



SOLICITUD DE

NTE
VCIC

SUPERINTENDENCIA Y OFICIO

Indicacion : 0072096 0000000

Folios: 164

Fecha (UTC): 2003-12-04 10:35:40

Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRAR/ 411 PRESENTAR

Dependencia: 2030 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social

PFIZER PRODUCTS INC.

No. de Identificación

Representante Legal (Persona Jurídica)

País de Domicilio

ESTADOS UNIDOS DE AMERICA.

Departamento o Estado

ESTADO DE CONNECTICUT

Dirección

EASTERN POINT ROAD, GROTON, CONNECTICUT 06340

Ciudad

Teléfono

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre

CARLOS R. OLARTE

Dirección

CALLE 35 No. 7-25 Piso 4

Ciudad

SANTAFE DE BOGOTÁ

Teléfono

285-14-00/570-0010

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor (es)

TODD ANDREW BLUMENKOPF, EILEEN ELLIOTT MUELLER,
ERIC JAN ROSKAMP.

Identificación

(CAMBIO DE INVENTORES - FOLIOS 173-178)

Dirección

Ciudad

Teléfono

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención USO DE AGONISTAS DE PROSTAGLANDINAS PARA TRATAR LA
DISFUNCION ERECTIL O LA IMPOTENCIA.

PRIORIDAD REIVINDICADA

SI ☒

NO ☐

TIPO DE PRIORIDAD

ANDINA ☐

UNIONISTA ☒

(33) País

US

(32) Fecha

Diciembre 2, 1999

(31) No. Solicitud

60/168,519

Para Publicar a los

☐ 6 meses

☐ 12 meses

☒ 18 meses a partir de la fecha de la presente solicitud

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL

A61K 31/192, 31/44, 31/122.

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

2

ANEXOS DE LA SOLICITUD

- Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica ☒
- Los poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la SIC Adjunto ☒
- Pagó la tasa respectiva ☒
- Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras de la publicación ☐
- Si se reivindica prioridad Andina: ☐
- Copia de la primera solicitud ☐
- Traducción oficial ☐
- Si se reivindica prioridad Unionista: ☐
- Copia certificada de la primera solicitud ☒
- Nota: Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior
- Traducción simple ☒
- Capítulo descriptivo ☒
- Dibujos, planos necesarios ☐
- Capítulo reivindicatorio ☒
- Tarjeta archivo propietarios según formato ☒
- Tarjeta archivo temático según formato ☒
- Extracto para publicación según formato ☒
- Arte final 12 x 12 y 6 x 6 cms ☒
- Otros Documentos ☐

SOLICITO LA CONCESION DE LA PATENTE DE INVENCION Y DECLARO QUE LA INVENCION ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD

FIRMA

NOMBRE CARLOS R. OLARTE CC. 79.782.747 de Bogotá T.P.No. 74.295

32

SUPERINTENDENCIA Y COORDINACIÓN
Radicación : C33800% C338000
Folios: 164
Fecha (REC): 2000-12-01 10:35:48
Trámite : 632 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE CUENTAS CREDITICAS

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 71,712
FECHA : NOVIEMBRE 21 DE 2000

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	Nº. PAGO	Vr. PAGO
JORGE LUIS GOMEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BUSOTA	050-00110-6	3118627	12,160,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	608,000.00
	TOTAL :	\$ 608,000.00

SGM: SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

✓

RAISBECK, LARA, RODRIGUEZ & RUEDA

MIEMBROS DE LA FIRMA

BAKER & McKENZIE

CALLE 35 No. 7-25, Piso 4

TELÉFONO: (57-1) 285-1400 / 570-0010

SANTA FE DE BOGOTÁ, D.C.

COLOMBIA

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Nueva solicitud de Patente de Invención
Titulada : "USO DE ANTAGONISTAS DE PROSTA-
GLANDINAS PARA TRATAR LA DISFUNCION ERECTIL
O LA IMPOTENCIA.
Solicitante : PFIZER PRODUCTS INC.

ALVARO CORREA ORDOÑEZ, mayor de edad y vecino de Santa fe de Bogotá D.C., identificado como aparece al pie de mi firma, actuando en mi carácter de apoderado de la sociedad en referencia, respetuosamente me permito manifestar que SUSTITUYO el poder a mi conferido por la mencionada sociedad en el doctor CARLOS R. OLARTE, identificado con la Cédula de Ciudadanía No. 79.782.747 de Bogotá y con la Tarjeta Profesional No. 74.295.

El apoderado sustituto queda con las mismas facultades del principal.

Atentamente,

ALVARO CORREA ORDOÑEZ

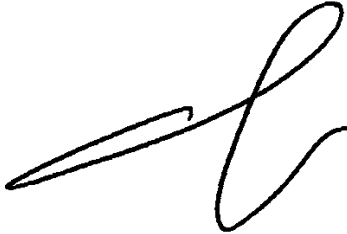
C.C. No. 79.143.366 de Usaquén

T.P.20.281

**DILIGENCIA DE RECONOCIMIENTO
Y PRESENTACION PERSONAL**
Ante el Notario Once del Circuito de Santafé de Bogotá, compareció

Quién exhibió la C.C. No. 1010101010
expedida en Urumo T.P. 2019
y declaró que la firma y huella que aparecen en
el presente memorial son suyas y que el con-
tenido del mismo es cierto.
Memorial dirigido a Intervento
20 NOV 2019

Santafé de Bogotá, D.C.

Firma del Declarante  HUELLA 

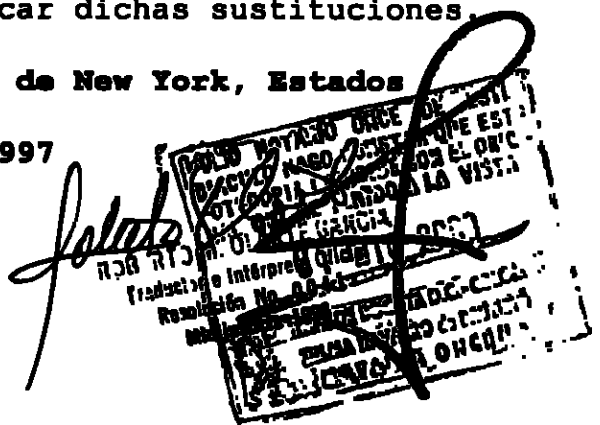
Autorizó la anterior Diligencia

NOTA: DE CIRCULO DE SANTAFÉ DE BOGOTÁ

REPUBLICA DE COLOMBIA
NOTARIA A11 DEL CÍRCULO DE
SANTAFÉ DE BOGOTÁ, D.C.
LILIANA Z. BAUTISTA H.
NOTARIA ONCE (E)

PODER

A los 8 días del mes de Octubre de 1997



PFIZER PRODUCTS INC.
(Firma ilegible)
ALLEN J. SPIEGEL
Vicepresidente

Estado de nueva York)
Condado de nueva York)

SUSCRITO Y JURADO ante mí a los 8 días del mes de octubre de
1997.

Firmado John (ilegible)

JOHN ALPHONSO

Notario Público, Estado de Nueva York

No. 30-4859888

Calificado en el Condado de Nassau

Certificado Registrado en el Condado de Nueva York

Comisión expira el 19 de mayo de 1998



7

Raisbeck, Lara, Rodríguez
Miembros de la Firma
BAKER & MCKENZIE
Abogados
Apartado Aéreo 3746
Teléfono : 285-1400
Santa fe de Bogotá, D.C.
Colombia

CERTIFICADO NOTARIAL

A los 8 días del mes de Octubre de 1997, el suscrito Notario

DA FE

1. Que **ALLEN J. SPIEGEL**, mayor y domiciliado en Nueva York, Estado de New York, Estados Unidos de América, suscribió de su puño y letra el siguiente documento que antecede
2. Que conozco al otorgante y que éste tiene capacidad legal para el otorgamiento.
3. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de **Vicepresidente** de la persona jurídica **PFIZER PRODUCTS INC.**
4. Que la persona jurídica **PFIZER PRODUCTS INC.** con sede en **Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, Estados Unidos de América** está legalmente constituida, que tiene existencia legal actual y que el acto para el cual se ha otorgado el poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.
5. Que el otorgante efectivamente tiene la representación que ostenta y que ésta es legítima.
6. Que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 anteriores en los siguientes documentos auténticos que al efecto se me exhibieron y que menciono específicamente con expresión de sus fechas y de su origen o procedencia:

Resolución de Pfizer Products Inc. de fecha 12 de febrero de 1997.


NOTARIO
CIRCULO HAGO CONSTAR
FOTOCOPIA COINCIDE
01 DIC 97
EN REGISTRO
Resolución No. 1240
Notaría No. 1240

8
f

Firmado John (ilegible)
JOHN ALPHONSO
El Notario Público
Notario Público, Estado de Nueva York
No. 30-4859888
Calificado en el Condado de Nassau
Certificado Registrado en el Condado de Nueva York
Comisión expira el 19 de mayo de 1998-08-13

Estado de Nueva York)

)b.j.

Condado de Nueva York)

No.21320

Yo, **NORMAN GOODMAN**, Funcionario del Condado y Funcionario de la Corte Suprema del Estado de Nueva York, en y para el Condado de Nueva York, una Corte de Registro, poseedor, por ley, un sello, CERTIFICO POR EL PRESENTE que

JOHN ALPHONSO

A través de quién se ejecutó el anterior reconocimiento de prueba, y cuyo nombre está suscrito en el mismo, era en el momento de ejecutar dicha prueba, un NOTARIO PUBLICO residente en el Estado de Nueva York, debidamente comisionada juramentada y autorizada por las leyes de dicho Estado, para tomar tales reconocimiento de prueba de escrituras y de otros instrumentos por escrito para ser registrados en dicho estado, y para tomar juramentos o afirmaciones en dicho Condado; que he comparado la firma de dicho NOTARIO PUBLICO con el ejemplar de su firma del archivo de mi oficina y creo firmemente que la firma del anterior certificado original es genuina.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, fijo mi firma y sello este 14 de octubre de 1997.

Firma ilegible

Funcionario del Condado

Funcionario de la Corte Suprema

Condado de Nueva York

JOHN ALPHONSO
CIRCULO HAMBURG
FOTOCOPIA
MAL QUE HE
01 DIC 2 1997
Minjusticia 1996

Legalización No. 148381 del Consulado de Colombia en Nueva York de la firma de Norman Goodman como Funcionario del Condado de Nueva York. Julio 31 de 1997.

Firma ilegible

Federico Mejía Mejía

Cónsul de Colombia

Legalización No. 065918 del Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia de la firma de Federico Mejía como Cónsul de Colombia en Nueva York, Estados Unidos de América. Santa fe de Bogotá, agosto 13 de 1998.

Firma ilegible

Jefe de Legalizaciones

Traducción Oficial, de un texto del idioma inglés.

Traducción Oficial realizada por **ROBERTO M. OLARTE GARCIA**, Traductor e intérprete oficial juramentado según Resolución 0041 del Ministerio de Justicia 1996. Santa fe de Bogotá, agosto 13, 1998.

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

98 AUG 19 AM 9: 53

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTA FE DE BOGOTA D.C.

Roberto M. Olarte Garcia
ROBERTO M. OLARTE GARCIA
Traductor e intérprete oficial
Resolución No. 0041
Ministerio de Justicia 1996

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

17381322

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

BOGOTA ROTARIO QUE
CIRCULO HAGO COPIA
FOTOCOPIA COPIA
AL QUE ME TENDRAN
01 DIC 1998
FOTOCOPIA COPIA
FOTOCOPIA COPIA



CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA
10 EAST 46TH STREET, NUEVA YORK, NY 10017
TEL. (212) 370-0004 FAX (212) 972-1725

EL SUSCRITO CONSUL DE COLOMBIA

VISTOS LOS DOCUMENTOS PRESENTADOS POR LOS INTERESADOS

CERTIFICA:

Que el (la) Sr.(a) **NORMAN GOODMAN**, Clerk del Condado de New York Estados Unidos de América, certifica que **JOHN ALPHONSO** es Notario Público del Estado de New York y que ejercía en la fecha las funciones allí expresadas y que la firma y sellos que en el documento aparecen como suyos son los que usa y acostumbra en sus actos oficiales.

Que el notario citado autenticó el documento adjunto firmado por **ALLEN J. SPIEGEL** en su calidad de **VICEPRESIDENTE** de la firma **PFIZER PRODUCTS INC.**, compañía legalmente constituida y existente de acuerdo con las leyes de su país y cumple con su objeto social de acuerdo con las mismas.

Que ha tenido a la vista los documentos probatorios de los hechos citados y constatados por el Notario Público y el County Clerk de New York, los cuales forman parte integral del presente documento.

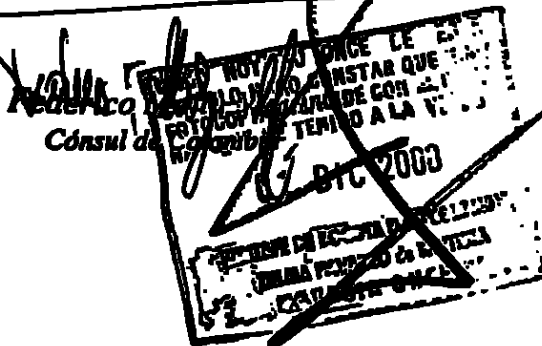
Se expide esta certificación en concordancia con el artículo 259 del Código de Procedimiento Civil y 480 del Código de Comercio a solicitud del interesado a los 31 días del mes de Julio de 1998.

N SE ASUME RESPONSABILIDAD POR EL CONTENIDO DE LOS DOCUMENTOS ADJUNTOS.

PAGADO IMPUESTO DE TIMBRE Y DERECHOS CONSULARES

VALOR CINCUENTA Y SEIS DOLARES US\$56.00 RECIBO No.

14881





NO SE AGRADE
REPORTEAR UNO DEL TEXTO
98 JUL 12 AM 9:15
JEFE DE LEVANTACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE DELICIONES
EXTERIORES
1065918
CIVIL FIANCA PORQUE EN
DOCUMENTO DESAFIADO
LOS FIANCEROS INDICAR

RECEIVED
01 DEC 20 1966
DEPT. OF HEALTH
WASHINGTON D.C.

State of New York }
County of New York }

NEW YORK

21320

Form 1

I, NORMAN GOODMAN, County Clerk of the Supreme Court of the State of New York, in and for the County of New York, a Court of Record, having by law a seal, DO HEREBY CERTIFY pursuant to the Executive Law of the State of New York, that

John A. [Signature]

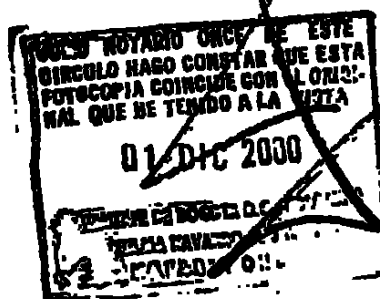
whose name is subscribed to the annexed affidavit, deposition, certificate of acknowledgment or proof, was at the time of taking the same a NOTARY PUBLIC in and for the State of New York duly commissioned, sworn and qualified to act as such; that pursuant to law, a commission or a certificate of his official character, with his autograph signature has been filed in my office; that at the time of taking such proof, acknowledgment or oath, he was duly authorized to take the same; that I am well acquainted with the handwriting of such NOTARY PUBLIC or have compared the signature on the annexed instrument with his autograph signature deposited in my office, and I believe that such signature is genuine.

