,44 - 2,52 (m, 4H), 2,78 (s ancho, 4H), 3,13 - 3,27 (m, 4H), 3,50 - 4,07 (m, 3H), 4,25 (s ancho, 4H), 7,00 - 7,17 (m, 4H), 8,54 (s, 2H).
- 15

### Ejemplo 13

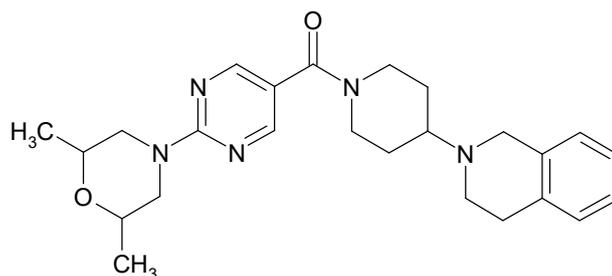
[4-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)piperidin-1-il][2-(2,6-dimetilmorfolin-4-il)-pirimidin-5-il]metanona (isómero *cis*)



- 20 Se dispusieron 106 mg (0,45 mmol) del compuesto del Ejemplo 25A y 130 mg (0,45 mmol) del compuesto del Ejemplo 2A en 2 ml de acetonitrilo y se mezcló con 0,39 ml de N,N-diisopropiletilamina (2,23 mmol). A continuación se adicionaron gota a gota 0,32 ml (0,54 mmol) de T3P (50 % en peso, solución en acetato de etilo) y se agitó durante la noche a TA. Después de concentrar, el residuo se diluyó con 20 ml de acetato de etilo y se mezcló con aprox. 10 ml de solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio. Después de 10 min se diluyó con agua y se extrajo dos veces, cada vez con 20 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, a continuación se filtraron y se concentró el filtrado. El producto en bruto obtenido se purificó mediante HPLC preparativa [procedimiento 9]. Se aislaron 125 mg (58 % d. t.) del compuesto objetivo.
- 25 CL-EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,63$  min; EM (IEPpos):  $m/z = 436$  (M + H)<sup>+</sup>  
 RMN de <sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm]= 1,15 (s, 3H), 1,16 (s, 3H), 1,46 - 1,58 (m, 2H), 1,79 - 1,93 (m, 2H), 2,54 - 2,63 (m, 2H), 2,65 - 2,73 (m, 1H), 2,77 (s, 4H), 2,80 - 3,20 (m ancho, 2H), 3,31 (s, 2H), 3,50 - 3,61 (m, 2H), 3,80 - 4,50 (m ancho, 2H), 4,51 - 4,60 (m, 2H), 7,00 - 7,12 (m, 4H), 8,46 (s, 2H).
- 30

### Ejemplo 14

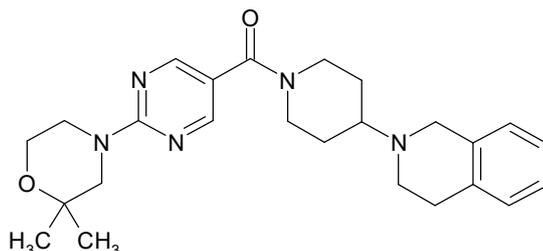
[4-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)piperidin-1-il][2-(2,6-dimetilmorfolin-4-il)-pirimidin-5-il]metanona (isómero *trans*)



- Se dispusieron 27 mg (0,11 mmol) del compuesto del Ejemplo 27A y 33 mg (0,11 mmol) del compuesto del Ejemplo 2A en 2 ml de acetonitrilo y se mezclaron con 0,10 ml de N,N-diisopropiletilamina (0,57 mmol). A continuación se adicionaron gota a gota 0,08 ml (0,14 mmol) de T3P (50 % en peso, solución en acetato de etilo) y se agitó durante la noche a TA. Después de concentrar, el residuo se diluyó con 20 ml de acetato de etilo y se mezcló con aprox. 10 ml de solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio. Después de 10 min se diluyó con agua y se extrajo dos veces, cada vez con 20 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, a continuación se filtraron y se concentró el filtrado. El producto en bruto obtenido se purificó mediante HPLC preparativa [procedimiento 9]. Se aislaron 32 mg (65 % d. T.) del compuesto objetivo.
- CL-EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,61$  min; EM (IEPpos):  $m/z = 436$  (M + H)<sup>+</sup>  
 RMN de <sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm]= 1,12 (s, 3H), 1,14 (s, 3H), 1,44 - 1,61 (m, 2H), 1,79 - 1,91 (m, 2H), 2,64 - 2,80 (m, 5H), 2,80 - 3,20 (m ancho, 2H), 3,45 - 3,56 (m, 2H), 3,70 (s, 2H), 3,80 - 4,50 (m ancho, 2H), 3,83 - 3,93 (m, 2H), 3,94 - 4,06 (m, 2H), 6,99 - 7,12 (m, 4H), 8,45 (s, 2H).

### Ejemplo 15

- [4-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)piperidin-1-il][2-(2,2-dimetilmorfolin-4-il)-pirimidin-5-il]metanona



- Se dispusieron 86 mg (0,36 mmol) del compuesto del Ejemplo 29A y 105 mg (0,36 mmol) del compuesto del Ejemplo 2A en 2 ml de acetonitrilo y se mezclaron con 0,32 ml de N,N-diisopropiletilamina (1,81 mmol). A continuación se adicionaron gota a gota 0,26 ml (0,44 mmol) de T3P (50 % en peso, solución en acetato de etilo) y se agitó durante la noche a TA. Después de concentrar, el residuo se diluyó con 20 ml de acetato de etilo y se mezcló con aprox. 10 ml de solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio. Después de 10 min se diluyó con agua y se extrajo dos veces, cada vez con 20 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, a continuación se filtraron y se concentró el filtrado. El producto en bruto obtenido se purificó mediante HPLC preparativa [procedimiento 9]. Se aislaron 116 mg (73 % d. t.) del compuesto objetivo.
- CL-EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,70$  min; EM (IEPpos):  $m/z = 436$  (M + H)<sup>+</sup>  
 RMN de <sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm]= 1,17 (s, 6H), 1,45 - 1,60 (m, 2H), 1,80 - 1,91 (m, 2H), 2,65 - 2,80 (m, 6H), 2,80 - 3,20 (m ancho, 2H), 3,64 (s, 2H), 3,67 - 3,72 (m, 3H), 3,73 - 3,79 (m, 2H), 3,80 - 4,50 (m ancho, 2H), 7,00 - 7,13 (m, 4H), 8,46 (s, 2H).

### **B) Evaluación de la efectividad fisiológica**

- La adecuación de los compuestos de acuerdo con la invención para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares puede demostrarse en los siguientes sistemas de ensayos:

#### **B-1) Ensayos *in vitro***

##### **B-1a) Antagonismo a receptores adrenérgicos**

- El antagonismo en el receptor adrenérgico  $\alpha_{1A}$  se estudió en una línea celular CHO humana recombinante del receptor  $\alpha_{1A}$ , que además también expresa mtAeq (Aequorin mitocondrial) recombinante. El antagonismo en el receptor adrenérgico  $\alpha_{2A}$  se estudió en una línea celular CHO recombinante humana del receptor de la proteína de fusión  $\alpha_{2A}$ -G $\alpha$ 16 (PerkinElmer Life Sciences), que además también expresa mtAeq recombinante. El antagonismo en el receptor adrenérgico  $\alpha_{2B}$  se estudió en una línea celular CHO recombinante humana del receptor  $\alpha_{2B}$  (PerkinElmer Life Sciences) que además también expresa mtAeq recombinante. El antagonismo en el receptor adrenérgico  $\alpha_{2C}$  se estudió en una línea celular CHO recombinante humana del receptor  $\alpha_{2C}$  que además también expresa una proteína

G quimérica recombinante (Gaqi3) y mtOb (obelina mitocondrial).

Las células se cultivaron a 37 °C y 5 % de CO<sub>2</sub> en medio Eagle/ NUT mix F12 de Dulbecco modificado con L-Glutamina, que además contenía 10 % (v/v) de suero fetal bovino inactivado, piruvato de sodio 1 mM, bicarbonato de sodio 0,9 mM, 50 U/ml de penicilina, 50 µg/ml de estreptomycin, 2,5 µg/ml de anfotericina B y 1 mg/ml de geneticina. Las células se pasaron con tampón de disociación celular de Hank libre de enzimas. Todos los reactivos de cultivos celulares usados fueron de Invitrogen (Carlsbad, EE.UU.).