IN WITNESS WHEREOF, I have hereunto set my hand and affixed my official seal this

OCT. 7 1907

SEE PAID \$1.00

Norman Goodman
County Clerk and Clerk of the Supreme Court, New York County





RAISBECK, LARA, RODRIGUEZ & RUEDA

Members of the Firm

BAKER & MCKENZIE

ATTORNEYS AT LAW

APARTADO AEREO 3746

TELEFONO: 288-1400

SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

COLOMBIA

POWER OF ATTORNEY

The undersigned, PFIZER PRODUCTS INC., a corporation organized under the laws of the State of Connecticut, United States of America, located in Eastern Point Road, Groton Connecticut 06340, United States of America, declares that it hereby grants to

ALVARO CORREA ORDOÑEZ and/or
JAMES W.F. RAISBECK and/or
LUZ HELENA VILLAMIL and/or
CARLOS R. OLARTE

a full and sufficient power of attorney to apply to the proper national officers and authorities for the issue of:

Trademark registrations, renewals, mergers, changes of name, assignments, filing and prosecution of oppositions, deposit of commercial names, changes of address.

Letters Patent, mergers, changes of name, assignments, filing and prosecution of oppositions, changes of address,

to which end it empowers them to take all steps necessary before said authorities for the objects stated, to file petitions, prepare descriptions, make protests, declarations, appeals and objections, pay imposts, apply for certifications, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. To the said mandatories sufficient power is granted hereby to receive notifications for and on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the marks, and to do everything that may be required, before administrative or judicial officers of any class, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions if necessary.

Done and subscribed in New York, New York, USA

Dated 08 October 1997

PFIZER PRODUCTS INC.

Allen J. Spitz
VICE PRESIDENT

PODER

La abajo firmada

PFIZER PRODUCTS INC.

domiclada en
Eastern Point Road, Groton
Connecticut 06340,
Estados Unidos de América.

declara por el presente otorgar a
ALVARO CORREA ORDOÑEZ y/o
JAMES W. F. RAISBECK y/o
LUZ HELENA VILLAMIL y/o
CARLOS R. OLARTE

poder especial amplio y bastante para recabar de las oficinas y autoridades nacionales que correspondan, la obtención de: Registro de marcas renovaciones, fusiones, cambios de nombre, traspasos, presentación y tramitación de oposiciones, depositos de nombres comerciales, cambios de dirección, continua atres a cuyo efecto los faculta para dar ante dichas autoridades, todos los pasos necesarios al objeto indicado, elevar solicitudes, formular descripciones, protestas, declaraciones, apelaciones y reclamos, oblar impuestos, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede a los expresados mandatarios poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de las marcas se presentaren y hacer cuanto fuere necesario, ante las autoridades administrativas o judiciales de cualquier orden, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y en caso necesario revocar dichas sustituciones.

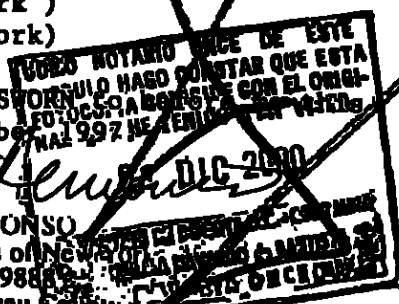
Dado y firmado en New York, Estado de
New York, Estados
Unidos de América.

a los 8 días del mes de Octubre/1997

State of New York)
County of New York)

SUBSCRIBED AND SWORN TO before me on the
8th day of October, 1997, by the person whose name is subscribed to the foregoing instrument.

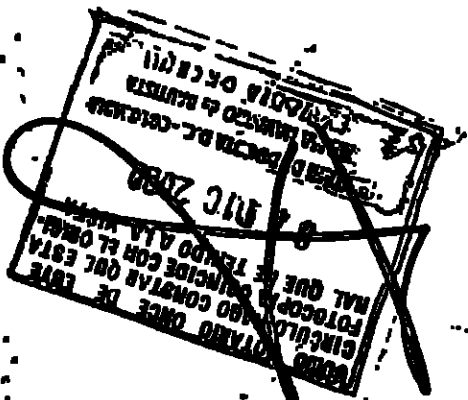
John Alphonso
JOHN ALPHONSO
Notary Public, State of New York
No. 30-485988
Qualified in Nassau County
Certificate filed in New York County
Commission Expires May 19, 1998





✱ Continuación...

Registro de Patentes de Invención,
fusiones, cambios de nombre,
traspasos, presentación y
tramitación de oposiciones,
cambios de dirección.



RAISBECK, LARA, RODRIGUEZ & RUEDA

Members of the Firm

BAKER & MCKENZIE

ATTORNEYS AT LAW

APARTADO AEREO 3748

TELEFONO: 288-1408

SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

COLOMBIA

13 2

NOTARIAL CERTIFICATION

On this 8th day of October

1997, the undersigned Notary

CERTIFIES

1. That ALLEN J. SPIEGEL

of legal age and domiciled in New York, New York,
United States of America,

set his hand on the foregoing document

2. That the grantor is to me personally know and that he/she has
legal capacity to execute the instrument

3. That the grantor has executed the foregoing document
as

VICE PRESIDENT

of the juridical person

PFIZER PRODUCTS INC.

4. That the juridical person
PFIZER PRODUCTS INC.

having its home office in Eastern Point Road, Groton,
Connecticut 06340, United States of America,

is duly organized, has present existence and that the purposes for
which the power of attorney is given are within the scope of its corporate
purposes.

5. That the grantor has in fact the referred to authority and that his/her
representation is legal.

6. That I have based certifications 3, 4 and 5 above on the following authentic
documents for such purpose exhibited to me and which I mention
specifically, giving their dates and their origin or source:

Resolution of Pfizer Products Inc. dated
24 February 1997.

John Alphonso

JOHN ALPHONSO
Notary Public, State of New York
No. 361859888

Qualified in Nassau County
Certificate filed in New York County
Commission Expires May 19, 1998

CERTIFICACION NOTARIAL

A los 8 días del mes de Octubre

de 19 97, el suscrito Notario

DA FE

1. Que ALLEN J. SPIEGEL

mayor y domiciliado en
New York, Estado de New York,
Estados Unidos de América.
suscrito de su puño y letra el documento que antecede

2. Que conozco al otorgante y que éste tiene capacidad legal
para el otorgamiento

3. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su
carácter de:

Vice-presidente

de la persona jurídica

PFIZER PRODUCTS INC.

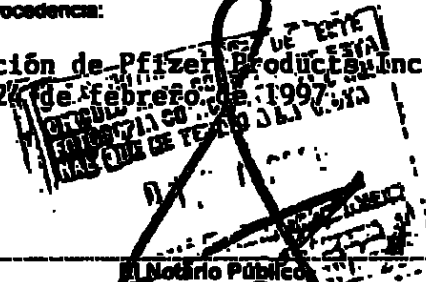
4. Que la persona jurídica
PFIZER PRODUCTS INC.

con sede en
Eastern Point Road, Groton,
Connecticut 06340, Estados Unidos de America
está legalmente constituida, que tiene existencia legal actual y que el
acto para el cual se ha otorgado el poder está comprendido entre los
que constituyen su objeto social

5. Que el otorgante efectivamente tiene la representación que ostenta
y que esta es legítima

6. Que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 anteriores en los
siguientes documentos auténticos que al efecto se me exhibieron y
que menciono específicamente con expresión de sus fechas y de su
origen o procedencia:

Resolución de Pfizer Products Inc. de
fecha 24 de febrero de 1997



Esta es una traducción parcial al idioma español de un documento escrito originalmente en el idioma inglés.

5

LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

A TODOS AQUELLOS A QUIEN ESTE DOCUMENTO SE LES PRESENTE:

DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS

10

Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos

Septiembre 20, 2000

15

ESTO ES PARA CERTIFICAR QUE LO ANEXADO A LA PRESENTE ES UNA FIEL COPIA DE LOS EXPEDIENTES DE LA OFICINA DE PATENTES Y MARCAS DE LOS ESTADOS UNIDOS DE AQUELLOS DOCUMENTOS DE LA SOLICITUD DE PATENTE IDENTIFICADA A CONTINUACION QUE REUNIERON LOS REQUERIMIENTOS PARA QUE SE LE CONCEDA UNA FECHA DE PRESENTACION BAJO 35 USC (Código de los Estados Unidos) 111.

20

NO. DE SOLICITUD: 60/168,519 ✓

FECHA DE PRESENTACION: 2 de Diciembre de 1999 ✓

25

SELLO DE LA
OFICINA DE MARCAS Y PATENTES
DE LOS ESTADOS UNIDOS DE

Por la Autoridad del
COMISIONADO DE PATENTES Y MARCAS

[firma ilegible]

30

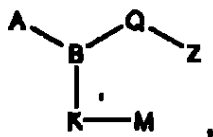
R. BLAKENEY
Oficial de Certificación

Habiéndose descrito la invención como antecede, se declara como propiedad lo contenido en las siguientes

REIVINDICACIONES

1. Un método para tratar la impotencia o la disfunción eréctil, que comprende administrar a un paciente que necesite tal tratamiento, una cantidad para tratar la impotencia o la disfunción eréctil de un compuesto seleccionado del grupo constituido por:

(i) un compuesto de Fórmula I



Fórmula I

profármacos del mismo, y las sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos y profármacos, en la que:

B es N;

A es alquil(C₁-C₆)sulfonilo, cicloalquil(C₃-C₇)sulfonilo, cicloalquil(C₃-C₇)alquil(C₁-C₆)sulfonil, estando dichos restos A opcionalmente mono-, di- o tri-sustituídos en carbono, independientemente con hidroxil, alquilo (C₁-C₆) o halo;

Q es

-alquilenos-(C₂-C₆)-W-alquilenos-(C₁-C₃),

-alquilenos-(C₃-C₄), estando dicho -alquilenos-(C₃-C₄)-
opcionalmente sustituido con hasta cuatro sustituyentes
independientemente seleccionados de fluoro o alquilo(C₁-C₄),

-X-alquilenos(C₁-C₃)-,

5 -alquilenos(C₁-C₃)-X-,

-alquilenos(C₁-C₃)-X-alquilenos(C₁-C₃)-,

-alquilenos(C₂-C₄)-W-X-alquilenos(C₀-C₃)-,

-alquilenos(C₀-C₄)-X-W-alquilenos(C₁-C₃)-,

-alquilenos(C₂-C₃)-W-X-W-alquilenos(C₁-C₃)-, en el que las

10 dos presencias de W son independientes entre sí,

-alquilenos(C₁-C₄)-etenilenos-alquilenos(C₁-C₄)-,

-alquilenos(C₁-C₄)-eténilenos-alquilenos(C₀-C₂)-X-
alquilenos(C₀-C₃)-,

-alquilenos(C₁-C₄)-etenilenos-alquilenos(C₀-C₂)-X-W-

15 alquilenos(C₁-C₃)-,

-alquilenos(C₁-C₄)-etinilenos-alquilenos(C₁-C₄)-, o

-alquilenos(C₁-C₄)-etinilenos-X-alquilenos(C₀-C₃)-;

W es oxi, tío, sulfino, sulfonilo, aminosulfonilo-,
-mono-N-alquilenos(C₁-C₄)aminosulfonilo-, sulfonilamino, N-
20 alquilenos(C₁-C₄)sulfonilamino, carboxamido, N-alquilenos(C₁-
C₄)carboxamido, carboxamidooxi, N-alquilenos(C₁-
C₄)carboxamidooxi, carbamoilo, -mono-N-alquilenos(C₁-
C₄)carbamoilo, carbamoilo, o -mono-N-alquilenos(C₁-
C₄)carbamoilo, estando dichos grupos alquilo de W
25 opcionalmente sustituidos en carbono con uno a tres átomos

de flúor;

5 X es un anillo aromático de cinco o seis átomos que tiene opcionalmente uno o dos heteroátomos independientemente seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre; dicho anillo opcionalmente mono o di-sustituido independientemente con halo, alquilo(C₁-C₃), trifluorometilo, trifluorometiloxi, difluorometiloxi, hidroxilo, alcoxi(C₁-C₄) o carbamoilo;

10 Z es carboxilo, alcoxi(C₁-C₆)carbonilo, tetrazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 5-oxo-1,2,4-oxadiazolilo, alquil(C₁-C₄)sulfonilcarbamoilo o fenilsulfonilcarbamoilo;

15 K es un enlace, alquileno(C₁-C₄), tioalquileno(C₁-C₄) u oxialquileno(C₁-C₄), estando dicho alquileno(C₁-C₄) opcionalmente monoinsaturado y estando K opcionalmente mono-, di- o tri- sustituido independientemente con fluoro, metilo o cloro;

20 M es -Ar, -Ar¹-V-Ar², -Ar¹-S-Ar² o -Ar¹-O-Ar², en los que Ar, Ar¹ y Ar² son cada uno independientemente un anillo de cinco a ocho átomos parcialmente saturado, totalmente saturado o totalmente insaturado que opcionalmente tiene uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, o un anillo bicíclico constituido por dos anillos condensados de cinco o seis átomos parcialmente saturados, totalmente saturados o
25 totalmente insaturados, tomados independientemente, que

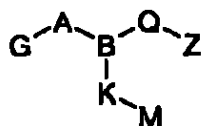
opcionalmente tienen uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, azufre y oxígeno;

estando dichos restos Ar, Ar¹ y Ar² opcionalmente sustituidos, en un anillo si el resto es monocíclico, o en uno o en ambos anillos si el resto es bicíclico, en carbono, con hasta tres sustituyentes independientemente seleccionados de R¹, R² y R³ siendo R¹, R² y R³ hidroxilo, nitro, halo, alcoxi(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₄)alquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄)carbonilo, alquilo(C₁-C₇), cicloalquilo(C₃-C₇), cicloalquil(C₃-C₇)alquilo(C₁-C₄), cicloalquil(C₃-C₇)alcanofilo(C₁-C₄), formilo, alcanofilo(C₁-C₄), alcanoil(C₁-C₆)alquilo(C₁-C₆), alcanoil(C₁-C₄)amino, alcoxi(C₁-C₄)carbonilamino, sulfonamido, alquil(C₁-C₄)sulfonamido, amino, mono-N- o di-N,N-alquil(C₁-C₄)amino, carbamofilo, mono-N- o di-N,N-alquil(C₁-C₄)carbamofilo, ciano, tiol, alquil(C₁-C₆)tío, alquil(C₁-C₆)sulfinilo, alquil(C₁-C₄)sulfonilo o mono-N- o di-N,N-alquil(C₁-C₄)aminosulfinilo;

R¹, R² y R³ están opcionalmente mono- di- o trisustituidos en carbono, independientemente con hal o hidroxilo; y

V es un enlace o alquilenos(C₁-C₃) opcionalmente mono- o disustituido independientemente con hidroxilo o fluoro;

(ii) un compuesto de Fórmula II



5

Fórmula II

profármacos del mismo, y las sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos y profármacos, en las que:

A es SO_2 o CO;