Las mediciones de luminiscencia se realizaron en placas blancas de microtitulación de 384 cavidades. Se colocaron 2000 células/cavidad en un volumen de 25 µl y se cultivaron durante un día a 30 °C y 5 % de CO<sub>2</sub> en un medio de cultivo celular con coelenterazina ( $\alpha_{2A}$  y  $\alpha_{2B}$ : 5 µg/ml;  $\alpha_{1a/c}$  y  $\alpha_{2C}$ : 2,5 µg/ml). Se vertieron sobre las células diluciones en serie de las sustancias de ensayo (10 µl). Al cabo de 5 minutos se vertió noradrenalina sobre las células (35 µl; concentraciones finales: 20 nM ( $\alpha_{1a/c}$  y  $\alpha_{2C}$ ) o bien 200 nM ( $\alpha_{2A}$  y  $\alpha_{2B}$ )) y la luz emitida se midió durante 50 segundos por medio de una cámara CCD (Charge-Coupled Device) (Hamamatsu Corporation, Shizuoka, Japón) en una caja hermética a la luz. Las sustancias de ensayo se probaron hasta una concentración máxima de 10 µM. Los valores de CI<sub>50</sub> se calcularon a partir de las correspondientes curvas efecto-dosis. Los resultados del antagonismo en el receptor adrenérgico  $\alpha_{2C}$  están indicados en la Tabla 1:

**Tabla 1:**

Ejemplo N°	CI <sub>50</sub> [nM]	Ejemplo N°	CI <sub>50</sub> [nM]	Ejemplo N°	CI <sub>50</sub> [nM]
1	82	2	26	3	24
4	5	5	20	6	31
7	68	8	23	9	16
10	30	11	96	12	26
13	47	14	24	15	68

### **B-1b) Estudios de enlace con receptores adrenérgicos $\alpha_1$ y $\alpha_2$ humanos**

Para la preparación de membranas celulares con receptores adrenérgicos  $\alpha_1$  y  $\alpha_2$  humanos, se lisaron receptores adrenérgicos  $\alpha_1$  y  $\alpha_2$  que sobreexpresan en forma estable células CHO y a continuación se centrifugan de manera diferenciada. Después de la lisis en tampón de unión (tris-(hidroximetil)-aminometano 50 mM / ácido clorhídrico 1 N, cloruro de magnesio 5 mM, pH 7,4) se separa el homogeneizado por centrifugado usando un Ultra Turrax (Jahnke&Kunkel, Ika-Werk) con 1000 g a 4 °C durante 10 min. El sedimento resultante se desecha y el sobrenadante se centrifuga con 20000 g a 4 °C durante 30 min. El sobrenadante se desecha y el sedimento se suspende nuevamente en tampón de unión y se almacena a -70 °C hasta el ensayo de enlace. Para el ensayo de enlace, se incuban los radioligandos <sup>3</sup>H-MK-912 (2,2 – 3,2 TBq/ mmol, PerkinElmer) (0,4 nM a  $\alpha_{2C}$ -adrRez y 1 nM a  $\alpha_{2A}$ -adrRez), 0,25 nM <sup>3</sup>H-Prazosina ( $\alpha_{1AC}$ -adrRez; 2,6 – 3,3 TBq/mmol, PerkinElmer), 0,25 nM <sup>3</sup>H-Rauwolscina ( $\alpha_{2B}$ -adrRez, 2,6 – 3,2 TBq/mmol, PerkinElmer) durante 60 minutos con 5 - 20 µg de membranas celulares en tampón de unión (volumen total de ensayo 0,2 ml) en presencia de las sustancias de ensayo a 30 °C en placas de filtro de 96 cavidades (FC/B fibra de vidrio, Multiscreen Millipore). Después de finalizada la incubación mediante la aspiración de la radioactividad no unida, se lavan las placas con tampón de unión y a continuación se secan a 40 °C durante 1 hora. Posteriormente se adiciona líquido de centelleo (Ultima Gold, PerkinElmer) y se mide la radioactividad restante en las placas en un contador de líquido de centelleo (Microbeta, Wallac). La unión no específica se define como radioactividad en presencia de 1-10 µM de WB-4101 ( $\alpha_{2C}$ -adrRez y  $\alpha_{2A}$ -adrRez), Prazosina ( $\alpha_{2B}$ -adrRez y  $\alpha_{1AC}$ -adrRez) (todos de Sigma) y por lo general es de < 25 % de la radioactividad total unida. Los datos de unión (CI<sub>50</sub> y constante de disociación K<sub>i</sub>) se determinan mediante el programa GraphPad Prism Version 4,0.

### **B-2) Ensayos *in vivo***

#### **B-2a) Medición de la relajación en arterias del rabo aisladas de rata**

Se sacrificaron ratas Wistar macho (200-250 g) con dióxido de carbono. Se prepara la arteria del rabo y se incuba en tampón de Krebs-Henseleit a 4 °C durante 17 h (composición en mmol/l: NaCl 112, KCl 5,9, CaCl<sub>2</sub> 2,0 MgCl<sub>2</sub> 1,2, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1,2, NaHCO<sub>3</sub> 25, glucosa 11,5). La arteria se corta en anillos de 2 mm de largo, se transfieren a un baño orgánico con 5 ml de tampón Krebs-Henseleit y se conectan a un miógrafo de cable (DMT, Dinamarca). La solución tampón se calienta a 27 °C y se aplica gas con 95 % de O<sub>2</sub>, 5 % de CO<sub>2</sub>. Antes de cada ensayo se verifica la capacidad de reacción del preparado mediante la adición de solución Krebs-Henseleit con contenido de potasio (50 mmol/l KCl). Tras una fase de equilibramiento de 60 min, se induce una contracción de los anillos vasculares con 30 nmol/l UK 14.304. A continuación se adiciona la sustancia de ensayo en concentración creciente acumulativa. La

relajación se determina como la reducción la contracción inducida por UK 14.304.

### **B-2b) Hemodinámica de rata CHF**

Se anestesiaron ratas viejas Wistar macho, ZDF/Crl-Lepr fa/fa, SHR-SP o ratas Sprague Dawley (Charles River; 250 -300 g) con 5 % de isofluran en la jaula de anestesiado, se intubaron y después se las conectó a un respirador (frecuencia: 60 movimientos respiratorios/min; relación inspiración y expiración: 50:50; presión final espiratoria positiva: 1 cm de H<sub>2</sub>O; volumen de movimiento respiratorio: 10 ml/kg de KGW; FIO<sub>2</sub>: 0,5; 2 % de isofluran). Se mantiene la temperatura corporal mediante una manta térmica en 37-38 °C. Se administra como analgésico 0,05 mg/kg de temgesic por vía s.c. Para la medición hemodinámica se les realiza una traqueotomía y respiración artificial a las ratas (frecuencia: 60 movimientos respiratorios/min; relación inspiración y expiración: 50:50; presión final espiratoria positiva: 1 cm de H<sub>2</sub>O; volumen de movimiento respiratorio: 10 ml/kg de KGW; FIO<sub>2</sub>: 0,5). La anestesia mantiene mediante una anestesia inhalativa con isofluran. La presión del ventrículo izquierdo se determina por medio de la A. carotis izquierda por medio de un catéter Millar-Microtip (Millar SPR-320 2F). Como parámetros derivados se determinan la presión sistólica del ventrículo izquierdo (sLVP), la presión ventricular diastólica final (LVEDP), la contractilidad (+dPdt) y la fuerza de relajación (-dPdt). Tras la hemodinámica se extrae el corazón y se determina la relación del ventrículo derecho respecto del izquierdo incluyendo el septo. Además se obtienen muestras de plasma para la determinación de biomarcadores plasmáticos y niveles de sustancia plasmática.

### **B-2c) Medición del caudal sanguíneo y la presión arterial en ratas**

Se anestesiaron ratas Wistar de 250 - 350 g de peso (Hsd Cpb:Wu) o bien ratas ZDF de 330 - 520 g de peso (ZDF/Crl-Lepr fa/fa) mediante 2,5 % de isofluran en la mezcla de oxígeno y gas hilarante (40:60). Para la determinación del caudal sanguíneo en la A. carotis, A. femoralis, se colocó la rata anestesiada en posición supina y a continuación se procedió a dejar libre la A. carotis izquierda y la A. femoralis derecha. Se midió el caudal sanguíneo mediante la colocación de sondas de flujo (Transonic Flowprobe) en los vasos sanguíneos. Mediante la introducción de un catéter arterial PE50 en la A. femoralis izquierda se midió la presión arterial y la frecuencia cardíaca (Transducer Ref. 5203660: empresa Braun CH). La administración de sustancia se realizó en forma de inyección en embolada o bien como infusión permanente a través de un catéter venoso a la V. femoralis izquierda.

Después de la preparación de los animales se esperó un intervalo de línea basal de 5 min. A continuación se inició la infusión del antagonista del receptor AR alfa<sub>2c</sub>. Durante el estado estable (32 min después de iniciado el ensayo) se determinó el caudal femoral en relación (% de diferencia) con el caudal inicial.

El compuesto del Ejemplo 8 mostró un aumento relacionado con la dosis del caudal femoral en animales diabéticos ZDF fa/fa en las dosis de 0,1, 0,3 y 1 µg/kg. En la rata Wistar no se observó un aumento del caudal femoral hasta una dosis de 1 µg/kg/min. Al mismo tiempo no se registraron modificaciones de la presión arterial y la frecuencia cardíaca. Placebo: 10 % etanol/40 % PEG400/ 50 % NaCl. Los datos (valor medio) se representaron en la Tabla 2:

**Tabla 2:**

	% de modificación del caudal femoral	
	Rata ZDF (n=3)	Rata Wistar
Placebo	6,3	-1,2 (n=4)
Ejemplo 8; 0,1 µg/kg/min	12,3	No medido
Ejemplo 8; 0,3 µg/kg/min	65,0	No medido
Ejemplo 8; 1 µg/kg/min	131,3	-6,7 (n=7)

### **B-2d) Ensayo de sustancias que favorecen la circulación sanguínea (hemodinámica)**

Para generar una perfusión mínima se realiza en ratas (p. ej., ZDF/Crl-Lepr fa/fa) anestesiadas (p. ej., anestesia inhalativa con isofluran, enfluran) el ligado en condiciones estériles de la A. iliaca externa derecha. Según el grado de colateralización de los animales, para lograr una perfusión mínima debe ligar además la A. femoralis. Tras la intervención o también de manera preventiva, se tratan los animales de ensayo en forma oral, intragástrica (sonda gástrica, ingesta de comida o agua), intraperitoneal, intravenosa, intraarterial, intramuscular, inhalativa o subcutánea con las sustancias de ensayo. Las sustancias de ensayo se aplican por hasta 50 semanas una o varias veces por día en forma enteral o parenteral o se realiza una aplicación permanente por medio de minibombas osmóticas implantadas en forma subcutánea (p. ej., bombas Alzet). Se documentan la microperfusión y la temperatura de las extremidades inferiores durante el ensayo. A las ratas se les adhiere, estando anestesiadas, una sonda Doppler láser (Periflux) sensible a la temperatura en las patas, midiéndose así la microperfusión y la temperatura de la piel. Según el esquema del ensayo se extraen muestras como sangre (diagnóstico interino) y otros líquidos corporales,

orina u órganos para realizar otros estudios in vitro o para la documentación de la hemodinámica se mide la presión arterial y la frecuencia cardíaca por medio de un catéter en la A. carotis. Al final del ensayo se sacrifican los animales en forma indolora.

### **B-2e) Ensayo de sustancias que favorecen la circulación sanguínea (microcirculación)**

5 En ratas diabéticas (ZDFfa/fa) y sanas (Wistar) estando anestesiadas (anestesia con isoflurano) se colocó en la planta de la pata para la medición de la microcirculación cutánea una sonda Doppler láser. A los animales de ensayo se les administraron una vez en forma oral las sustancias de ensayo. Durante el ensayo se documentaron en forma continua la microperfusión y la temperatura de las extremidades inferiores. A los animales se les adhirió a las patas una sonda Doppler láser sensible a la temperatura (Periflux, O<sub>2c</sub>) y se midió así la microperfusión y la temperatura de la piel. Los valores de medición de la microcirculación se midieron en ambas patas a los 30 min tras la administración oral de la sustancia de ensayo. De estos datos se formaron los datos promedio y se compararon con los de los animales tratados con placebo. Están representadas las dosis efectivas mínimas (DEM) a las que las sustancias de ensayo mostraron una mejoría significativa de la microcirculación respecto del placebo (vehículo = 10 % de EtOH + 30 % de PEG400 + 60 % de agua para inyectables; 1 ml/kg) y el factor por el cual está aumentada la microcirculación con esta dosis en comparación con el placebo. Adicionalmente, también se indicó la DEM para el aumento significativo de la temperatura de la piel (ensayo t).

Datos de microcirculación respecto del antagonista del receptor  $\alpha_{2c}$  adrenérgico del compuesto del Ejemplo 8 y de la sustancia comparativa ORM12741, un antagonista del receptor RA  $\alpha_{2c}$  de la empresa Orion se muestran en la Tabla 3:

20 **Tabla 3:**

Ejemplo N°	DEM [mg/kg] microcirculación	DEM [mg/kg] temperatura de la piel
8	0,03 (1,8x)	0,01
ORM-12741 (Orion)	0,1 (1,9x)	0,01

### **B-2f) Ensayo de sustancias que favorecen la circulación sanguínea (función motriz) en el ensayo de la rueda para ejercicio**

25 Para la determinación de la función motriz se estudió el comportamiento de marcha de ratones (p. ej., ratones eNOS knock out, ratones naturales C-57 Bl6 o ratones ApoE knock out) en ruedas de ejercicio. A fin de acostumbrar a los ratones al uso voluntario de la rueda de ejercicio, 4-5 semanas antes de iniciar el ensayo se coloca a los animales solos en jaulas con rueda de ejercicio y se entrenan. Dos semanas antes de iniciar el experimento se registran los movimientos de los ratones en la rueda de ejercicio a través de una célula fotoeléctrica por medio de una computadora y se determinan diversos parámetros de marcha, como p. ej., el tramo diario de recorrido, los tramos individuales recorridos, pero también la distribución diaria a lo largo del día. Los animales se distribuyen al azar en grupos según su comportamiento natural de marcha (8-12 animales) (grupo de control, grupo Sham y uno a varios grupos de sustancias). Después de la fase inicial de 2 semanas, para producir una perfusión menor en las patas traseras se realiza bajo anestesia (p. ej., anestesia inhalativa con isofluran) en condiciones estériles el ligado de la A. femoralis de ambos lados. Tras la intervención o también de manera preventiva, se tratan los animales de ensayo en forma oral, intragástrica (sonda gástrica, ingesta de comida o agua), intraperitoneal, intravenosa, intraarterial, intramuscular, inhalativa o subcutánea con las sustancias de ensayo. Las sustancias de ensayo se aplican por hasta 5 semanas una o varias veces por día en forma enteral o parenteral o se realiza una aplicación permanente por medio de minibombas osmóticas implantadas en forma subcutánea (p. ej., bombas Alzet). El comportamiento de marcha de los animales se observa y se registra durante varias semanas tras la intervención. Al final del ensayo se sacrifican los animales de manera indolora. Según el esquema del ensayo se extraen muestras como sangre y otros líquidos corporales u órganos para realizar otros estudios in vitro (S. Vogelsberger Neue Tiermodelle für die Indikation claudicación intermitente (Taschenbuch), editorial: VVB Laufersweiler Verlag (marzo 2006), ISBN-10: 383595007X, ISBN-13: 978-3835950078).