10 G es Ar, $-\text{Ar}^1-\text{V}-\text{Ar}^2$, Ar-alquilenos (C_1-C_6), Ar-CONH-alquilenos (C_1-C_6), R^1R^2 -amino, oxialquilenos (C_1-C_6), amino sustituido con Ar, o amino sustituido con Ar-alquilenos (C_1-C_4), y R^{11} , siendo R^{11} H o alquilo (C_1-C_4), R^1 y R^2 pueden tomarse separadamente y se seleccionan independientemente de H y alquilo (C_1-C_4), o R^1 y R^2 se toman junto con el átomo de nitrógeno del grupo amino para formar un azacicloalquilo de cinco o seis miembros, conteniendo opcionalmente dicho azacicloalquilo un átomo de oxígeno y opcionalmente mono-, di- o tri-sustituido independientemente con hasta dos oxo, hidroxilo, alquilo (C_1-C_4), fluoro o cloro;

20

B es N o CH;

Q es

25

-alquilenos (C_2-C_6)-W-alquilenos (C_1-C_3)-, estando dichos alquilenos opcionalmente sustituidos cada uno con hasta cuatro sustituyentes independientemente seleccionados de fluoro o alquilo (C_1-C_4),

-alquilenos(C_1-C_4)-, dicho alquilenos opcionalmente sustituido con hasta cuatro sustituyentes independientemente seleccionados de fluoro o alquilo(C_1-C_4),

5 -X-alquilenos(C_1-C_3)-, dicho alquilenos opcionalmente sustituido con hasta cuatro sustituyentes independientemente seleccionados de fluoro o alquilo(C_1-C_4),

-alquilenos(C_1-C_3)-X-, estando dicho alquilenos opcionalmente sustituido con hasta cuatro sustituyentes independientemente seleccionados de fluoro o alquilo(C_1-C_4),

10 -alquilenos(C_1-C_3)-X-alquilenos(C_1-C_3)-, estando dichos alquilenos opcionalmente sustituidos cada uno con hasta cuatro sustituyentes independientemente seleccionados de fluoro o alquilo(C_1-C_4),

15 -alquilenos(C_2-C_4)-W-X-alquilenos(C_0-C_3)-, estando dichos alquilenos opcionalmente sustituidos cada uno con hasta cuatro sustituyentes independientemente seleccionados de fluoro o alquilo(C_1-C_4),

20 -alquilenos(C_0-C_4)-X-W-alquilenos(C_1-C_3)-, estando dichos alquilenos opcionalmente sustituidos cada uno con hasta cuatro sustituyentes independientemente seleccionados de fluoro o alquilo(C_1-C_4),

25 -alquilenos(C_2-C_3)-W-X-W-alquilenos(C_1-C_3)-, en el que las dos presencias de W son independientes entre sí, estando dichos alquilenos opcionalmente sustituidos cada uno con hasta cuatro sustituyentes independientemente seleccionados

de fluoro o alquilo(C_1-C_4),

5 -alquilenos(C_1-C_4)-etenilenos-alquilenos(C_1-C_4)-, estando dichos alquilenos y dicho etenileno opcionalmente sustituidos cada uno con hasta cuatro sustituyentes independientemente seleccionados de fluoro o alquilo(C_1-C_4),

10 -alquilenos(C_1-C_4)-etenilenos-alquilenos(C_0-C_2)-X-alquilenos(C_0-C_3)-, estando dichos alquilenos y dicho etenileno opcionalmente sustituidos cada uno con hasta cuatro sustituyentes independientemente seleccionados de fluoro o alquilo(C_1-C_4),

15 -alquilenos(C_1-C_4)-etenilenos-alquilenos(C_0-C_2)-X-W-alquilenos(C_1-C_3)-, estando dichos alquilenos y dicho etenileno opcionalmente sustituidos cada uno con hasta cuatro sustituyentes independientemente seleccionados de fluoro o alquilo(C_1-C_4),

20 -alquilenos(C_1-C_4)-etinilenos-alquilenos(C_1-C_4)-, estando dichos alquilenos y dicho etinileno opcionalmente sustituidos cada uno con hasta cuatro sustituyentes independientemente seleccionados de fluoro o alquilo(C_1-C_4),

25 o
 -alquilenos(C_1-C_4)-etinilenos-X-alquilenos(C_0-C_3)-, estando dichos alquilenos y dicho etinileno opcionalmente sustituidos cada uno con hasta cuatro sustituyentes independientemente seleccionados de fluoro o alquilo(C_1-C_4),

 Z es carboxilo, alcoxi(C_1-C_6)carbonilo, tetrazolilo,

1,2,4-oxadiazolilo, 5-oxo-1,2,4-oxadiazolilo, 5-oxo-1,2,4-tiadiazolilo, alquil(C₁-C₄)sulfonilcarbamoilo o fenilsulfonilcarbamoilo;

5 K es un enlace, alquilen(C₁-C₉), tioalquilen(C₁-C₄), alquilen(C₁-C₄)tioalquilen(C₁-C₄), alquilen(C₁-C₄)oxialquilen(C₁-C₄) u oxialquilen(C₁-C₄), estando dicho alquilen(C₁-C₉) opcionalmente mono-insaturado y estando K, cuando K no es un enlace, opcionalmente mono-, di- o tri-sustituido independientemente con cloro, fluoro, hidroxilo o metilo;

10 M es -Ar³, -Ar⁴-V¹-Ar³, -Ar⁴-S-Ar³, -Ar⁴-SO-Ar³, -Ar⁴-SO₂-Ar³ o -Ar⁴-O-Ar³;

15 Ar es un anillo de cinco a ocho átomos parcialmente saturado o totalmente insaturado que tiene opcionalmente de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, o un anillo bicíclico constituido por dos anillos condensados independientemente de cinco o seis átomos, parcialmente saturados, totalmente saturados o totalmente insaturados, tomados
20 independientemente, que tienen opcionalmente de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, azufre y oxígeno, o un anillo tricíclico constituido por tres anillos condensados, independientemente de cinco o seis átomos, parcialmente
25 saturados, totalmente saturados o totalmente insaturados,

23
2

5 tomados independientemente, que tienen opcionalmente de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, azufre y oxígeno, teniendo opcionalmente dicho anillo parcial o totalmente saturado, anillo bicíclico o anillo tricíclico, uno o dos grupos oxo sustituidos en carbono o uno o dos grupos oxo sustituidos en azufre; o Ar es un anillo de cinco a siete átomos totalmente saturado que tiene uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno;

10 Ar¹ y Ar² son cada uno independientemente un anillo de cinco a ocho átomos parcialmente saturado, totalmente saturado o totalmente insaturado que tiene opcionalmente de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, o un anillo bicíclico
15 constituido por dos anillos condensados independientemente de cinco átomos o seis átomos, parcialmente saturados, totalmente saturados o totalmente insaturados, tomados independientemente, que tienen opcionalmente de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, azufre y oxígeno, o un anillo tricíclico
20 constituido por tres anillos condensados, independientemente de cinco o seis átomos, parcialmente saturados, totalmente saturados o totalmente insaturados, que tienen opcionalmente de uno a cuatro heteroátomos
25 seleccionados independientemente de nitrógeno, azufre y

24

oxígeno, teniendo opcionalmente dicho anillo parcial o totalmente saturado, anillo bicíclico o anillo tricíclico, uno o dos grupos oxo sustituidos en carbono o uno o dos grupos oxo sustituidos en azufre;

5 dichos restos Ar, Ar¹ y Ar² están opcionalmente sustituidos en carbono o en nitrógeno, en un anillo si el resto es monocíclico, en uno o en ambos anillos si el resto es bicíclico, o en uno, dos o tres anillos si el resto es tricíclico, con hasta tres sustituyentes por resto
10 independientemente seleccionados de R³, R⁴ y R⁵, siendo R³, R⁴ y R⁵ independientemente hidroxil, nitro, halo, carboxil, alcoxil (C₁-C₇), alcoxil (C₁-C₄) alquilo (C₁-C₄), alcoxil (C₁-C₄) carbonilo, alquilo (C₁-C₇), alquenoil (C₂-C₇), alquinoil (C₂-C₇), cicloalquilo (C₃-C₇), cicloalquil (C₃-C₇) alquilo (C₁-C₄),
15 cicloalquil (C₃-C₇) alcanoil (C₁-C₄), formil, alcanoil (C₁-C₆), alcanoil (C₁-C₆) alquilo (C₁-C₆), alcanoil (C₁-C₄) amino, alcoxil (C₁-C₄) carbonilamino, hidroxisulfonil, aminocarbonilamino, o aminocarbonilamino mono-N-, di-N,N-, di-N,N'-, o tri-N,N,N'-alquilo (C₁-C₄) sustituido,
20 sulfonamido, alquil (C₁-C₄) sulfonamido, amino, mono-N- o di-N,N-alquil (C₁-C₄) amino, carbamoilo, mono-N- o di-N,N-alquil (C₁-C₄) carbamoilo, ciano, tiol, alquil (C₁-C₆) tio, alquil (C₁-C₆) sulfonil, alquil (C₁-C₄) sulfinil o mono-N-di-N,N-alquil (C₁-C₄) aminosulfinil;

25 Ar³, Ar⁴ y Ar⁵ son cada uno independientemente un

25

anillo de cinco a ocho átomos parcialmente saturado, totalmente saturado o totalmente insaturado que tiene opcionalmente de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, un

5 anillo bicíclico constituido por dos anillos condensados, independientemente de cinco o seis átomos parcialmente saturados, totalmente saturados o totalmente insaturados, tomados independientemente, que tienen opcionalmente de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente de

10 nitrógeno, azufre y oxígeno, o un anillo tricíclico constituido por tres anillos condensados, independientemente de cinco o seis átomos, parcialmente saturados, totalmente saturados o totalmente insaturados, que tienen opcionalmente de uno a cuatro heteroátomos

15 seleccionados independientemente de nitrógeno, azufre y oxígeno, teniendo opcionalmente dicho anillo parcial o totalmente saturado, anillo bicíclico o anillo tricíclico, uno o dos grupos oxo sustituidos en carbono o uno o dos grupos oxo sustituidos en azufre;

20 dichos restos Ar^3 , Ar^4 y Ar^5 están opcionalmente sustituidos en carbono o en nitrógeno, en un anillo si el resto es monocíclico, en uno o en ambos anillos si el resto es bicíclico, o en uno, dos o tres anillos si el resto es tricíclico, con hasta tres sustituyentes por resto,

25 independientemente seleccionados de R^{31} , R^{41} y R^{51} , siendo R^{31} ,

R^{41} y R^{51} independientemente hidroxí, nítro, halo, carboxi,
 alcoxi (C_1-C_7), alcoxi (C_1-C_4) alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-
 C_4) carbonilo, alquilo (C_1-C_7), alquenilo (C_2-C_7), alquinilo (C_2-
 C_7), cicloalquilo (C_3-C_7), cicloalquil (C_3-C_7) alquilo (C_1-C_4),
 5 cicloalquil (C_3-C_7) alcanofilo (C_1-C_4), formilo, alcanofilo (C_1-C_4),
 alcanoil (C_1-C_6) alquilo (C_1-C_6), alcanoil (C_1-C_4) amino,
 alcoxi (C_1-C_4) carbonilamino, hidroxisulfonilo,
 aminocarbonilamino, o aminocarbonilamino mono-N-, di-N,N-,
 di-N,N'-, o tri-N,N,N'-alquilo (C_1-C_4) sustituido,
 10 sulfonamido, alquil (C_1-C_4) sulfonamido, amino, mono-N- o di-
 N,N-alquil (C_1-C_4) amino, carbamofilo, mono-N- o di-N,N-
 alquil (C_1-C_4) carbamofilo, éfano, tiol, alquil (C_1-C_6) tío,
 alquil (C_1-C_6) sulfonilo, alquil (C_1-C_4) sulfinilo o mono-N- o
 di-N,N-alquil (C_1-C_4) aminosulfinilo;
 15 W es oxi, tío, sulfino, sulfonilo, aminosulfonilo-,
 -mono-N-alquilen (C_1-C_4) aminosulfonilo-, sulfonilamin , N-
 alquilen (C_1-C_4) sulfonilamino, carboxamido, N-alquilen (C_1-
 C_4) carboxamido, carboxamidooxi, N-alquilen (C_1-
 C_4) carboxamidooxi, carbamofilo, -mono-N-alquilen (C_1-
 20 C_4) carbamofilo, carbamoiloxi, o -mono-N-alquilen (C_1-
 C_4) carbamoiloxi, estando dichos grupos alquilo de W
 opcionalmente sustituidos en carbono con uno a tres átomos
 de flúor;

25 X es un anillo aromático de cinco o seis átomos que
 tiene opcionalmente uno o dos heteroátomos

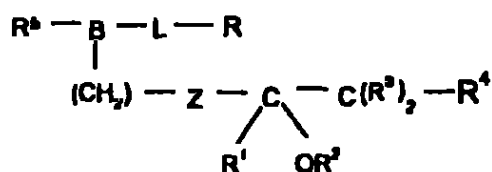
27

independientemente seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre; estando dicho anillo opcionalmente mono-, di- o tri-sustituido independientemente con halo, alquilo(C₁-C₃), trifluorometilo, trifluorometiloxi, difluorometiloxi, hidroxilo, alcoxi(C₁-C₄) o carbamoilo;

R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R¹¹, R¹¹, R¹¹ y R¹¹, cuando contienen un resto alquilo, alquilenos, alquilenos o alquilenos, están opcionalmente mono-, di- o tri-sustituidos en carbono independientemente con halo o hidroxilo; y

V y V' son cada uno independientemente un enlace, tioalquilenos(C₁-C₄), alquilenos(C₁-C₄)tio, alquilenos(C₁-C₄)oxi, oxialquilenos(C₁-C₄) o alquilenos(C₁-C₃) opcionalmente mono- o di-sustituido independientemente con hidroxilo o fluoro;

(iii) un compuesto de Fórmula III



Fórmula III

profármacos del mismo, y las sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos y profármacos, en la que:

B es N o C(Q¹), en el que Q¹ es H o alquilo(C₁-C₃);

L es n-propilenil-X- o CH₂-metafenileno-CH₂, siendo X furanilo, tienilo, tiazolilo o tetrahydrofuranilo, estando

dicho CH_2 -metafenileno- CH_2 o X opcionalmente mono-, di- o tri-sustituido en carbono aromático independientemente con uno a tres cloro, fluoro, metoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluorometilo o metilo;

5 R es carboxilo, alcoxi($\text{C}_1\text{-C}_6$)carbonilo, tetrazolilo, 5-oxo-1,2,4-tiadiazolilo; 5-oxo-1,2,4-oxadiazolilo, alquil($\text{C}_1\text{-C}_4$)sulfonilcarbamoilo o fenilsulfonilcarbamoilo;

R^1 es H, metilo, etilo o propilo;

R^2 es H o alcanilo($\text{C}_2\text{-C}_3$);

10 R^3 es independientemente H, fluoro o metilo;

R^4 es H, alquilo($\text{C}_1\text{-C}_7$), o R^4 y R^1 se toman juntos para formar un anillo carbocíclico de 5-9 átomos, estando dicho alquilo opcionalmente monoinsaturado y opcionalmente mono-, di- o tri-sustituido independientemente con uno a tres
15 fluoro, cloro, metoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluorometilo o metilo.

R^5 es alquil($\text{C}_1\text{-C}_6$)sulfonilo, cicloalquil($\text{C}_3\text{-C}_7$)sulfonilo, cicloalquil($\text{C}_3\text{-C}_7$)alquil($\text{C}_1\text{-C}_6$)sulfonilo, alquil($\text{C}_1\text{-C}_6$)carbonilo, cicloalquil($\text{C}_3\text{-C}_7$)carbonilo, cicloalquil($\text{C}_3\text{-C}_7$)alquil($\text{C}_1\text{-C}_6$)carbonilo, G-sulfonilo o G-carbonilo, estando dicho alquil($\text{C}_1\text{-C}_6$)sulfonilo, cicloalquil($\text{C}_3\text{-C}_7$)sulfonilo, cicloalquil($\text{C}_3\text{-C}_7$)alquil($\text{C}_1\text{-C}_6$)sulfonilo, alquil($\text{C}_1\text{-C}_6$)carbonilo, cicloalquil($\text{C}_3\text{-C}_7$)carbonilo, cicloalquil($\text{C}_3\text{-C}_7$)alquil($\text{C}_1\text{-C}_6$)carbonil
20 opcionalmente mono-, di- o tri- sustituido en carbono
25

independientemente con hidroxí, fluoro, cloro, metoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluorometilo o metilo;

Z es metileno, etileno, propileno o etenileno;

5 G es Ar, Ar¹-V-Ar², Ar-alquilenos(C₁-C₆), Ar-CONH-alquilenos(C₁-C₆), R¹²R¹³-amino, oxialquilenos(C₁-C₆), amino sustituido con Ar, o amino sustituido con Ar-alquilenos(C₁-C₄) y R¹¹, siendo R¹¹ H o alquilo(C₁-C₆), R¹² y R¹³ pueden tomarse separadamente y se seleccionan independientemente de H y alquilo(C₁-C₄), o R¹² y R¹³ se toman junto con el átomo
10 de nitrógeno al que están unidos, para formar un azaciccloalquilo de cinco o seis átomos, conteniendo dicho azaciccloalquilo opcionalmente un átomo de oxígeno y estando opcionalmente sustituido con hasta dos oxo, hidroxí, alquilo(C₁-C₄), fluoro o cloro;

15 Ar es un anillo de cinco a ocho átomos parcialmente saturado o totalmente insaturado que tiene opcionalmente de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, o un anillo bicíclico constituido por dos anillos condensados, independientemente de cinco o seis átomos, parcialmente saturados, totalmente saturados o totalmente insaturados, tomados
20 independientemente, que tienen opcionalmente de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, azufre y oxígeno, o un anillo tricíclico constituido por tres anillos condensados,
25

independientemente de cinco o seis átomos, parcialmente saturados, totalmente saturados o totalmente insaturados, que tienen opcionalmente de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, azufre y oxígeno, teniendo opcionalmente dicho anillo parcial o totalmente saturado, anillo bicíclico o anillo tricíclico, uno o dos grupos oxo sustituidos en carbono o uno o dos grupos oxo sustituidos en azufre; o Ar es un anillo de cinco a siete átomos totalmente saturado que tiene uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno;

Ar¹ y Ar² son cada uno independientemente un anillo de cinco a ocho átomos parcialmente saturado, totalmente saturado o totalmente insaturado que tiene opcionalmente de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, o un anillo bicíclico constituido por dos anillos condensados, independientemente de cinco o seis átomos, parcialmente saturados, totalmente saturados o totalmente insaturados, tomados independientemente, que tienen opcionalmente de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, azufre y oxígeno, o un anillo tricíclico constituido por tres anillos condensados, independientemente de cinco o seis átomos, parcialmente saturados, totalmente saturados o totalmente insaturados,

tomados independientemente, que tienen opcionalmente de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, azufre y oxígeno, teniendo opcionalmente dicho anillo parcial o totalmente saturado, anillo bicíclico o anillo tricíclico, uno o dos grupos oxo sustituidos en carbono o uno o dos grupos oxo sustituidos en azufre;

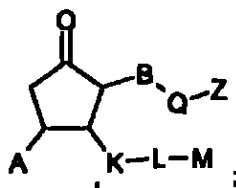
dichos restos Ar, Ar¹ y Ar² están opcionalmente sustituidos en carbono o en nitrógeno, en un anillo si el resto es monocíclico, en uno o en ambos anillos si el resto es bicíclico, o en uno, dos o tres anillos si el resto es tricíclico, con hasta tres sustituyentes por rest independientemente seleccionados de R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶, siendo R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ independientemente hidroxí, nitro, halo, carboxi, alcoxi (C₁-C₇), alcoxi (C₁-C₄) alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄) carbonilo, alquilo (C₁-C₇), alqueno (C₂-C₇), alquino (C₂-C₇), cicloalquilo (C₃-C₇), cicloalquil (C₃-C₇) alquilo (C₁-C₄), cicloalquil (C₃-C₇) alcanofilo (C₁-C₄), formilo, alcanofilo (C₁-C₄), alcanoil (C₁-C₆) alquilo (C₁-C₆), alcanoil (C₁-C₄) amino, alcoxi (C₁-C₄) carbonilamino, hidroxisulfonilo, aminocarbonilamino, o aminocarbonilamino mono-N-, di-N,N-, di-N,N'-, o tri-N,N,N'-alquilo (C₁-C₄) sustituido, sulfonamido, alquil (C₁-C₄) sulfonamido, amino, mono-N- o di-N,N-alquil (C₁-C₄) amino, carbamofilo, mono-N- o di-N,N-alquil (C₁-C₄) carbamofilo, ciano, tiol, alquil (C₁-C₆) tío, alquil (C₁-C₆) sulfinilo, alquil (C₁-C₄) sulfonilo o mono-N- o

di-N,N-alquil(C₁-C₄)aminosulfinilo; y

V es un enlace, tioalquilenos(C₁-C₄), alquilenos(C₁-C₄)tío, alquilenos(C₁-C₄)oxi, oxialquilenos(C₁-C₄) o alquilenos(C₁-C₃) opcionalmente mono- o di-sustituido, cuando V no es un enlace, independientemente con hidroxilo, o fluoro; y

(iv) un compuesto de Fórmula IV

10



Fórmula IV

15

profármacos del mismo, y las sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos y profármacos, en la que:

A es hidrógeno o hidroxilo;

B es propileno, propenileno o propinileno;

20

Q es propileno, -CH₂OCH₂-, tiazolilo, piridilo, fenilo o tienilo;

Z es carboxilo, alcoxi(C₁-C₄)carbonilo, tetrazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo o 5-oxo-1,2,4-oxadiazolilo;

K es etileno o etenileno;

25

L es un enlace o -CO-;

M es -Ar, -Ar¹-V-Ar², -Ar¹-S-Ar² o -Ar¹-O-Ar², en los que Ar¹ y Ar² son o bien

(1) cada uno independientemente un anillo de cinco a ocho átomos totalmente insaturado que opcionalmente tiene de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, o un anillo bicíclico constituido por dos anillos condensados de cinco y/o seis átomos parcialmente saturados, totalmente saturados o totalmente insaturados, tomados independientemente, que tienen opcionalmente uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, azufre y oxígeno, o un anillo tricíclico constituido por tres anillos condensados de cinco y/o seis átomos, parcialmente saturados, totalmente saturados o totalmente insaturados, tomados independientemente que tienen opcionalmente uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, azufre y oxígeno, teniendo cualquiera de dichos anillos parcialmente saturados o totalmente saturados opcionalmente uno o más grupos oxo sustituidos en carbono, o

(2) cada uno independientemente un anillo de cinco a ocho átomos totalmente saturado;

Ar² es un anillo de cinco a ocho átomos parcialmente saturado, totalmente saturado o totalmente insaturado que opcionalmente tiene de uno a cuatro heteroátomos

seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, o un anillo bicíclico constituido por dos anillos condensados de cinco y/o seis átomos, parcialmente saturados, totalmente saturados o totalmente insaturados, tomados independientemente, que tienen opcionalmente uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, azufre y oxígeno, o un anillo tricíclico constituido por tres anillos condensados de cinco y/o seis átomos, parcialmente saturados, totalmente saturados o totalmente insaturados, tomados independientemente, que tienen opcionalmente uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, azufre y oxígeno, teniendo cualquiera de dichos anillos parcialmente saturados o totalmente saturados opcionalmente uno o más grupos oxo sustituidos en carbono;

dichos restos Ar y Ar¹, cuando son un anillo de cinco a ocho átomos totalmente insaturado, un anillo bicíclico o un anillo tricíclico, y dichos restos Ar² están cada uno independientemente opcionalmente sustituidos en carbono, en un anillo si el resto es monocíclico, en uno o en ambos anillos si el resto es bicíclico, o en uno, dos o tres anillos si el resto es tricíclico, con hasta tres sustituyentes seleccionados de R¹, R² y R³, siendo R¹, R² y R³ independientemente hidroxí, nitro, halo, alcoxi(C₁-C₇), alcoxi(C₁-C₄)alquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄)carbonilo,

alquilo(C₁-C₇), alquenilo(C₂-C₇), alquinilo(C₂-C₇),
 cicloalquilo(C₃-C₇), cicloalquil(C₃-C₇)alquilo(C₁-C₄),
 cicloalquil(C₃-C₇)alcanoílo(C₁-C₄), formilo, alcanoílo(C₁-C₈),
 alcanoil(C₁-C₈)alquilo(C₁-C₆), aminocarbonilamino, o
 5 aminocarbonilamino mono-N-, di-N,N-, di-N,N'-, o tri-
 N,N,N'-alquilo(C₁-C₄) sustituido, alcanoil(C₁-C₄)amino,
 alcoxi(C₁-C₄)carbonilamino, sulfonamido, hidroxisulfonilo,
 alquil(C₁-C₄)sulfonamido, amino, mono-N- o di-N,N-alquil(C₁-
 C₄)amino, carbamoílo, mono-N- o di-N,N-alquil(C₁-
 10 C₄)carbamoílo, ciano, tiol, alquil(C₁-C₆)tílo, alquil(C₁-
 C₆)sulfinilo, alquil(C₁-C₄)sulfonilo o mono-N- o di-N,N-
 alquil(C₁-C₄)aminosulfinilo;

R¹, R² y R³, cuando contienen un resto alquilo,
 alquenilo, alquileno o alquenileno, son opcionalmente
 15 lineales o ramificados y están opcionalmente mono-, di- o
 tri-sustituidos en carbono independientemente con halo o
 hidroxí; y

V es un enlace, -CO- o alquileno(C₁-C₃) opcionalmente
 mono- o di-sustituido independientemente con hidroxí o
 20 fluoro.

2. Un método de la reivindicación 1 que comprende
 administrar un compuesto de Fórmula I, un profármaco del
 mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho
 compuesto o dicho profármaco.

25 3. Un método de la reivindicación 2 en el que dicho

compuesto de Fórmula I se selecciona de:

ácido 7-[(2'-hidroximetil-bifenil-4-ilmetil)-metanosulfonil-amino]-heptanoico;

5 ácido 7-[[4-(3-hidroximetil-tiofen-2-il)-bencil]-metanosulfonil-amino]-heptanoico;

ácido 7-[(2'-cloro-bifenil-4-ilmetil)-metanosulfonil-amino]-heptanoico;

ácido 7-[[4-(1-hidroxihexil)-bencil]-metanosulfonil-amino]-heptanoico;

10 ácido 7-[(4-butil-bencil)-metanosulfonil-amino]-heptanoico;

ácido 7-[[5-(1-hidroxihexil)-tiofen-2-ilmetil]-metanosulfonil-amino]-heptanoico;

15 ácido (3-[[4-butil-bencil)-metanosulfonil-amino]-metil}fenil)-acético;

ácido 7-[[3-(3-cloro-fenil)-propil]-metanosulfonil-amino]-heptanoico;

ácido 7-[[3-(3,5-dicloro-fenil)-propil]-metanosulfonil-amino]-heptanoico;

20 ácido 5-(3-[[3-(3-cloro-fenil)-propil]-metanosulfonil-amino]-propil)-tiofeno-2-carboxílico;

ácido 7-[[2-(3,5-dicloro-fenoxi)-etil]-metanosulfonil-amino]-heptanoico;

25 ácido 5-(3-[[2-(3,5-dicloro-fenoxi)-etil]-metanosulfonil-amino]-propil)-tiofeno-2-carboxílico;

N-[2-(3,5-dicloro-fenoxi)-etil]-N-[6-(1H-tetrazol-5-il)-hexil]-metanosulfonamida;

ácido trans-(4-{[3-(3,5-dicloro-fenil)-alil]-metanosulfonil-amino}-butoxi)-acético;

5 trans-N-[3-(3,5-dicloro-fenil)-alil]-N-[6-(1H-tetrazol-5-il)-hexil]-metanosulfonamida;

ácido trans-5-(3-{[3-(3,5-dicloro-fenil)-alil]-metanosulfonil-amino}-propil)-tiofeno-2-carboxílico; y

10 ácido trans-[3-({[3-(3,5-dicloro-fenil)-alil]-metanosulfonil-amino}-metil)-fenil]-acético;

los profármacos de los mismos, y las sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos y de dichos profármacos.

4. Un método de la reivindicación 1 que comprende
15 administrar un compuesto de Fórmula II, un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho profármaco.

5. Un método de la reivindicación 4 en el que dicho compuesto de Fórmula II se selecciona de:

20 ácido (3-(((piridin-3-sulfonil)-(4-pirimidin-5-il-bencil)-amino)-metil)-fenil)-acético;

ácido (3-(((5-fenil-furan-2-ilmetil)-(piridin-3-sulfonil)-amino)-metil)-fenil)-acético;

25 ácido (3-(((piridin-3-sulfonil)-(4-pirimidin-2-il-bencil)-amino)-metil)-fenil)-acético;

28

ácido (3-(((piridin-3-sulfonil)-(4-tiazol-2-il-bencil)-amino)-metil)-fenil)-acético;

ácido (3-(((4-pirazin-2-il-bencil)-(piridin-3-sulfonil)-amino)-metil)-fenil)-acético;

5 ácido (3-(((4-ciclohexil-bencil)-(piridin-3-sulfonil)-amino)-metil)-fenoxi)-acético;

ácido (3-(((piridin-3-sulfonil)-(4-piridin-2-il-bencil)-amino)-metil)-fenoxi)-acético;

10 ácido (3-(((piridin-3-sulfonil)-(4-piridin-3-il-bencil)-amino)-metil)-fenoxi)-acético;

ácido (3-(((piridin-3-sulfonil)-(4-piridin-4-il-bencil)-amino)-metil)-fenoxi)-acético;

ácido (3-(((piridin-3-sulfonil)-(4-tiazol-2-il-bencil)-amino)-metil)-fenoxi)-acético;

15 ácido (3-(((2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilmetil)-(piridin-3-sulfonil)-amino)-metil)-fenil)-acético;

ácido (3-(((benzofuran-2-ilmetil)-(piridin-3-sulfonil)-amino)-metil)-fenil)-acético;

20 ácido (3-(((4-butil-bencil)-(piridin-3-sulfonil)-amino)-metil)-fenil)-acético;

ácido (3-(((bencenosulfonil)-(4-butil-bencil)-amino)-metil)-fenil)-acético;

ácido (3-(((4-butil-bencil)-(1-metil-1H-imidazol-4-sulfonil)-amino)-metil)-fenil)-acético;

25 ácido (3-(((4-dimetilamino-bencil)-(piridin-3-

sulfonil)-amino)-metil)-fenil)-acético;

ácido (3-(((4-dimetilamino-bencil)-(piridin-3-sulfonil)-amino)-metil)-fenoxi)-acético;

ácido (3-(((4-terc-butil-bencil)-(piridin-3-sulfonil)-amino)-metil)-fenoxi)-acético;

ácido *trans*-(3-(((3-(3,5-dicloro-fenil)-alil)-(piridin-3-sulfonil)-amino)-metil)-fenil)-acético; y

ácido (3-(((2-(3,5-dicloro-fenoxi)-etil)-(piridin-3-sulfonil)-amino)-metil)-fenoxi)-acético;

los profármacos de los mismos, y las sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos y dichos profármacos.