### **B-2g) Ensayo de sustancias que favorecen la circulación sanguínea (medición de la presión de oclusión)**

45 Para producir una perfusión menor, se realiza en ratas (p. ej., ratas ZDF) bajo anestesia (p. ej., anestesia inhalativa isofluran) en condiciones estériles el ligado de la A. iliaca externa derecha. Según el grado de colateralización de los animales, se debe además ligarse adicionalmente la A. femoralis para lograr una perfusión menor. Tras la intervención o también de manera preventiva, se tratan los animales de ensayo en forma oral, intragástrica (sonda gástrica, ingesta de comida o agua), intraperitoneal, intravenosa, intraarterial, intramuscular, inhalativa o subcutánea con las sustancias de ensayo. Las sustancias de ensayo se aplican por hasta 5 semanas una o varias veces por día en forma enteral o parenteral o se realiza una aplicación permanente por medio de minibombas osmóticas

implantadas en forma subcutánea (p. ej., bombas Alzet). Las presiones de oclusión se midieron en animales antes de la intervención (posterior distribución al azar) y una vez por semana durante un período de hasta 2 meses tras la intervención quirúrgica. En esa ocasión se coloca a las ratas anestesiadas un manguito inflable alrededor de las patas traseras y se les adhiere a las patas una sonda Doppler láser templables (Periflux). Los manguitos se inflan hasta que las sondas Doppler láser no miden más caudal sanguíneo. A continuación se reduce gradualmente la presión de los manguitos y se determina la presión a la cual se detecta nuevamente la circulación sanguínea. Según el esquema del ensayo se extraen muestras como sangre (diagnóstico provisional) y otros líquidos corporales u órganos para realizar otros estudios in vitro. Al final del ensayo se sacrifican los animales de manera indolora (S. Vogelsberger Neue Tiermodelle für die Indikation claudicación intermitente (Taschenbuch), editorial: VVB Laufersweiler Verlag (marzo 2006), ISBN-10: 383595007X, ISBN-13: 978-3835950078).

#### **B-2h) Ensayo de sustancias que intervienen en el sanado de heridas (modelo de úlcera)**

Para la inducción de una herida superficial se anestesiaron ratones diabéticos (db/db, i.e. BKS.Cg-m Dock7m +/- Leprdb /J mice) con isofluran. En un área de piel depilada, desinfectada en el flanco izquierdo se realizó una lesión continua (10 mm x 10 mm). A continuación se distribuyeron los animales al azar en los distintos grupos de ensayo. En todos los grupos se aplicaron vendajes en las heridas (Systagenix Woy Management, UK). Los animales recibieron un tratamiento diario (a partir del día 1 después de realizada la herida) por medio de una sonda (200 µl, vehículo = 10 % EtOH + 30 % PEG400 + 60 % agua para inyectables) con las sustancias en las dosis indicadas. En los días 4, 8, 12, 16 y 20 se anestesiaron a los animales, se retiraron los vendajes y se midió el tamaño de las heridas usando fotografías digitales. Las fotografías fueron evaluadas mediante procedimientos planimétricos calibrados, automatizados.

Los resultados están representados en la figura 1 como tamaños de herida que se mantuvieron durante el desarrollo del ensayo. Para ello, se refirieron todos los valores individuales porcentualmente a cada animal el día de la realización de la herida. Se representaron valores medios +/- SEM.

#### **B-2i) Ensayo de sustancias que afectan la función renal**

En animales con daño renal agudo y/o causado por la enfermedad (p. ej., rata STZ, rata ZDF, rata ZDF con implante DOCA, modelo de daño renal UUU, modelo de glomerulonefritis, diabetes, aterosclerosis) se realiza una diuresis en intervalos regulares antes o bien durante el tratamiento a largo plazo con las sustancias de ensayo. Los animales de ensayo se someten a tratamiento por vía oral, intragástrico (sonda gástrica, ingesta de comida o agua), intraperitoneal, intravenosa, intraarterial, intramuscular, inhalativa o subcutánea con las sustancias de ensayo. Las sustancias de ensayo se aplican una o varias veces al día por vía enteral o parenteral o se realiza una aplicación permanente por medio de minibombas osmóticas implantadas en forma subcutánea (p. ej., bombas Alzet). Los parámetros de plasma y orina se determinan durante toda la duración del ensayo.

#### **B-2j) Hemodinámica en perro anestesiado**

Se usan perros Mongrel® (Marshall BioResources, Marshall Farms Inc; Clyde NY; EE.UU.) de 25-35 kg de peso de ambos sexos. La inducción de la anestesia se efectuó por administración i.v. de 25 mg/kg Natrium tiopental (Trapanal®) y 0,15 mg/kg de cloruro de alcuronio (Alloferin®) y durante el ensayo se mantuvo mediante una infusión permanente de 0,04 mg/kg\*h de fentanilo (Fentanil®), 0,25 mg/kg\*h de Droperidol (Dihydrobenzperidol®) y 15 µg/kg/h de cloruro de alcuronio (Alloferin®). Después de la intubación se ventilaron los animales artificialmente usando un respirador con volumen de respiración constante (10-12 ml (kg, 35 respiraciones/min; Avea®, Viasys Healthcare, EE. UU. o Engström Carestation, GE Healthcare, Friburgo, Alemania), de modo que se alcanzara una concentración endotelial de CO<sub>2</sub> de aprox. 5 %. La ventilación se efectuó con aire ambiental enriquecido con aprox. 30 % de oxígeno (oxigenación normal). Para la medición de los parámetros hemodinámicos, se colocan catéteres en la A. carotis para la medición de la presión arterial. Un catéter Swan-Ganz® se introduce a través de la V. jugularis en la arteria pulmonar (lumen distal para la medición de la presión pulmonar-arterial, lumen proximal para la medición de la presión venosa central). Por medio de sondas para la medición de temperatura en la punta del catéter se mide el caudal de salida continuo del corazón (CCO). El caudal de sangre se mide en diferentes lechos vasculares como p. ej., de la arteria coronaria, la carótida o la femoral, mediante la colocación de sondas de caudal (Transonic Flowprobe) en los vasos respectivos. La presión del ventrículo izquierdo se mide tras la introducción de un catéter Mikro-Tip (Millar® Instruments) a través de la aorta carótida en el ventrículo izquierdo y de ello se deduce la dP/dt como medida para la contractilidad. Las sustancias se aplican por vía i.v. a través de la V. femoralis o intraduodenal como curva de efecto-dosis acumulativo (en forma de bolo o infusión permanente). Las señales hemodinámicas se registran y se evalúan mediante registradores de presión / intensificadores y mediante el software de registro de datos PONEMAH®.

Para la inducción de la insuficiencia cardíaca se les implanta a los perros en condiciones estériles un marcapasos. Tras la inducción de la anestesia por medio de pentobarbital-Na (15 a 30 mg kg<sup>-1</sup> i.v.) seguida de una intubación y posterior ventilación (room air; Sulla 808, Dräger®, Alemania) se mantiene la anestesia mediante la infusión continua de pentobarbital (1-5 mg kg<sup>-1</sup> h<sup>-1</sup>) y Fentanil (10-40 µg kg<sup>-1</sup> h<sup>-1</sup>). Se implanta un cable de marcapasos (Setrox S60®, Biotronik, Alemania) en el ventrículo izquierdo mediante una inserción en la vena yugular izquierda. El cable se conecta con el marcapasos (Logos®, Biotronik, Alemania) que se coloca en un pequeño pliegue subcutáneo entre

los omóplatos. Solo 7 días después de la intervención, se inicia el marcapasos ventricular para lograr la insuficiencia cardíaca con una frecuencia de 220 latidos / min durante un período de 10-28 días.

### **B-2k) Determinación del efecto antidepresivo en el ensayo de nado forzado en ratas**

5 Las ratas que son forzadas a nadar en un espacio reducido del que no pueden escapar, se adaptan después de una primera fase de actividad intensificada adoptando una posición característica inmóvil en la que tan solo realizan los movimientos absolutamente imprescindibles para mantener la cabeza fuera del agua. Esta inmovilidad puede reducirse por medio de una serie de antidepresivos clínicamente activos (p. ej., Cryan JF, Markou A, Lucki I. Assessing antidepressant activity in rodents: recent developments and future needs. Trends Pharmacol. Sci. 2002; 23:238-245). El procedimiento aquí aplicado se basa en el protocolo de Porsolt et al. (Porsolt RD, Anton G, Blavet N, Jalfre M. Behavioural despair in rats: a new model sensitive to antidepressant treatments. Eur. J. Pharmacol. 1978; 47:379-91; y Porsolt RD, Brossard G, Hautbois C, Roux S. Rodent models of depression: forced swimming and tail suspension behavioral despair tests in rats and mice. Curr. Protoc. Neurosci. 2001; Chapter 8:Unit 8,10A, 1-10) y De Vry et al. (De Vry J, Maurel S, Schreiber R, de Beun R, Jentsch KR. Comparison of hypericum extracts with imipramine and fluoxetine in animal models of depression and alcoholism. Eur. Neuropsychopharmacology 1999; 9:461-468). En dos sesiones (entrenamiento y ensayo) con un intervalo de 24 h, las ratas son forzadas a nadar en un cilindro estrecho lleno de agua del que no se pueden escapar. La sesión de entrenamiento (15 min de duración) se realiza antes del tratamiento con la sustancia, sin registrar el comportamiento, a fin de acostumbrar a las ratas a la sesión de ensayo de 5 minutos realizada 24 h más tarde. Durante ambas sesiones se colocan las ratas individualmente en los cilindros llenos de agua que están separados entre sí fuera de la vista uno de otro. Después de la sesión se sacan las ratas del agua y se secan. Las ratas son tratadas con la sustancia de ensayo o la solución vehículo aproximadamente 24, 5 y 1 h antes de la sesión de ensayo, la primera aplicación se administra directamente tras la sesión de ensayo. Tres aplicaciones de sustancia antes de la sesión de ensayo producen resultados farmacológicos más estables que una sola aplicación. Las sesiones de ensayo se registran electrónicamente mediante una cámara de video y se analizan por computadora tras guardarlas off-line. El comportamiento es analizado en cada animal por 3-4 observadores independientes que proveen de un puntaje el tiempo completo de inmovilidad en segundos durante la sesión de ensayo de 5 minutos de duración.