6. Un método de la reivindicación 1 que comprende administrar un compuesto de Fórmula III, un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho profármaco.

7. Un método de la reivindicación 6 que comprende administrar un compuesto de la Fórmula III, en la que B es N; R es carboxilo, alcoxi(C₁-C₆)carbonilo o tetrazolil; Z es etilenilo; R¹ y R² son cada uno H; y L es CH₂-metafenileno-CH₂ o n-propileno-X; un profármaco del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho profármaco.

8. Un método de la reivindicación 6 que comprende administrar un compuesto de la Fórmula III, en la que R₂ se

selecciona de alquil(C₁-C₆)carbonilo, opcionalmente mono-, di-, o tri-sustituido con hidroxilo o fluoro; alquil(C₁-C₃)sulfonilo o cicloalquil(C₃-C₇)sulfonilo; y G-sulfonilo, en el que G es fenilo, imidazolilo, piridilo, pirazolil pirimidilo opcionalmente mono-, di-, o tri-sustituido en carbono o nitrógeno con cloro, fluoro, metoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluorometilo o metilo; un profármaco del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho profármaco.

9. Un método de la reivindicación 1 que comprende administrar un compuesto de Fórmula IV, un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho profármaco.

10. Un método de la reivindicación 9 en el que dicho compuesto de Fórmula IV se selecciona de:

ácido *trans*-7-(2-(2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-vinil)-5-oxo-ciclopentil)-heptanoico;

ácido *trans*-7-(2-(2-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-vinil)-5-oxo-ciclopentil)-heptanoico;

ácido *trans*-7-(2-(2-(3,5-diclorofenil)-vinil)-5-oxo-ciclopentil)-heptanoico;

ácido *trans*-7-(2-(2-(3-clorofenil-vinil)-5-oxo-ciclopentil)-heptanoico;

ácido *trans*-7-(2-oxo-5-(2-(3-trifluorometil-fenil)-vinil)-ciclopentil)-heptanoico;

ácid *trans*-7-(2-(2-(4-fluoro-fenil)-vinil)-5-oxo-ciclopentil)-heptanoico;

trans-7-(2-(2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-vinil)-5-oxo-ciclopentil)-heptanoato de etilo;

5 *trans*-7-(2-(2-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-vinil)-5-oxo-ciclopentil)-heptanoato de etilo;

trans-7-(2-(2-(3,5-diclorofenil)-vinil)-5-oxo-ciclopentil)-heptanoato de etilo;

10 *trans*-7-(2-(2-(3-clorofenil-vinil)-5-oxo-ciclopentil)-heptanoato de etilo;

trans-7-(2-oxo-5-(2-(3-trifluorometil-fenil)-vinil)-ciclopentil)-heptanoato de etilo;

trans-7-(2-(2-(4-fluoro-fenil)-vinil)-5-ox -ciclopentil)-heptanoato de etilo;

15 *trans*-3-(2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-vinil)-2-(6-(2H-tetrazol-5-il)-hexil)-ciclopentanona;

trans-3-(2-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-vinil)-2-(6-(2H-tetrazol-5-il)-hexil)-ciclopentanona;

20 *trans*-3-(2-(3,5-dicloro-fenil)-vinil)-2-(6-(2H-tetrazol-5-il)-hexil)-ciclopentanona;

trans-3-(2-(3-cloro-fenil)-vinil)-2-(6-(2H-tetrazol-5-il)-hexil)-ciclopentanona;

trans-3-(2-(3-trifluorometil-fenil)-vinil)-2-(6-(2H-tetrazol-5-il)-hexil)-ciclopentanona; y

25 *trans*-3-(2-(4-fluoro-fenil)-vinil)-2-(6-(2H-tetrazol-

5-11)-hexil)-ciclopentan na;

los profármacos de los mismos, y las sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos y dichos profármacos.

- 5 11. Un método de la reivindicación 1 en el que dicha administración es oral.
12. Un método de la reivindicación 1 en el que dicha administración es transdérmica.

PA 3008



THE UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE

United States Patent and Trademark Office

September 20, 2000

THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED HERETO IS A TRUE COPY FROM THE RECORDS OF THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE OF THOSE PAPERS OF THE BELOW IDENTIFIED PATENT APPLICATION THAT MET THE REQUIREMENTS TO BE GRANTED A FILING DATE UNDER 35 USC 111.

APPLICATION NUMBER: 60/168,519

FILING DATE: December 02, 1999



**By Authority of the
COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS**

R. Blakeney
R. BLAKENEY
Certifying Officer

PROVISIONAL APPLICATION COVER SHEET

7/PROV 44

12/02/99

This is a request for filing a PROVISIONAL APPLICATION under 37 CFR 1.53 (c).

Docket No.		PC10671		Type a plus sign (+) inside this box		+	
INVENTOR(s)/APPLICANT(s)							
LAST NAME	FIRST NAME	MIDDLE INITIAL	RESIDENCE (CITY AND EITHER STATE OR FOREIGN COUNTRY)				
Cameron	Kimberly	O.	5 Winchester Court North, East Lyme, CT 06333				
Lefker	Bruce	A.	21 Eagle Ridge Drive, Gales Ferry, CT 06335				
TITLE OF THE INVENTION (280 characters max)							
USE OF PROSTAGLANDIN AGONISTS TO TREAT ERECTILE DYSFUNCTION OR IMPOTENCE							
CORRESPONDENCE ADDRESS							
Gregg C. Benson Pfizer Inc. Eastern Point Road Groton							
STATE	Connecticut	ZIP CODE	06340	COUNTRY	USA		
ENCLOSED APPLICATION PARTS (check all that apply)							
☒	Specification	Number of Pages		☐	Small Entity Statement		
☐	Drawing(s)	Number of Sheets		☐	Other (specify) _____		
METHOD OF PAYMENT (check one)							
☐	A check or money order is enclosed to cover the Provisional filing fees			PROVISIONAL FILING FEE AMOUNT(S)	\$150.00		
☒	The Commissioner is hereby authorized to charge filing fees and credit Deposit Account Number: 16-1445						

The invention was made by an agency of the United States Government or under a contract with an agency of the United States Government

- ☒ No.
- ☐ Yes, the name of the U.S. Government agency and the Government contract number are: _____

Respectfully submitted,

SIGNATURE Carl J. Goddard

DATE 12/2/99

TYPED or PRINTED NAME Carl J. Goddard

REGISTRATION NO. 39,203
(If appropriate)

- ☐ Additional inventors are being named on separately numbered sheets attached hereto.

PROVISIONAL APPLICATION FILING ONLY

Express Mail No. EJ248205879US

provcvr.dot

45
#

5

BACKGROUND OF THE INVENTION

The present invention provides methods for treating impotence or erectile dysfunction in human male patients.

10 Impotence can be defined literally as a lack of power, in the male, to copulate and may involve an inability to achieve penile erection and/or ejaculation. More specifically, erectile impotence or dysfunction may be defined as an inability to obtain or sustain an erection adequate for intercourse. Its prevalence is claimed to be between two and seven percent of the human male population, increasing with age up to fifty years, and between eighteen and seventy-five percent between fifty-five and
15 eighty years of age. In the United States alone, for example, it has been estimated that there are up to ten million impotent males, with the majority suffering from problems of organic, rather than psychogenic origin.

20 Early reports of well-controlled clinical trials in man were few and the efficiency of orally administered agents was low. Although many different agents were shown to induce penile erection, they were effective only after direct injection into the penis, e.g. intraurethral or intracavernosal (i.c.), and were not approved for erectile dysfunction. Other medical treatment was based upon the i.c. injection of vasoactive substances and satisfactory results were claimed with phenoxybenzamide, phentolamine, papverine and prostaglandin E₁, either alone or in combination;
25 however, pain, priapism, and fibrosis of the penis was associated with the i.c. injection of some of these agents. Certain alternative methods of prostaglandin therapy in treating impotence and/or erectile dysfunction comprised the use of certain selective prostaglandin E₂ and/or E₄ receptor agonists, for example, those agonists disclosed in International Application Publication No. WO 8902164. Potassium channel openers (KCO) and vasoactive intestinal peptide (VIP) were also shown to be active when
30 administered i.c., but cost and stability issues limited development of the latter. An alternative to the i.c. route was the use of glyceryl trinitrate (GTN) patches applied to the penis. This method was effective, but produced undesirable side-effects in both patient and partner. A variety of penile prostheses have been used to assist
35 achievement of an erection. While the short term success rate is good, problems with sepsis and ischemia, especially in diabetic men, make this type of treatment a final option, rather than a first-line therapy.

60168519-120299

46
47

More recently, the use of certain alternative drugs such as PDE₅ inhibitors, sildenafil for example, in the treatment of erectile dysfunction has proven very beneficial, and interest in the development of additional therapeutic agents remains high.

5 The present invention provides methods of treating impotence or erectile dysfunction which comprise administering to a patient in need of such treatment an impotence or erectile dysfunction treating amount of a prostaglandin receptor agonist shown and described in greater detail hereinbelow.

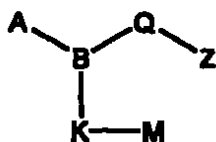
10

SUMMARY OF THE INVENTION

The invention provides methods for treating impotence or erectile dysfunction which comprise administering to a patient in need of such treatment an impotence or erectile dysfunction treating amount of a compound selected from the group consisting of:

15

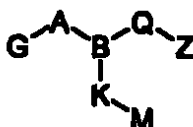
(i) a compound of Formula I



20

Formula I

(ii) a compound of Formula II

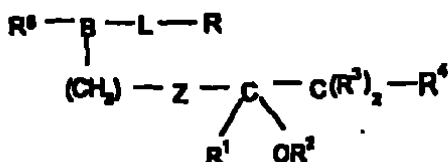


25

Formula II

(iii) a compound of Formula III

47
17

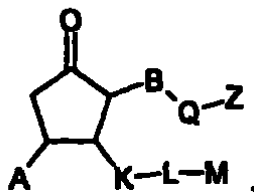


; and

Formula III

(iv) a compound of Formula IV

5



Formula IV

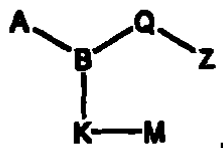
wherein the definitions of the various substituents in the Formula I, II, III, and IV
10 compounds are as defined hereinbelow.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The invention provides methods for treating impotence or erectile dysfunction
15 which comprise administering to a patient in need of such treatment an impotence or
erectile dysfunction treating amount of a compound selected from the group
consisting of:

(i) a compound of Formula I

20



Formula I

662021.675 9709

4b

prodrugs thereof, and the pharmaceutically acceptable salts of the compounds and the prodrugs, wherein:

B is N;

- 5 A is (C₁-C₆)alkylsulfonyl, (C₂-C₇)cycloalkylsulfonyl, (C₂-C₇)cycloalkyl(C₁-C₆)alkylsulfonyl, said A moieties optionally mono-, di- or tri- substituted on carbon independently with hydroxy, (C₁-C₄)alkyl or halo;

Q is

- 10 - (C₁-C₆)alkylene-W-(C₁-C₆)alkylene-,
 - (C₂-C₆)alkylene-, said - (C₂-C₆)alkylene- optionally substituted with up to four substituents independently selected from fluoro or (C₁-C₄)alkyl,
 -X-(C₁-C₆)alkylene-,
 - (C₁-C₆)alkylene-X-,
 - (C₁-C₆)alkylene-X-(C₁-C₆)alkylene-,
 15 - (C₁-C₆)alkylene-W-X-(C₁-C₆)alkylene-,
 - (C₂-C₆)alkylene-X-W-(C₁-C₆)alkylene-,
 - (C₁-C₆)alkylene-W-X-W-(C₁-C₆)alkylene-, wherein the two occurrences of W are independent of each other,
 - (C₁-C₆)alkylene-ethynylene-(C₁-C₆)alkylene-,
 20 - (C₁-C₆)alkylene-ethynylene-(C₂-C₆)alkylene-X-(C₂-C₆)alkylene-,
 - (C₁-C₆)alkylene-ethynylene-(C₂-C₆)alkylene-X-W-(C₁-C₆)alkylene-,
 - (C₁-C₆)alkylene-ethynylene-(C₁-C₆)alkylene-, or
 - (C₁-C₆)alkylene-ethynylene-X-(C₂-C₆)alkylene-;

- W is oxy, thio, sulfinio, sulfonyl, aminosulfonyl, -mono-N-(C₁-C₆)alkylenesaminosulfonyl-,
 25 C₆alkylenesaminosulfonyl-, sulfonylamino, N-(C₁-C₆)alkylenesulfonylamino, carboxamido, N-(C₁-C₆)alkylenecarboxamido, carboxamidooxy, N-(C₁-C₆)alkylenecarboxamidooxy, carbamoyl, -mono-N-(C₁-C₆)alkylenecarbamoyl, carbamoyloxy, or -mono-N-(C₁-C₆)alkylenecarbamoyloxy, wherein said W alkyl groups are optionally substituted on carbon with one to three fluorines;

- 30 X is a five- or six-membered aromatic ring optionally having one or two heteroatoms selected independently from oxygen, nitrogen, and sulfur; said ring optionally mono-, or di-substituted independently with halo, (C₁-C₂)alkyl,

662021-61589109

trifluoromethyl, trifluoromethyloxy, difluoromethyloxy, hydroxyl, (C₁-C₆)alkoxy, or carbamoyl;

Z is carboxyl, (C₁-C₆)alkoxycarbonyl, tetrazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 5-oxo-1,2,4-oxadiazolyl, (C₁-C₆)alkylsulfonylcarbamoyl or phenylsulfonylcarbamoyl;

5 K is a bond, (C₁-C₆)alkylene, thio(C₁-C₆)alkylene or oxy(C₁-C₆)alkylene, said (C₁-C₆)alkylene optionally mono-unsaturated and wherein K is optionally mono-, di- or tri-substituted independently with fluoro, methyl or chloro;

M is -Ar, -Ar¹-V-Ar², -Ar¹-S-Ar² or -Ar¹-O-Ar² wherein Ar, Ar¹ and Ar² are each independently a partially saturated, fully saturated or fully unsaturated five- to eight-
10 membered ring optionally having one to four heteroatoms selected independently from oxygen, sulfur and nitrogen, or, a bicyclic ring consisting of two fused partially saturated, fully saturated or fully unsaturated five- or six-membered rings, taken independently, optionally having one to four heteroatoms selected independently from nitrogen, sulfur and oxygen;

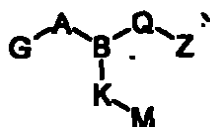
15 said Ar, Ar¹ and Ar² moieties optionally substituted, on one ring if the moiety is monocyclic, or one or both rings if the moiety is bicyclic, on carbon with up to three substituents independently selected from R¹, R² and R³ wherein R¹, R² and R³ are hydroxy, nitro, halo, (C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxycarbonyl, (C₁-C₇)alkyl, (C₂-C₇)cycloalkyl, (C₂-C₇)cycloalkyl(C₁-C₆)alkyl, (C₂-C₇)cycloalkyl(C₁-
20 C₆)alkanoyl, formyl, (C₁-C₆)alkanoyl, (C₁-C₆)alkanoyl(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkanoylamino, (C₁-C₆)alkoxycarbonylamino, sulfonamido, (C₁-C₆)alkylsulfonamido, amino, mono-N- or di-N,N-(C₁-C₆)alkylamino, carbamoyl, mono-N- or di-N,N-(C₁-C₆)alkylcarbamoyl, cyano, thiol, (C₁-C₆)alkylthio, (C₁-C₆)alkylsulfinyl, (C₁-C₆)alkylsulfonyl or mono-N- or di-N,N-(C₁-C₆)alkylaminosulfinyl;

25 R¹, R² and R³ are optionally mono-, di- or tri-substituted on carbon independently with halo or hydroxy; and

V is a bond or (C₁-C₆)alkylene optionally mono- or di-substituted independently with hydroxy or fluoro;

30 (ii) a compound of Formula II

56 JK



Formula II

prodrugs thereof, and the pharmaceutically acceptable salts of the compounds and the prodrugs, wherein:

5 A is SO_2 or CO ;

G is Ar, $\text{Ar}^1\text{-V-Ar}^2$, $\text{Ar-(C}_1\text{-C}_6\text{)alkylene}$, $\text{Ar-CONH-(C}_1\text{-C}_6\text{)alkylene}$, $\text{R}^1\text{R}^2\text{-amino}$, $\text{oxy(C}_1\text{-C}_6\text{)alkylene}$, amino substituted with Ar, or amino substituted with $\text{Ar(C}_1\text{-C}_6\text{)alkylene}$ and R^{11} , wherein R^{11} is H or $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{)alkyl}$, R^1 and R^2 may be taken separately and are independently selected from H and $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{)alkyl}$, or R^1 and R^2 are taken together with the nitrogen atom of the amino group to form a five- or six-membered azacycloalkyl, said azacycloalkyl optionally containing an oxygen atom and optionally mono-, di- or tri-substituted independently with up to two oxo, hydroxy, $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{)alkyl}$, fluoro or chloro;

B is N or CH_2 ;

15 Q is

$\text{-(C}_1\text{-C}_6\text{)alkylene-W-(C}_1\text{-C}_6\text{)alkylene-}$, said alkylenes each optionally substituted with up to four substituents independently selected from fluoro or $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{)alkyl}$,

$\text{-(C}_1\text{-C}_6\text{)alkylene-}$, said alkylene optionally substituted with up to four substituents independently selected from fluoro or $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{)alkyl}$,

20 $\text{-X-(C}_1\text{-C}_6\text{)alkylene-}$, said alkylene optionally substituted with up to four substituents independently selected from fluoro or $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{)alkyl}$,

$\text{-(C}_1\text{-C}_6\text{)alkylene-X-}$, said alkylene optionally substituted with up to four substituents independently selected from fluoro or $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{)alkyl}$,

25 $\text{-(C}_1\text{-C}_6\text{)alkylene-X-(C}_1\text{-C}_6\text{)alkylene-}$, said alkylenes each optionally substituted with up to four substituents independently selected from fluoro or $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{)alkyl}$,

$\text{-(C}_1\text{-C}_6\text{)alkylene-W-X-(C}_1\text{-C}_6\text{)alkylene-}$, said alkylenes each optionally substituted with up to four substituents each independently selected from fluoro or $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{)alkyl}$.

0168519-020299

51
25

-(C₁-C₄)alkylene-X-W-(C₁-C₄)alkylene-, said alkylenes each optionally substituted with up to four substituents each independently selected from fluoro or (C₁-C₄)alkyl,

5 -(C₁-C₄)alkylene-W-X-W-(C₁-C₄)alkylene-, wherein the two occurrences of W are independent of each other, said alkylenes each optionally substituted with up to four substituents each independently selected from fluoro or (C₁-C₄)alkyl,

-(C₁-C₄)alkylene-ethynylene-(C₁-C₄)alkylene-, said alkylenes and said ethynylene each optionally substituted with up to four substituents each independently selected from fluoro or (C₁-C₄)alkyl,

10 -(C₁-C₄)alkylene-ethynylene-(C₁-C₄)alkylene-X-(C₁-C₄)alkylene-, said alkylenes and said ethynylene each optionally substituted with up to four substituents each independently selected from fluoro or (C₁-C₄)alkyl,

15 -(C₁-C₄)alkylene-ethynylene-(C₁-C₄)alkylene-X-W-(C₁-C₄)alkylene-, said alkylenes and said ethynylene each optionally substituted with up to four substituents each independently selected from fluoro or (C₁-C₄)alkyl,

-(C₁-C₄)alkylene-ethynylene-(C₁-C₄)alkylene-, said alkylenes and said ethynylene each optionally substituted with up to four substituents each independently selected from fluoro or (C₁-C₄)alkyl, or

20 -(C₁-C₄)alkylene-ethynylene-X-(C₁-C₄)alkylene-, said alkylenes and said ethynylene each optionally substituted with up to four substituents each independently selected from fluoro or (C₁-C₄)alkyl;

Z is carboxyl, (C₁-C₄)alkoxycarbonyl, tetrazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 5-oxo-1,2,4-oxadiazolyl, 5-oxo-1,2,4-thiadiazolyl, (C₁-C₄)alkylsulfonylcarbamoyl or phenylsulfonylcarbamoyl;

25 K is a bond, (C₁-C₄)alkylene, thio(C₁-C₄)alkylene, (C₁-C₄)alkylenethio(C₁-C₄)alkylene, (C₁-C₄)alkyleneoxy(C₁-C₄)alkylene or oxy(C₁-C₄)alkylene, said (C₁-C₄)alkylene optionally mono-unsaturated and wherein, when K is not a bond, K is optionally mono-, di- or tri-substituted independently with chloro, fluoro, hydroxy or methyl;

30 M is -Ar³, -Ar⁴-V¹-Ar⁵, -Ar⁴-S-Ar⁵, -Ar⁴-SO-Ar⁵, -Ar⁴-SO₂-Ar⁵ or -Ar⁴-O-Ar⁵,

Ar is a partially saturated or fully unsaturated five- to eightmembered ring optionally having one to four heteroatoms selected independently from oxygen, sulfur and nitrogen, or a bicyclic ring consisting of two fused independently partially

6016 519 - 120299

Ar¹ and Ar² are each independently a partially saturated, fully saturated or fully unsaturated five- to eight-membered ring optionally having one to four heteroatoms selected independently from oxygen, sulfur and nitrogen, or a bicyclic ring consisting of two fused independently partially saturated, fully saturated or fully unsaturated five- or six-membered rings, taken independently, optionally having one to four heteroatoms selected independently from nitrogen, sulfur and oxygen, or a tricyclic ring consisting of three fused independently partially saturated, fully saturated or fully unsaturated five- or six-membered rings, optionally having one to four heteroatoms selected independently from nitrogen, sulfur and oxygen, said partially or fully saturated ring, bicyclic ring or tricyclic ring optionally having one or two oxo groups substituted on carbon or one or two oxo groups substituted on sulfur;

said Ar, Ar¹ and Ar² moieties are optionally substituted on carbon or nitrogen, on one ring if the moiety is monocyclic, on one or both rings if the moiety is bicyclic, or on one, two or three rings if the moiety is tricyclic, with up to three substituents per moiety independently selected from R², R⁴ and R⁶ wherein R², R⁴ and R⁶ are independently hydroxy, nitro, halo, carboxy, (C₁-C₇)alkoxy, (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxycarbonyl, (C₁-C₇)alkyl, (C₂-C₇)alkenyl, (C₂-C₇)alkynyl, (C₃-C₇)cycloalkyl, (C₃-C₇)cycloalkyl(C₁-C₆)alkyl, (C₃-C₇)cycloalkyl(C₁-C₆)alkanoyl, formyl, (C₁-C₆)alkanoyl, (C₁-C₆)alkanoyl(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkanoylamino, (C₁-C₆)alkoxycarbonylamino, hydroxysulfonyl, aminocarbonylamino or mono-N-, di-N,N-, di-N,N'- or tri-N,N,N'-(C₁-C₆)alkyl substituted aminocarbonylamino, sulfonamido, (C₁-C₆)alkylsulfonamido, amino, mono-N- or di-N,N-(C₁-C₆)alkylamino, carbamoyl, mono-N- or di-N,N-(C₁-C₆)alkyl

C₁-C₆alkylcarbamoyl, cyano, thiol, (C₁-C₆)alkylthio, (C₁-C₆)alkylsulfinyl, (C₁-C₆)alkylsulfonyl or mono-N- or di-N,N-(C₁-C₆)alkylaminosulfinyl;

Ar³, Ar⁴ and Ar⁵ are each independently a partially saturated, fully saturated or fully unsaturated five- to eight-membered ring optionally having one to four heteroatoms selected independently from oxygen, sulfur and nitrogen, or a bicyclic ring consisting of two fused independently partially saturated, fully saturated or fully unsaturated five- or six-membered rings, taken independently, optionally having one to four heteroatoms selected independently from nitrogen, sulfur and oxygen, or a tricyclic ring consisting of three fused independently partially saturated, fully saturated or fully unsaturated five- or six-membered rings, optionally having one to four heteroatoms selected independently from nitrogen, sulfur and oxygen, said partially or fully saturated ring, bicyclic ring or tricyclic ring optionally having one or two oxo groups substituted on carbon or one or two oxo groups substituted on sulfur;

said Ar³, Ar⁴ and Ar⁵ moieties are optionally substituted on carbon or nitrogen, on one ring if the moiety is monocyclic, on one or both rings if the moiety is bicyclic, or on one, two or three rings if the moiety is tricyclic, with up to three substituents per moiety independently selected from R²¹, R⁴¹ and R⁶¹ wherein R²¹, R⁴¹ and R⁶¹ are independently hydroxy, nitro, halo, carboxy, (C₁-C₇)alkoxy, (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxycarbonyl, (C₁-C₇)alkyl, (C₂-C₇)alkenyl, (C₂-C₇)alkynyl, (C₂-C₇)cycloalkyl, (C₂-C₇)cycloalkyl(C₁-C₆)alkyl, (C₂-C₇)cycloalkyl(C₁-C₆)alkanoyl, formyl, (C₁-C₆)alkanoyl, (C₁-C₆)alkanoyl(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkanoylamino, (C₁-C₆)alkoxycarbonylamino, hydroxysulfonyl, aminocarbonylamino or mono-N-, di-N,N-, di-N,N'- or tri-N,N,N'-(C₁-C₆)alkyl substituted aminocarbonylamino, sulfonamido, (C₁-C₆)alkylsulfonamido, amino, mono-N- or di-N,N-(C₁-C₆)alkylamino, carbamoyl, mono-N- or di-N,N-(C₁-C₆)alkylcarbamoyl, cyano, thiol, (C₁-C₆)alkylthio, (C₁-C₆)alkylsulfinyl, (C₁-C₆)alkylsulfonyl or mono-N- or di-N,N-(C₁-C₆)alkylaminosulfinyl;

W is oxy, thio, sulfiny, sulfonyl, aminosulfonyl-, -mono-N-(C₁-C₆)alkyleneaminosulfonyl-, sulfonylamino, N-(C₁-C₆)alkylenesulfonylamino, carboxamido, N-(C₁-C₆)alkylenecarboxamido, carboxamidooxy, N-(C₁-C₆)alkylenecarboxamidooxy, carbamoyl, -mono-N-(C₁-C₆)alkylenecarbamoyl, carbamoyloxy, or -mono-N-(C₁-C₆)alkylenecarbamoyloxy, wherein said W alkyl groups are optionally substituted on carbon with one to three fluorines;

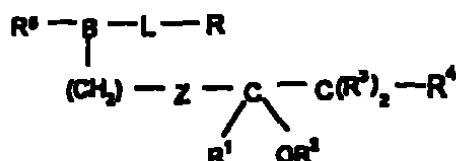
54

X is a five- or six-membered aromatic ring optionally having one or two heteroatoms selected independently from oxygen, nitrogen, and sulfur, said ring optionally mono-, di- or tri-substituted independently with halo, (C₁-C₃)alkyl, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, difluoromethoxy, hydroxyl, (C₁-C₄)alkoxy, or carbamoyl;

R¹, R², R³, R⁴, R¹¹, R¹², R¹³ and R¹⁴, when containing an alkyl, alkylene, alkenylene or alkynylene moiety, are optionally mono-, di- or tri-substituted on carbon independently with halo or hydroxy; and

V and V¹ are each independently a bond, thio(C₁-C₄)alkylene, (C₁-C₄)alkylenethio, (C₁-C₄)alkyleneoxy, oxy(C₁-C₄)alkylene or (C₁-C₂)alkylene optionally mono- or di-substituted independently with hydroxy or fluoro;

(iii) a compound of Formula III



Formula III

prodrugs thereof, and the pharmaceutically acceptable salts of the compounds and the prodrugs, wherein:

B is N or C(Q¹), where Q¹ is H or (C₁-C₃)alkyl;

L is n-propylenyl-X- or CH₂-metaphenylene-CH₂, wherein X is furanyl, thienyl, thiazolyl or tetrahydrofuranyl, said CH₂-metaphenylene-CH₂ or X being optionally mono-, di- or tri-substituted on aromatic carbon independently with one to three chloro, fluoro, methoxy, difluoromethoxy, trifluoromethoxy, trifluoromethyl or methyl;

R is carboxyl, (C₁-C₄)alkoxycarbonyl, tetrazolyl, 5-oxo-1,2,4-thiadiazolyl; 5-oxo-1,2,4-oxadiazolyl, (C₁-C₄)alkylsulfonylcarbamoyl or phenylsulfonylcarbamoyl;

R¹ is H, methyl, ethyl or propyl;

R² is H or (C₂ - C₆) alkanoyl;

R³ is independently H, fluoro or methyl;

60168519 120299

55
56

R^4 is H, $(C_1 - C_7)$ alkyl, or R^4 and R^1 are taken together to form a 5-9 membered carbocyclic ring, said alkyl being optionally monounsaturated and optionally mono-, di- or tri-substituted independently with one to three fluoro, chloro, methoxy, difluoromethoxy, trifluoromethoxy, trifluoromethyl or methyl;