Se define como comportamiento pasivo el de una rata que permanece en el agua en posición erguida y realiza solo pequeños movimientos, para mantener la cabeza por encima del agua o sostener el cuerpo en una posición estable equilibrada. En contraposición con ello, el comportamiento activo se caracteriza por movimientos de nado activos, p. ej., movimientos vehementes de las patas delanteras y traseras y/o de la cola, por movimientos para trepar o sumergirse.

La duración de la inmovilidad determinada por los analistas se promedia por animal y grupo de tratamiento. Las diferencias en la duración de la inmovilidad entre los grupos se estudian estadísticamente mediante ANOVA o una prueba adecuada no paramétrica con  $p < 0,05$  como nivel de significancia.

### **B-2l) Medición radiotelemétrica de la presión arterial y la frecuencia cardíaca en ratas despiertas**

Para las mediciones descritas a continuación realizadas en ratas despiertas se usa un sistema telemétrico de la empresa Data Sciences International DSI, EE.UU., que se puede obtener en el mercado. El sistema se compone de 3 componentes principales: (1) transmisores implantables (Physiotel® transmisores de telemetría), (2) receptores (Physiotel® receiver) conectados por medio de un multiplexador (DSI Data Exchange Matrix) con una (3) computadora de adquisición de datos. El equipo telemétrico permite un registro continuo de la presión arterial y la frecuencia cardíaca en animales despiertos en su entorno habitual.

Los estudios se realizaron en ratas Wistar hembras adultas con un peso corporal >200 g. Los animales de ensayo después del implante del transmisor se mantienen en forma individual en jaulas Makrolon tipo 3. Tienen libre acceso a alimento estándar y agua. El ritmo día/noche en el laboratorio de ensayo se alterna mediante la iluminación ambiental.

#### **Implante de transmisores:**

Los transmisores telemétricos (PA-C40, DSI) usados son implantados quirúrgicamente en condiciones asépticas a los animales de ensayo al menos 14 días antes de realizarse el primer ensayo. Los animales así instrumentados pueden usarse repetidas veces después de haber sanado la herida y la incorporación del implante.

50 Para el implante se anestesian los animales en ayunas con Isofluran (IsoFlo®, Abott, inicio 5 %, mantenimiento 2 %), se afeitan en el abdomen y se desinfectan. Después de abrir la cavidad abdominal a lo largo de la Línea alba se coloca el catéter de medición del sistema por encima de la bifurcación hacia craneal en la Aorta descendens y se fija con adhesivo tisular (VetBonD™, 3M). La carcasa del transmisor se fija intraperitonealmente a la musculatura de la pared abdominal y se cierra la herida por capas. Después de la cirugía se administra un antibiótico (Ursocyclin®, 10 %  
55 %, 60 mg/kg s.c., 0,06 ml/100 g de peso corporal, Serumwerk Bernburg AG, Alemania) para prevenir infecciones, así como un analgésico (Rimadyl®, 4 mg/kg s.c., Pfizer, Alemania).

Sustancias y soluciones:

Salvo que se haya descrito lo contrario, las sustancias a analizar se administran en forma oral respectivamente a un grupo de animales ( $n = 6$ ). De acuerdo con un volumen de aplicación de 2 ml/kg de peso corporal se disuelven las sustancias de ensayo en mezclas adecuadas de disolventes. Como control se usa un grupo de animales tratados con disolvente (placebo/vehículo = dietilenglicol monoetiléter, Transcutol®, 2 ml/kg p.o.).

Desarrollo del ensayo:

El sistema de medición telemétrica está configurado para 24 animales.

A las ratas instrumentadas incluidas en el sistema se asignó respectivamente una antena de recepción propia (RPC-1 Receiver, DSI). Los transmisores implantados pudieron activarse desde el exterior mediante un interruptor magnético instalado y se conmutaron para emitir durante la realización del ensayo. Las señales emitidas se registraron online mediante un sistema de adquisición de datos (Dataquest™ A.R.T. for Windows, DSI) y se procesaron correspondientemente.

En el desarrollo estándar se midió cada vez durante 10 segundos: (1) tensión arterial sistólica (SBP), (2) tensión arterial diastólica (DBP), (3) tensión arterial media (MAP) y (4) la frecuencia cardíaca (HR).

El registro de los valores de medición se repitió mediante control computarizado en intervalos de 5 minutos. Los datos fuente recogidos como valor absoluto se corrigieron en el diagrama con la presión barométrica medida realmente (Ambient Pressure Reference Monitor, APR-1).

Evaluación:

Después de finalizado el ensayo se clasifican los datos individuales recogidos mediante el software de análisis (Dataquest™ A.R.T. Analysis). Como valor de blanco se fija el momento de 2 horas antes de la aplicación de la sustancia (4 valores absolutos) y se lo comparó con el valor absoluto de la medición, de lo que resultó la diferencia en %. Los datos se igualan durante un tiempo prefijable mediante la determinación del valor medio (valor medio de 15 minutos).

Literatura:

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).

Resultados:

Los resultados se han representado en las figuras 2 a 5, para el compuesto del Ejemplo 8 en comparación con un antagonista del receptor  $\alpha_{2c}$  adrenérgico de Orion (ORM-12741), que se evaluó para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer y del síndrome de Raynaud.

El Ejemplo 8 no mostró efectos hemodinámicos (presión arterial, frecuencia cardíaca) hasta una dosis peroral de 1 mg/kg; con 3 y 10 mg/kg se observó un leve aumento constante de la frecuencia cardíaca. En contraposición con ello, la sustancia comparativa ORM-12741, un antagonista de receptor de RA  $\alpha_{2c}$  de la empresa Orion, mostró en 10 mg/kg una baja adicional de presión arterial.

**Explicación de las figuras:**

Fig. 1: B-2h) Ensayo de las sustancias que influyen en el sanado de heridas (modelo de úlcera). % de la superficie de herida restante con respecto a la de animales tratados con placebo en ratones dbdb. Valor medio  $\pm$  SEM ( $n=10$ ).

Fig. 2: B-2l) Frecuencia cardíaca en % de diferencia respecto del tiempo [h] después de la aplicación de la sustancia; Ejemplo 8

Fig. 3: B-2l) Presión arterial media en % de diferencia respecto del tiempo [h] después de la aplicación de la sustancia; Ejemplo 8

Fig. 4: B-2l) Frecuencia cardíaca en % de diferencia respecto del tiempo [h] después de la aplicación de la sustancia; ejemplo comparativo ORM12741

Fig. 5: B-2l) Presión arterial media en % de diferencia respecto del tiempo [h] después de la aplicación de la sustancia; ejemplo comparativo ORM12741

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

Los compuestos de la invención pueden transformarse de la siguiente manera en preparaciones farmacéuticas:

**Comprimido:**

Composición:

100 mg del compuesto del ejemplo 1, 50 mg de lactosa (monohidrato), 50 mg de almidón de maíz, 10 mg de polivinilpirrolidona (PVP 25) (BASF, Alemania) y 2 mg de estearato de magnesio.

5      Peso del comprimido 212 mg, diámetro 8 mm, radio de curvatura 12 mm.

Preparación:

La mezcla del compuesto del ejemplo 1, lactosa y almidón se granula con una solución al 5 % (p/p) de PVP en agua. Los gránulos se secan y se mezclan con el estearato de magnesio durante 5 minutos. Esta mezcla se presiona con una prensa de compresión convencional (para el formato del comprimido véase lo anterior).