5 R^5 is $(C_1 - C_6)$ alkylsulfonyl, $(C_2 - C_7)$ cycloalkylsulfonyl, $(C_2 - C_7)$ cycloalkyl $(C_1 - C_6)$ alkylsulfonyl, $(C_1 - C_6)$ alkylcarbonyl, $(C_2 - C_7)$ cycloalkylcarbonyl, $(C_2 - C_7)$ cycloalkyl $(C_1 - C_6)$ alkylcarbonyl, G-sulfonyl or G-carbonyl, said $(C_1 - C_6)$ alkylsulfonyl, $(C_2 - C_7)$ cycloalkylsulfonyl, $(C_2 - C_7)$ cycloalkyl $(C_1 - C_6)$ alkylsulfonyl, $(C_1 - C_6)$ alkylcarbonyl, $(C_2 - C_7)$ cycloalkylcarbonyl, $(C_2 - C_7)$ cycloalkyl $(C_1 - C_6)$ alkylcarbonyl optionally mono-, di- or
10 tri- substituted on carbon independently with hydroxy, fluoro, chloro, methoxy, difluoromethoxy, trifluoromethoxy, trifluoromethyl or methyl;

Z is methylene, ethylene, propylene or ethenylene;

G is Ar, $Ar^1 - V - Ar^2$, $Ar - (C_1 - C_6)$ alkylene, $Ar - CONH - (C_1 - C_6)$ alkylene, $R^{12}R^{13}$ -amino, oxy $(C_1 - C_6)$ alkylene, amino substituted with Ar, or amino substituted with
15 $Ar(C_1 - C_6)$ alkylene and R^{11} , wherein R^{11} is H or $(C_1 - C_6)$ alkyl, R^{12} and R^{13} may be taken separately and are independently selected from H and $(C_1 - C_6)$ alkyl, or R^{12} and R^{13} are taken together with the nitrogen atom to which they are attached to form a five- or six-membered azacycloalkyl, said azacycloalkyl optionally containing an oxygen atom and optionally substituted with up to two oxo, hydroxy, $(C_1 - C_6)$ alkyl, fluoro or chloro;

20 Ar is a partially saturated or fully unsaturated five- to eight-membered ring optionally having one to four heteroatoms selected independently from oxygen, sulfur and nitrogen, or a bicyclic ring consisting of two fused independently partially saturated, fully saturated or fully unsaturated five- or six-membered rings, taken independently, optionally having one to four heteroatoms selected independently from
25 nitrogen, sulfur and oxygen, or a tricyclic ring consisting of three fused independently partially saturated, fully saturated or fully unsaturated five- or six-membered rings, optionally having one to four heteroatoms selected independently from nitrogen, sulfur and oxygen, said partially or fully saturated ring, bicyclic ring or tricyclic ring optionally
— having one or two oxo groups substituted on carbon or one or two oxo groups
30 substituted on sulfur, or Ar is a fully saturated five to seven-membered ring having one or two heteroatoms selected independently from oxygen, sulfur and nitrogen;

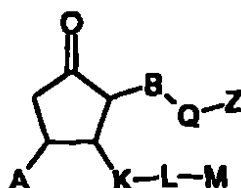
Ar^1 and Ar^2 are each independently a partially saturated, fully saturated or fully unsaturated five- to eight-membered ring optionally having one to four heteroatoms

60168519 61589109 20299

56
1

- selected independently from oxygen, sulfur and nitrogen, or a bicyclic ring consisting of two fused independently partially saturated, fully saturated or fully unsaturated five- or six-membered rings, taken independently, optionally having one to four heteroatoms selected independently from nitrogen, sulfur and oxygen, or a tricyclic ring consisting of three fused independently partially saturated, fully saturated or fully unsaturated five- or six-membered rings, taken independently, optionally having one to four heteroatoms selected independently from nitrogen, sulfur and oxygen, said partially or fully saturated ring, bicyclic ring or tricyclic ring optionally having one or two oxo groups substituted on carbon or one or two oxo groups substituted on sulfur;
- said Ar, Ar¹ and Ar² moieties are optionally substituted on carbon or nitrogen, on one ring if the moiety is monocyclic, on one or both rings if the moiety is bicyclic, or on one, two or three rings if the moiety is tricyclic, with up to three substituents per moiety, independently selected from R¹⁴, R¹⁵ and R¹⁶ wherein R¹⁴, R¹⁵ and R¹⁶ are independently hydroxy, nitro, halo, carboxy, (C₁-C₇)alkoxy, (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxycarbonyl, (C₁-C₇)alkyl, (C₂-C₇)alkenyl, (C₂-C₇)alkynyl, (C₃-C₇)cycloalkyl, (C₃-C₇)cycloalkyl(C₁-C₆)alkyl, (C₃-C₇)cycloalkyl(C₁-C₆)alkanoyl, formyl, (C₁-C₆)alkanoyl, (C₁-C₆)alkanoyl(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkanoylamino, (C₁-C₆)alkoxycarbonylamino, hydroxysulfonyl, aminocarbonylamino or mono-N-, di-N,N-, di-N,N'- or tri-N,N,N'-(C₁-C₆)alkyl substituted aminocarbonylamino, sulfonamido, (C₁-C₆)alkylsulfonamido, amino, mono-N- or di-N,N-(C₁-C₆)alkylamino, carbamoyl, mono-N- or di-N,N-(C₁-C₆)alkylcarbamoyl, cyano, thiol, (C₁-C₆)alkylthio, (C₁-C₆)alkylsulfinyl, (C₁-C₆)alkylsulfonyl or mono-N- or di-N,N-(C₁-C₆)alkylaminosulfinyl; and
- V is a bond, thio(C₁-C₆)alkylene, (C₁-C₆)alkylenethio, (C₁-C₆)alkyleneoxy, oxy(C₁-C₆)alkylene or (C₁-C₆)alkylene optionally mono- or di-substituted, when V is not a bond, independently with hydroxy or fluoro; and

(iv) a compound of Formula IV



57

Formula IV

prodrugs thereof, and the pharmaceutically acceptable salts of the compounds and the prodrugs wherein:

A is hydrogen or hydroxy;

5 B is propylene, propenylene or propynylene;

Q is propylene, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$, thiazolyl, pyridyl, phenyl or thienyl;

Z is carboxyl, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkoxycarbonyl, tetrazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl or 5-oxo-1,2,4-oxadiazolyl;

K is ethylene or ethynylene;

10 L is a bond or $-\text{CO}-$;

M is $-\text{Ar}$, $-\text{Ar}^1\text{-V-Ar}^2$, $-\text{Ar}^1\text{-S-Ar}^2$ or $-\text{Ar}^1\text{-O-Ar}^2$ wherein

Ar and Ar¹ are either

(1) each independently a fully unsaturated five- to eight-membered ring optionally having one to four heteroatoms selected independently from oxygen, sulfur and nitrogen, or a bicyclic ring consisting of two fused partially saturated, fully saturated or fully unsaturated five- and/or six-membered rings, taken independently, optionally having one to four heteroatoms selected independently from nitrogen, sulfur and oxygen, or a tricyclic ring consisting of three fused partially saturated, fully saturated or fully unsaturated five- and/or six-membered rings, taken independently, optionally having one to four heteroatoms selected independently from nitrogen, sulfur and oxygen, any of said partially saturated or fully saturated rings optionally having one or more oxo groups substituted on carbon, or

15 20

(2) each independently a fully saturated five to eightmembered ring;

Ar² is a partially saturated, fully saturated or fully unsaturated five- to eight-membered ring optionally having one to four heteroatoms selected independently from oxygen, sulfur and nitrogen, or a bicyclic ring consisting of two fused partially saturated, fully saturated or fully unsaturated five- and/or six-membered rings, taken independently, optionally having one to four heteroatoms selected independently from nitrogen, sulfur and oxygen, or a tricyclic ring consisting of three fused partially saturated, fully saturated or fully unsaturated five- and/or sixmembered rings, taken independently, optionally having one to four heteroatoms selected independently from nitrogen, sulfur and oxygen, any of said partially saturated or fully saturated rings optionally having one or more oxo groups substituted on carbon;

25 30

0168519 20299

58
59

- said Ar and Ar¹ moieties, when a fully unsaturated five- to eight-membered ring, a bicyclic ring or a tricyclic ring, and said Ar² moieties are each independently optionally substituted on carbon, on one ring if the moiety is monocyclic, on one or both rings if the moiety is bicyclic, or on one, two or three rings if the moiety is tricyclic, with up to three substituents selected from R¹, R² and R³ wherein R¹, R² and R³ are independently hydroxy, nitro, halo, (C₁-C₇)alkoxy, (C₁-C₄)alkoxy(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxycarbonyl, (C₁-C₇)alkyl, (C₂-C₇)alkenyl, (C₂-C₇)alkynyl, (C₂-C₇)cycloalkyl, (C₂-C₇)cycloalkyl(C₁-C₄)alkyl, (C₂-C₇)cycloalkyl(C₁-C₄)alkanoyl, formyl, (C₁-C₄)alkanoyl, (C₁-C₄)alkanoyl(C₁-C₄)alkyl, aminocarbonylamino or mono-N-, di-N,N-, di-N,N'- or tri-N,N,N'-(C₁-C₄)alkyl substituted aminocarbonylamino, (C₁-C₄)alkanoylamino, (C₁-C₄)alkoxycarbonylamino, sulfonamido, hydroxysulfonyl, (C₁-C₄)alkylsulfonamido, amino, mono-N- or di-N,N-(C₁-C₄)alkylamino, carbamoyl, mono-N- or di-N,N-(C₁-C₄)alkylcarbamoyl, cyano, thiol, (C₁-C₄)alkylthio, (C₁-C₄)alkylsulfinyl, (C₁-C₄)alkylsulfonyl or mono-N- or di-N,N-(C₁-C₄)alkylaminosulfinyl;
- R¹, R² and R³, when containing an alkyl, alkenyl, alkylene or alkenylene moiety, are optionally straight or branched and are optionally mono-, di- or tri-substituted on carbon independently with halo or hydroxy; and
- V is a bond, -CO- or (C₁-C₂)alkylene optionally mono- or di-substituted independently with hydroxy or fluoro.
- A preferred subgroup of Formula I compounds comprises those compounds selected from:
- 7-[(2'-hydroxymethyl-biphenyl-4-ylmethyl)-methanesulfonyl-amino]-heptanoic acid;
- 7-[[4-(3-hydroxymethyl-thiophen-2-yl)-benzyl]-methanesulfonyl-amino]-heptanoic acid;
- 7-[(2'-chloro-biphenyl-4-ylmethyl)-methanesulfonyl-amino]-heptanoic acid;
- 7-[[4-(1-hydroxy-hexyl)-benzyl]-methanesulfonyl-amino]-heptanoic acid;
- 7-[(4-butyl-benzyl)-methanesulfonyl-amino]-heptanoic acid;
- 7-[[5-(1-hydroxy-hexyl)-thiophen-2-ylmethyl]-methanesulfonyl-amino]-heptanoic acid;
- (3-[[4-butyl-benzyl)-methanesulfonyl-amino]-methyl)-phenyl)-acetic acid;
- 7-[[3-(3-chloro-phenyl)-propyl]-methanesulfonyl-amino]-heptanoic acid;
- 7-[[3-(3,5-dichloro-phenyl)-propyl]-methanesulfonyl-amino]-heptanoic acid;

66202 61589109

59
10

5-(3-([3-(3-chloro-phenyl)-propyl]-methanesulfonyl-amino)-propyl)-thiophene-2-carboxylic acid;

7-([2-(3,5-dichloro-phenoxy)-ethyl]-methanesulfonyl-amino)-heptanoic acid;

5-(3-([2-(3,5-dichloro-phenoxy)-ethyl]-methanesulfonyl-amino)-propyl)-

5 thiophene-2-carboxylic acid;

N-[2-(3,5-dichloro-phenoxy)-ethyl]-N-[6-(1H-tetrazol-5-yl)-hexyl]-

methanesulfonamide;

trans-4-([3-(3,5-dichloro-phenyl)-allyl]-methanesulfonyl-amino)-butoxy)-acetic acid;

10 *trans*-N-[3-(3,5-dichloro-phenyl)-allyl]-N-[6-(1H-tetrazol-5-yl)-hexyl]-methanesulfonamide;

trans-5-(3-([3-(3,5-dichloro-phenyl)-allyl]-methanesulfonyl-amino)-propyl)-thiophene-2-carboxylic acid; and

15 *trans*-3-([3-(3,5-dichloro-phenyl)-allyl]-methanesulfonyl-amino)-methyl)-phenyl]-acetic acid; the prodrugs thereof, and the pharmaceutically acceptable salts of the compounds, and the prodrugs.

A preferred subgroup of Formula II compounds comprises those compounds selected from:

20 (3-(((pyridine-3-sulfonyl)-(4-pyrimidin-5-yl-benzyl)-amino)-methyl)-phenyl)-acetic acid;

(3-(((5-phenyl-furan-2-ylmethyl)-(pyridine-3-sulfonyl)-amino)-methyl)-phenyl)-acetic acid;

(3-(((pyridine-3-sulfonyl)-(4-pyrimidin-2-yl-benzyl)-amino)-methyl)-phenyl)-acetic acid;

25 (3-(((pyridine-3-sulfonyl)-(4-thiazol-2-yl-benzyl)-amino)-methyl)-phenyl)-acetic acid;

(3-(((4-pyrazin-2-yl-benzyl)-(pyridine-3-sulfonyl)-amino)-methyl)-phenyl)-acetic acid;

30 (3-(((4-cyclohexyl-benzyl)-(pyridine-3-sulfonyl)-amino)-methyl)-phenoxy)-acetic acid;

(3-(((pyridine-3-sulfonyl)-(4-pyridin-2-yl-benzyl)-amino)-methyl)-phenoxy)-acetic acid;

60168519.12029

60
7

(3-(((pyridine-3-sulfonyl)-(4-pyridin-3-yl-benzyl)-amino)-methyl)-phenoxy)-acetic acid;

(3-(((pyridine-3-sulfonyl)-(4-pyridin-4-yl-benzyl)-amino)-methyl)-phenoxy)-acetic acid;

5 (3-(((pyridine-3-sulfonyl)-(4-thiazol-2-yl-benzyl)-amino)-methyl)-phenoxy)-acetic acid;

(3-(((2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)-(pyridine-3-sulfonyl)-amino)-methyl)-phenyl)-acetic acid;

10 (3-(((benzofuran-2-ylmethyl)-(pyridine-3-sulfonyl)-amino)-methyl)-phenyl)-acetic acid;

(3-(((4-butyl-benzyl)-(pyridine-3-sulfonyl)-amino)-methyl)-phenyl)-acetic acid;

(3-(((benzenesulfonyl)-(4-butyl-benzyl)-amino)-methyl)-phenyl)-acetic acid;

(3-(((4-butyl-benzyl)-(1-methyl-1H-imidazole-4-sulfonyl)-amino)-methyl)-phenyl)-acetic acid;

15 (3-(((4-dimethylamino-benzyl)-(pyridine-3-sulfonyl)-amino)-methyl)-phenyl)-acetic acid;

(3-(((4-dimethylamino-benzyl)-(pyridine-3-sulfonyl)-amino)-methyl)-phenoxy)-acetic acid;

20 (3-(((4-tert-butyl-benzyl)-(pyridine-3-sulfonyl)-amino)-methyl)-phenoxy)-acetic acid;

trans-(3-(((3-(3,5-dichloro-phenyl)-allyl)-(pyridine-3-sulfonyl)-amino)-methyl)-phenyl)-acetic acid; and

25 (3-(((2-(3,5-dichloro-phenoxy)-ethyl)-(pyridine-3-sulfonyl)-amino)-methyl)-phenoxy)-acetic acid; the prodrugs thereof, and the pharmaceutically acceptable salts of the compounds, and the prodrugs.