10     **Suspensión para administración oral:**

Composición:

1000 mg del compuesto del ejemplo 1, 1000 mg de etanol (96 %), 400 mg de Rhodigel\* (goma xantano de FMC, EE.UU) y 99 g de agua.

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

15     Preparación:

El Rhodigel se suspende en etanol; el compuesto del ejemplo 1 se adiciona a la suspensión. Se adiciona agua mientras se agita. La mezcla se agita durante aprox. 6 horas hasta que haya finalizado la expansión del Rhodigel.

**Solución de aplicación i.v.:**

Composición:

20     1 mg del compuesto del ejemplo 1, 15 g de polietilenglicol 400 y 250 g de agua para inyectables.

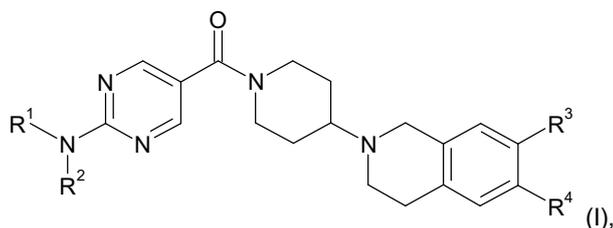
Preparación:

El compuesto del ejemplo 1 se disuelve junto con el polietilenglicol 400 en el agua bajo agitación. La solución se esteriliza por filtración (diámetro de poros 0,22 µm) y se envasa en condiciones de asepsia en frascos para infusión esterilizados con calor. Estos se cierran con tapones para infusión y cápsulas.

25

## REIVINDICACIONES

1. Compuesto de la fórmula (I)



en la que

- 5        R<sup>1</sup> representa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>,  
 donde alquilo está sustituido con 1 a 2 sustituyentes, seleccionados independientemente entre sí del grupo que se compone de hidroxilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y haloalcoxi,  
 y  
 10        R<sup>2</sup> representa hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 o  
 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un N-heterociclo de 4 a 7 miembros, pudiendo estar el N-heterociclo sustituido con 1 a 3 sustituyentes, seleccionados independientemente entre sí del grupo que se compone de oxo, hidroxilo, monofluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, hidroxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halógeno e hidroxialquilo  
 15        o  
 pudiendo presentar el N-heterociclo dos sustituyentes, que junto con el átomo de carbono del N-heterociclo al que están unidos forman conjuntamente un heterociclo de 4 a 6 miembros, en donde este heterociclo puede estar a su vez sustituido con 1 a 3 sustituyentes, seleccionados independientemente entre sí del grupo que se compone de oxo, metilo y etilo,  
 20        R<sup>3</sup> representa hidrógeno, flúor, metoxi o etoxi,  
 y  
 R<sup>4</sup> representa hidrógeno, flúor, metoxi o etoxi,  
 y sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales.

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

- 25        R<sup>1</sup> representa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>,  
 donde alquilo está sustituido con 1 a 2 sustituyentes, seleccionados independientemente entre sí del grupo que se compone de hidroxilo y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 y  
 30        R<sup>2</sup> representa hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 o  
 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un N-heterociclo de 4 a 7 miembros, pudiendo estar el N-heterociclo sustituido con 1 a 3 sustituyentes, seleccionados independientemente entre sí del grupo que se compone de oxo, hidroxilo, monofluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, hidroxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y halógeno,  
 35        o  
 pudiendo presentar el N-heterociclo dos sustituyentes, que junto con el átomo de carbono del N-heterociclo al que están unidos forman conjuntamente un heterociclo de 4 a 6 miembros, en donde este heterociclo puede estar a su vez sustituido con 1 a 3 sustituyentes, seleccionados independientemente entre sí del grupo que se compone de oxo, metilo y etilo,  
 40        R<sup>3</sup> representa hidrógeno, flúor, metoxi o etoxi,  
 y  
 R<sup>4</sup> representa hidrógeno, flúor, metoxi o etoxi,  
 y sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales.

3. Compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en la que

- 45        R<sup>1</sup> representa alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>,  
 donde el alquilo está sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que se compone de hidroxilo, metoxi y etoxi  
 y  
 R<sup>2</sup> representa hidrógeno o  
 50        R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman una azetidina, pirrolidina, piperidina, azepano, piperazina, morfolina, tiomorfolina, 1-oxidotiomorfolina o 1,1-dioxidotiomorfolina,  
 pudiendo estar las azetidina, pirrolidina, piperidina, azepano, piperazina, morfolina, tiomorfolina, 1-

oxidotiomorfolina y 1,1-dioxidotiomorfolina sustituidas con 1 a 2 sustituyentes, seleccionados independientemente entre sí del grupo que se compone de hidroxilo, trifluorometilo, hidroxycarbonilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, metoxi y metoximetilo,

o

5 pudiendo presentar las azetidina, pirrolidina, piperidina, azepano, piperazina y morfolina dos sustituyentes, que junto con el átomo de carbono de azetidina, pirrolidina, piperidina, azepano, piperazina y morfolina al que están unidos forman conjuntamente una azetidina, un oxetano o un 1,1-dioxidotietano,

pudiendo estar estos azetidina, oxetano y 1,1-dioxidotietano a su vez sustituidos con 1 a 2 sustituyentes,

seleccionados independientemente entre sí del grupo que se compone de metilo y etilo,

10 R<sup>3</sup> representa hidrógeno,

y

R<sup>4</sup> representa hidrógeno, flúor o metoxi,

o

15 R<sup>3</sup> representa hidrógeno, flúor o metoxi,

y

R<sup>4</sup> representa hidrógeno,

y sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales.

4. Compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 3, en la que

R<sup>1</sup> representa alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>,

20 en donde el alquilo está sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que se compone de hidroxilo y metoxi,

y

R<sup>2</sup> representa hidrógeno,

o

25 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman una azetidina, pirrolidina, morfolina o 1,1-dioxidotiomorfolina,

pudiendo estar las azetidina, pirrolidina, morfolina y 1,1-dioxidotiomorfolina sustituidas con 1 a 2 sustituyentes,

seleccionados independientemente entre sí del grupo que se compone de hidroxycarbonilo, metilo, trifluorometilo, metoxi y metoximetilo,

30 o

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman una azetidina,

pudiendo presentar la azetidina dos sustituyentes, que junto con el átomo de carbono de la azetidina al que están unidos forman conjuntamente un oxetano o un 1,1-dioxidotietano,

R<sup>3</sup> representa hidrógeno, flúor o metoxi,

35 y

R<sup>4</sup> representa hidrógeno,

o

R<sup>3</sup> representa hidrógeno,

y

40 R<sup>4</sup> representa hidrógeno, flúor o metoxi,

y sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales.

5. Compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4, en la que

R<sup>1</sup> representa alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>,

45 en donde el alquilo está sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que se compone de hidroxilo y metoxi,

y

R<sup>2</sup> representa hidrógeno,

o

50 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman una azetidina, pirrolidina, morfolino o 1,1-dioxidotiomorfolino,

pudiendo estar las azetidina, pirrolidina, morfolina y 1,1-dioxidotiomorfolina sustituidas con 1 a 2 sustituyentes,

seleccionados independientemente entre sí del grupo que se compone de hidroxycarbonilo y metilo,

o

55 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman una azetidina,

pudiendo presentar la azetidina dos sustituyentes, que junto con el átomo de carbono de la azetidina al que están unidos forman conjuntamente un oxetano,

R<sup>3</sup> representa hidrógeno, flúor o metoxi,

y

R<sup>4</sup> representa hidrógeno,

60 o

R<sup>3</sup> representa hidrógeno,

y

R<sup>4</sup> representa hidrógeno, flúor o metoxi,

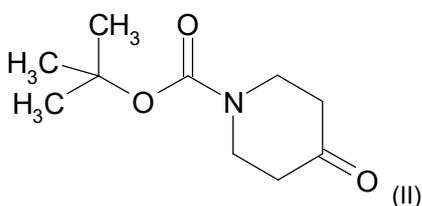
y sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales.

6. Compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5, en la que

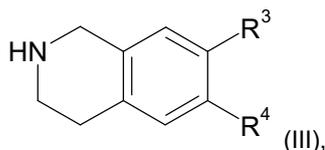
- 5 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman una azetidina, donde la azetidina presenta dos sustituyentes, que junto con el átomo de carbono de la azetidina al que están unidos forman conjuntamente un oxetano,  
 R<sup>3</sup> representa hidrógeno,  
 y  
 R<sup>4</sup> representa hidrógeno,  
 y sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales.

10 7. Procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula (I), o una de sus sales, sus solvatos o los solvatos de sus sales, de acuerdo con la reivindicación 1, en el que

[A] un compuesto de la fórmula (II)

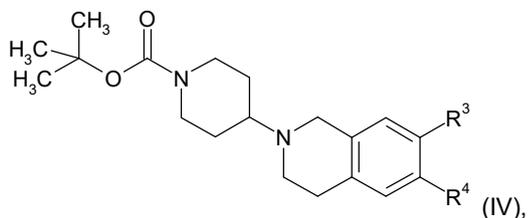


se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula (III)



15

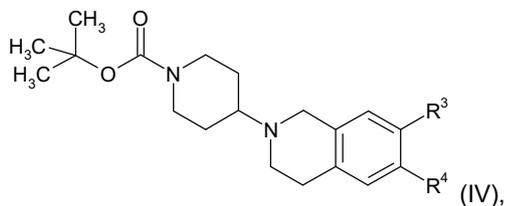
en la que R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> presentan los significados indicados en la reivindicación 1, en presencia de un agente de reducción para obtener un compuesto de la fórmula (IV)



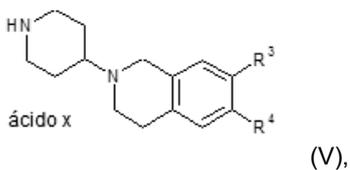
20

en la que R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> presentan los significados indicados en la reivindicación 1, o

[B] un compuesto de la fórmula (IV)



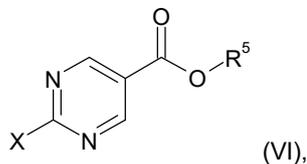
en la que R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> presentan los significados indicados en la reivindicación 1, se hace reaccionar en presencia de un ácido para obtener un compuesto de la fórmula (V)



25

en la que R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> presentan los significados indicados en la reivindicación 1,  
o

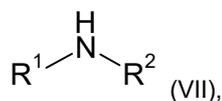
[C] un compuesto de la fórmula (VI)



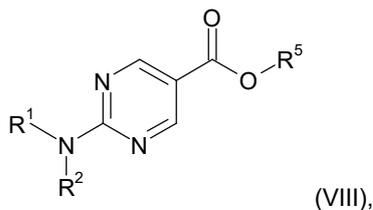
5 en la cual

X representa halógeno, preferentemente flúor, cloro o bromo, o sulfonilmetano y R<sup>5</sup> representa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, preferentemente metilo o etilo,

se hace reaccionar en presencia de una base con un compuesto de la fórmula (VII)



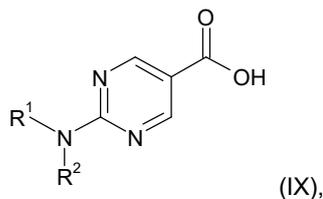
10 en la que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> presentan los significados indicados en la reivindicación 1, para obtener un compuesto de la fórmula (VIII)



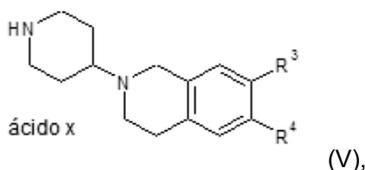
en la que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> presentan los significados indicados en la reivindicación 1, y R<sup>5</sup> es tal como se ha definido anteriormente

15 o

[D] un compuesto de la fórmula (IX)



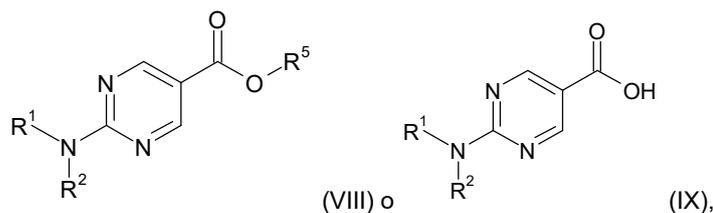
en la que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> presentan los significados indicados en la reivindicación 1 se hacen reaccionar con un compuesto de la fórmula (V)



20

en la que R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> presentan los significados indicados en la reivindicación 1, en presencia de un reactivo de deshidratación, para obtener un compuesto de la fórmula (I).

8. Compuesto de las fórmulas (VIII) o (IX),



en las que

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman una azetidina, donde la azetidina presenta dos sustituyentes, que junto con el átomo de carbono de la azetidina al que están unidos forman conjuntamente un oxetano

y R<sup>5</sup> representa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, preferentemente metilo o etilo, y sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales.

9. Compuesto de la fórmula (I), como se ha definido en una de las reivindicaciones 1 a 6, para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades.

10. Compuesto de la fórmula (I), como se ha definido en una de las reivindicaciones 1 a 6, para usar en un procedimiento para el tratamiento y/o la prevención de formas primarias y secundarias de microangiopatías diabéticas, sanado de heridas diabéticas, úlceras diabéticas en las extremidades, en particular para promover el sanado de úlceras diabéticas en los pies, retinopatía diabética, nefropatía diabética, disfunción eréctil diabética, insuficiencia cardíaca diabética, enfermedades cardíacas microvasculares coronarias diabéticas, enfermedades vasculares periféricas y cardíacas, en particular enfermedad vascular periférica, enfermedades tromboembólicas e isquemias, trastornos circulatorios periféricos, fenómeno de Raynaud, síndrome de CREST, trastornos microcirculatorios, claudicación intermitente y neuropatías periféricas y autónomas.

11. Medicamento que contiene un compuesto de la fórmula (I), como se ha definido en una de las reivindicaciones 1 a 6, en combinación con uno o varios coadyuvantes inertes, no tóxicos y adecuados para uso farmacéutico.

12. Medicamento que contiene un compuesto de la fórmula (I), como se ha definido en una de las reivindicaciones 1 a 6, en combinación con uno o varios otros principios activos seleccionados del grupo que se compone de principios activos que modifican el metabolismo de lípidos, antidiabéticos, agentes hipotensores, agentes que reducen el tono simpático, agentes favorecedores de la circulación sanguínea y/o de acción anti-trombótica, en particular rivaroxaban, así como antioxidantes, antagonistas de los receptores de aldosterona y corticoides minerales, antagonistas del receptor de vasopresina, nitratos orgánicos y donadores de NO, agonistas del receptor de IP, en particular iloprost, compuestos de acción inotrópica positiva, sensibilizadores al calcio, inhibidores de ACE, compuestos moduladores de GMPc y AMPc, en particular inhibidores de las fosfodiesterasas (PDE) 1, 2, 3, 4 y/o 5, péptidos natriuréticos, estimuladores de la guanilatociclasa independientes de NO, activadores de la guanilatociclasa independientes de NO, inhibidores de la elastasa neutrófila humana, compuestos que inhiben la cascada de transducción de señales, compuestos moduladores del metabolismo energético del corazón, antagonistas de los receptores de quimiocinas, inhibidores de la p38-quinasa, agonistas de NPY, agonistas de orexina, anorexígenos, inhibidores de PAF-AH, antiflogísticos, analgésicos, antidepresivos y otros psicofármacos.

13. Medicamentos de acuerdo con las reivindicaciones 11 o 12 para el tratamiento y/o la prevención de formas primarias y secundarias de microangiopatías diabéticas, sanado de heridas diabéticas, úlceras diabéticas en las extremidades, en particular para promover el sanado de úlceras diabéticas en los pies, retinopatía diabética, nefropatía diabética, disfunción eréctil diabética, insuficiencia cardíaca diabética, enfermedades cardíacas microvasculares coronarias diabéticas, enfermedades vasculares periféricas y cardíacas, en particular enfermedad vascular periférica, enfermedades tromboembólicas e isquemias, trastornos circulatorios periféricos, fenómeno de Raynaud, síndrome de CREST, trastornos microcirculatorios, claudicación intermitente y neuropatías periféricas y autónomas.

Fig. 1: B-2h) Evaluación de sustancias que afectan al sanado de heridas (modelo de úlcera), compuesto del ejemplo 8. % de la superficie de herida restante con respecto a la de animales tratados con placebo en ratones dbdb. Valor medio  $\pm$  SEM (n=10).

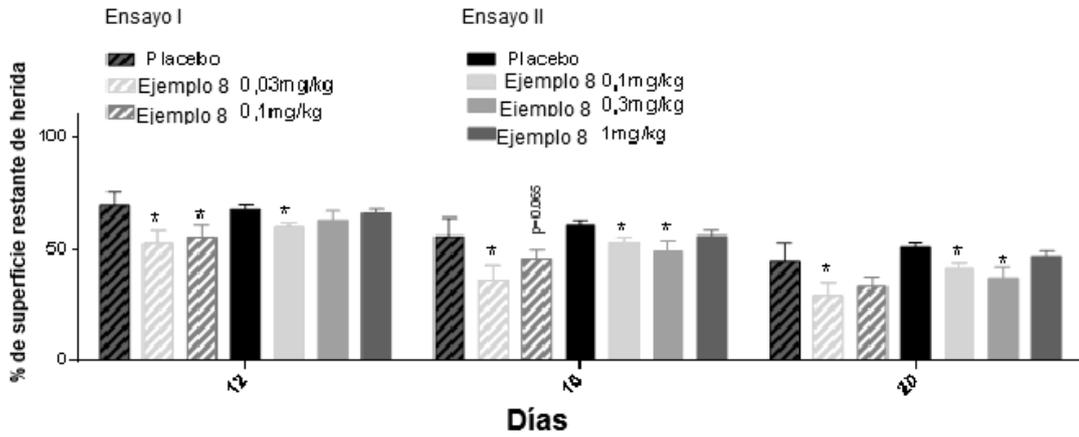


Fig. 2: B-2l) Frecuencia cardíaca en % de diferencia respecto del tiempo [h] después de la aplicación de la sustancia; compuesto del Ejemplo 8

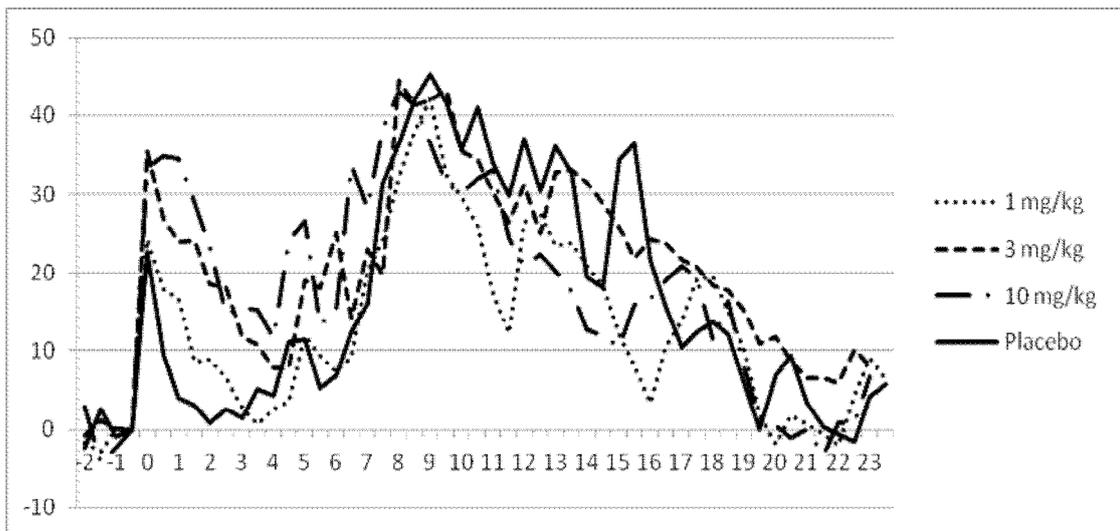


Fig. 3: B-2l) Presión arterial media en % de diferencia respecto del tiempo [h] después de la aplicación de la sustancia; compuesto del Ejemplo 8

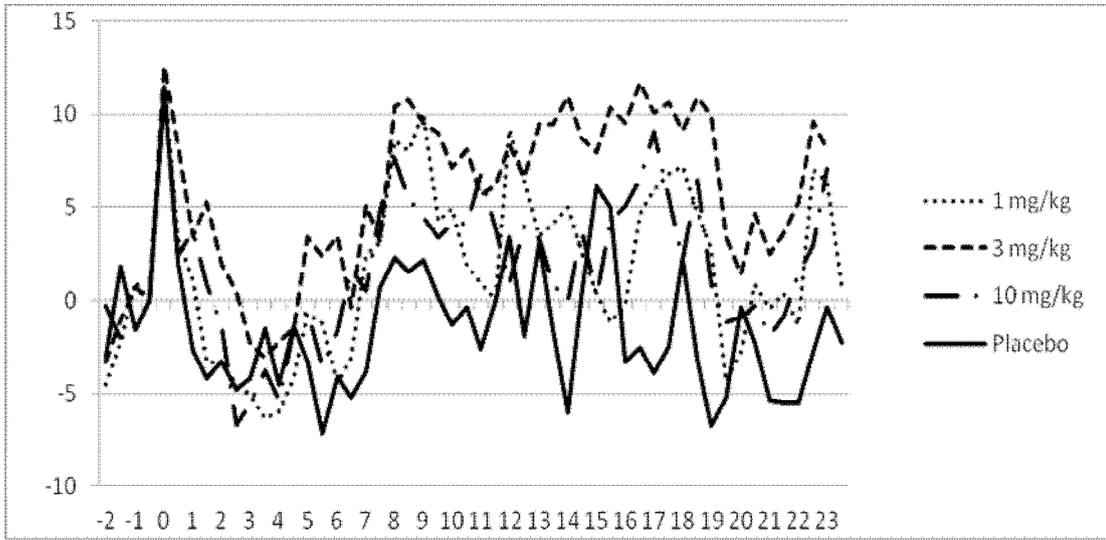


Fig. 4: B-2l) Frecuencia cardíaca en % de diferencia respecto del tiempo [h] después de la aplicación de la sustancia; ejemplo comparativo ORM12741

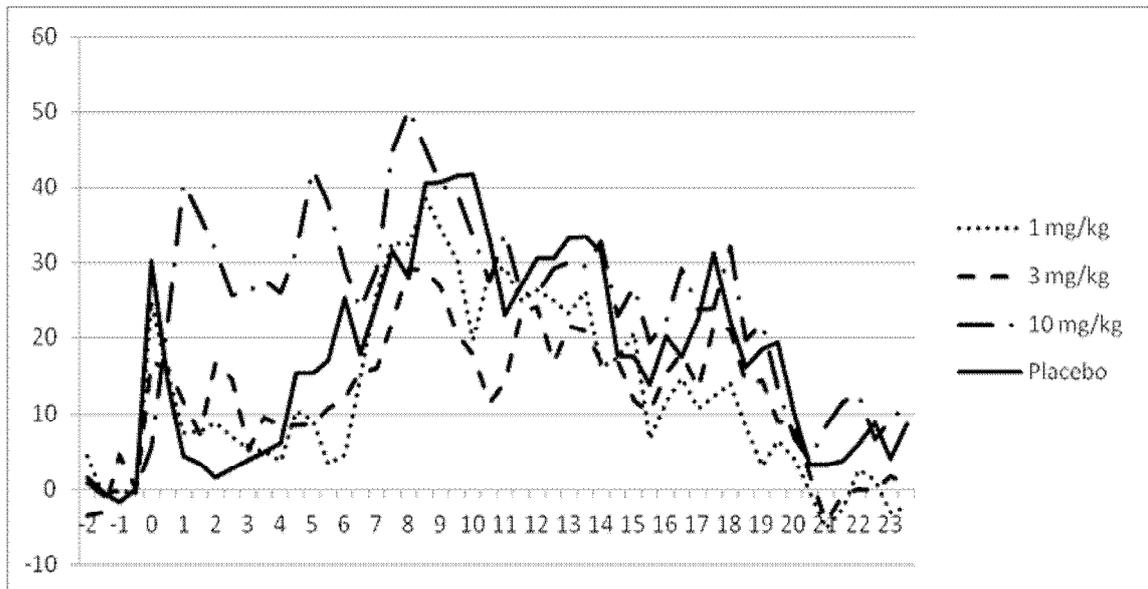


Fig. 5: B-2l) Presión arterial media en % de diferencia respecto del tiempo [h] después de la aplicación de la sustancia; ejemplo comparativo ORM12741