A preferred subgroup of Formula III compounds comprises those compounds wherein:

30 B is N; R is carboxyl, (C₁-C₆)alkoxycarbonyl or tetrazolyl; Z is ethylenyl; R¹ and R² are each H; and L is CH₂-metaphenylene-CH₂ or n-propylene-X-; the prodrugs thereof, and the pharmaceutically acceptable salts of the compounds, and the prodrugs.

A further preferred subgroup of Formula III compounds comprises those compounds wherein:

60168519 20299

61
27

R⁴ is selected from (C₁-C₆)alkylcarbonyl, optionally mono-, di-, or tri-substituted with hydroxy or fluoro; (C₁-C₃)alkylsulfonyl or (C₂-C₇)cycloalkylsulfonyl; and G-sulfonyl, wherein G is phenyl, imidazolyl, pyridyl, pyrazolyl, or pyrimidyl optionally mono-, di-, or tri-substituted on carbon or nitrogen with chloro, fluoro, methoxy, difluoromethoxy, trifluoromethoxy, trifluoromethyl or methyl; the prodrugs thereof, and the pharmaceutically acceptable salts of the compounds, and the prodrugs.

A preferred subgroup of Formula IV compounds comprises those compounds selected from:

- 5 *trans*-7-(2-(2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-vinyl)-5-oxo-cyclopentyl)-heptanoic acid;
- 10 *trans*-7-(2-(2-(4-chloro-3-trifluoromethyl-phenyl)-vinyl)-5-oxo-cyclopentyl)-heptanoic acid;
- trans*-7-(2-(2-(3,5-dichlorophenyl)-vinyl)-5-oxo-cyclopentyl)-heptanoic acid;
- trans*-7-(2-(2-(3-chlorophenyl)-vinyl)-5-oxo-cyclopentyl)-heptanoic acid;
- 15 *trans*-7-(2-oxo-5-(2-(3-trifluoromethyl-phenyl)-vinyl)-cyclopentyl)-heptanoic acid;
- trans*-7-(2-(2-(4-fluoro-phenyl)-vinyl)-5-oxo-cyclopentyl)-heptanoic acid;
- ethyl *trans*-7-(2-(2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-vinyl)-5-oxocyclopentyl)-heptanoate;
- 20 ethyl *trans*-7-(2-(2-(4-chloro-3-trifluoromethyl-phenyl)-vinyl)-5-oxo-cyclopentyl)-heptanoate;
- ethyl *trans*-7-(2-(2-(3,5-dichlorophenyl)-vinyl)-5-oxo-cyclopentyl)-heptanoate;
- ethyl *trans*-7-(2-(2-(3-chlorophenyl)-vinyl)-5-oxo-cyclopentyl)-heptanoate;
- ethyl *trans*-7-(2-oxo-5-(2-(3-trifluoromethyl-phenyl)-vinyl)-cyclopentyl)-heptanoate;
- 25 ethyl *trans*-7-(2-(2-(4-fluoro-phenyl)-vinyl)-5-oxo-cyclopentyl)-heptanoate;
- trans*-3-(2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-vinyl)-2-(6-(2H-tetrazol-5-yl)-hexyl)-cyclopentanone;
- trans*-3-(2-(4-chloro-3-trifluoromethylphenyl)-vinyl)-2-(6-(2H-tetrazol-5-yl)-hexyl)-cyclopentanone;
- 30 *trans*-3-(2-(3,5-dichloro-phenyl)-vinyl)-2-(6-(2H-tetrazol-5-yl)-hexyl)-cyclopentanone;

60168519 2029

62
7

trans-3-(2-(3-chloro-phenyl)-vinyl)-2-(6-(2H-tetrazol-5-yl)-hexyl)-
cyclopentanone;

trans-3-(2-(3-trifluoromethyl-phenyl)-vinyl)-2-(6-(2H-tetrazol-5-yl)-hexyl)-
cyclopentanone; and

5 *trans*-3-(2-(4-fluoro-phenyl)-vinyl)-2-(6-(2H-tetrazol-5-yl)-hexyl)-
cyclopentanone; the prodrugs thereof, and the pharmaceutically acceptable salts of
the compounds, and the prodrugs.

10 The compounds of Formula I, the prodrugs thereof, and the pharmaceutically
acceptable salts of the compounds and the prodrugs, may be prepared according to
the synthetic methodologies described in International Application Publication No. WO
98/28284.

15 The compounds of Formula II, the prodrugs thereof, and the pharmaceutically
acceptable salts of the compounds and the prodrugs, may be prepared according to
the synthetic methodologies described in International Application Publication No. WO
99/19300.

20 The compounds of Formula III, the prodrugs thereof, and the pharmaceutically
acceptable salts of the compounds and the prodrugs, may be prepared according to
the synthetic methodologies described in European Patent Application Publication No.
EP 0 911 321.

25 The compounds of Formula IV, the prodrugs thereof, and the pharmaceutically
acceptable salts of the compounds and the prodrugs, may be prepared according to
the synthetic methodologies described in International Application Publication No. WO
98/58911.

30 The dosage of the compounds to be administered in accordance with the
methods of the invention will generally be dependent upon a number of factors
including the health of the subject being treated, the extent of treatment desired, the
nature and kind of concurrent therapy, if any, and the frequency of treatment desired.
In general, representative dosages range from about 0.1 mg/kg/day to about 30.0
mg/kg/day. Generally, preferable dosages range from about 1.0 mg/kg/day to about
10.0 mg/kg/day. However, some variability in the general dosage range may be
required depending upon the age and weight of the patient, the intended route of
administration, and the like.

60168519-620299

64

According to the methods of the invention, the compounds are administered preferably in the form of a pharmaceutical composition comprising a pharmaceutically acceptable carrier, vehicle or diluent. Accordingly, a compound of the invention may be administered in any conventional oral, parenteral, or transdermal dosage form.

5 Suitable pharmaceutically-acceptable carriers include inert solid fillers or diluents and sterile aqueous or organic solutions. According to the methods of the invention, a compound of the invention will be present in such pharmaceutical compositions in amounts sufficient to provide the desired dosage amount in the ranges described hereinabove. Thus, for oral administration, the compound can be
10 combined with a suitable solid or liquid carrier, vehicle or diluent to form capsules, tablets, powders, syrups, solutions, suspensions and the like. The pharmaceutical compositions may, if desired, contain additional components such as flavorants, sweeteners, excipients and the like.

15 The tablets, pills, capsules, and the like may also contain a binder such as gum tragacanth, acacia, corn starch or gelatin; excipients such as dicalcium phosphate; a disintegrating agent such as corn starch, potato starch, alginic acid; a lubricant such as magnesium stearate; and a sweetening agent such as sucrose, lactose or saccharin. When a dosage unit form is a capsule, it may contain, in addition to materials of the above type, a liquid carrier such as a fatty oil.

20 Various other materials may be present as coatings or to modify the physical form of the dosage unit. For instance, tablets may be coated with shellac, sugar or both. A syrup or elixir may contain, in addition to the active ingredient, sucrose as a sweetening agent, methyl and propylparabens as preservatives, a dye and a flavoring such as cherry or orange flavor.

25 The pharmaceutical compositions described hereinabove may also be administered parenterally. For parenteral administration the pharmaceutical compositions can be combined with sterile aqueous or organic media to form injectable solutions or suspensions. Solutions or suspensions of these pharmaceutical compositions can be prepared in water suitably mixed with a surfactant such as
30 hydroxypropylcellulose. Dispersions can also be prepared in sesame or peanut oil, ethanol, water, polyol (e.g., glycerol, propylene glycol and liquid polyethylene glycol), suitable mixtures thereof, vegetable oils, N-methyl glucamine, polyvinylpyrrolidone and mixtures thereof in oils as well as aqueous solutions of water-soluble

60168519 20299

64
75

pharmaceutically acceptable salts of the compounds. Under ordinary conditions of storage and use, these preparations contain a preservative to prevent the growth of microorganisms. The injectable solutions prepared in this manner can then be administered intravenously, intraperitoneally, subcutaneously, or intramuscularly, with intramuscular administration being the preferred parenteral route in humans. Solutions prepared for intravenous administration are preferably rendered isotonic prior to usage.

The pharmaceutical forms suitable for injectable use include sterile aqueous solutions or dispersions and sterile powders for the preparation of sterile injectable solutions or dispersions. In all cases, the form must be sterile and must be fluid to the extent that easy syringability exists. It must be stable under the conditions of manufacture and storage and preserved against contamination by microorganisms such as bacteria and fungi.

The pharmaceutical compositions may also be administered transdermally. Suitable formulations for transdermal application include an impotence or erectile dysfunction treating amount of a compound of the invention, or pharmaceutical composition thereof, with a suitable transdermal carrier. Preferred transdermal carriers include absorbable pharmacologically acceptable solvents to promote and assist passage through the skin of the subject being treated. If the composition is to be administered transdermally, various creams, ointments, gels, and slow release systems such as bandages may be employed. Characteristically, transdermal devices comprising the form of a bandage have a backing member, a reservoir containing the compound, optionally with carriers, optionally a rate-controlling barrier to deliver the compound to the skin of the subject being treated at a controlled and predetermined rate over a prolonged period of time and means to secure the device to the skin of the subject being treated. Alternatively, the inner surface of a condom may be lined with a suitable formulation comprising the medicament and the transdermal carrier. If the medicament is to be administered transdermally as a cream, ointment, or gel, the formulation may optionally comprise preservatives such as benzalkonium chloride, chlorhexidine, thiomersal, parabenzolc acid, and other compounds with antimicrobial properties.

Methods of preparing the various pharmaceutical compositions with a desired amount of an active ingredient are known, or will be apparent in light of this disclosure,

60168519-20299

65
16

to one of ordinary skill in the art. See, for example, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA, 18th Edition (1990).

EXPERIMENTAL

- 5 The utility of the compounds of the instant invention in treating impotence or erectile dysfunction may be demonstrated according to the following protocol.

Rabbit Corpus Cavemosum *in vitro* Preparation

- 10 Male New Zealand white rabbits (Harlan Sprague-Dawley, Inc.; Indianapolis, IN) (2.0 - 3.0 kg) are killed by cervical dislocation. The abdominal cavity is opened and the penis excised, starting at the base of the organ at the pelvic bones. The corpus cavemosum tissue is seen as a pair of spongy columns of tissue which lie along the ventral side of the penis and surrounded by a ring of dense connective tissue. A single incision along the length of the connective tissue using a scalpel is made to expose the corpus cavemosum which is then excised using a pair of small bow spring scissors. Two tissues strips approximately 10mm x 2mm x 2mm in size are obtained from each rabbit.

- 20 Tissues strips are mounted longitudinally in 10ml oxygenated organ chambers with braided silk sutures (6/0 gauge) at an initial resting tension of 2g in Krebs bicarbonate buffer maintained at 37°C and gassed with 95%O₂/5%CO₂. The upper ligature of each tissue strip is attached to a 10g capacity force-displacement transducer and changes in isometric force are measured and recorded.

- 25 Tissues are allowed to equilibrate for 1.5 hours. After equilibration, the tissues are depolarised using 120mM bath concentration of KCl for 5 minutes and are then allowed to return to baseline tension by washing with Krebs-solution modified to contain 1µM atropine and 5µM guanethidine (to ensure that no adrenergic or cholinergic component is present) for 30 minutes.

Sodium Nitroprusside-Induced Relaxation of Rabbit Corpus Cavemosum

- 30 Each tissue is contracted using 10µM bath concentration of phenylephrine. When the contractile response reaches a stable plateau (15 minutes), sodium nitroprusside (SNP) is cumulatively added to the organ chamber at half log units to

60168519

20299

66
17

produce concentrations from 0.01 - 100 μ M. The relaxation responses are measured 2 minutes after the addition of each concentration of SNP; maximum relaxation is achieved by this time. After completion of the pre-treatment relaxation response curve, all tissues are washed for 15 minutes, allowing the tissues to return to the baseline tension. Tissues then receive either the test compound or DMSO vehicle (time matched control). Tissues are re-contracted with phenylephrine 15 minutes after the addition of compound or vehicle and a SNP relaxation response curve determined as described above.

In each experiment, compounds are evaluated at 3 sequentially increasing concentrations per tissue. Curve 1 is the pre-treatment curve and is performed in the absence of compound or vehicle. Curves 2, 3, and 4 are carried out either in the presence of increasing concentrations of compound (treated tissues) or vehicle (time matched controls).

15 Analysis of Data for SNP Relaxation Experiments

For each SNP concentration relaxation-response curve, the relaxation responses induced by SNP are expressed as a percentage of the phenylephrine induced contraction. These values are then plotted against log SNP concentration and sigmoidal curves are fitted. For the purpose of curve fitting the minimum relaxation response is constrained to 0 % and the maximum relaxation response is allowed to free fit. The concentration of SNP required to produce 50 % relaxation of the phenylephrine contraction ($EC_{50\text{ PE}}$) is determined.

The $EC_{50\text{ PE}}$ values are expressed as pD_2 (negative log $EC_{50\text{ PE}}$), which are then plotted against the log compound concentration. The relative functional potency of the test compound is determined by interpolating the concentration of compound required to increase the pD_2 to 5.7. The pD_2 value of 5.7 is an arbitrary value chosen to allow the rank order of test compound potencies to be determined; it is equivalent to a reduction of $EC_{50\text{ PE}}$ to 2 μ M.

30 Electrical Field-Stimulated Relaxation of Rabbit Corpus Cavemosum

Rabbit corpus cavemosum strips are prepared as described hereinabove, but are mounted in 5ml silanised organ chambers instead of the 10ml silanised organ

6016519 61589109 66202

67
15

chambers. The tissue strips are mounted between two platinum electrodes placed at the top and bottom of the organ chamber approximately 4 cm apart.

Each tissue is pre-treated with vehicle (DMSO) for 15 minutes before being pre-contracted using 10µM organ chamber concentration of phenylephrine. After the phenylephrine contractile responses reach a stable plateau (15 minutes), the tissues undergo a pre-treatment electrical field stimulated (EFS) induced relaxation curve. This is performed between 40 - 45 volts using sequential frequencies of 2, 4, 8 and 16 Hz delivered as 10 second trains of 2 millisecond pulse width. The tissues are allowed to return to base line pre-contractile tension between each frequency (2 minutes) and the size of the relaxation response recorded. To reduce variability, tissues which do not induce a relaxation response between 30 and 90% of the phenylephrine contraction at 8Hz during the pre-treatment EFS are discarded.

After completion of the pre-treatment EFS response curve, all tissues are washed for 15 minutes, allowing the tissues to return to the baseline tension. Tissues then receive either the test compound or DMSO vehicle (time matched control). Tissues are re-contracted with phenylephrine 15 minutes after the addition of compound or vehicle and an EFS-induced relaxation response curve is determined as described hereinabove.

In each experiment, the test compound is evaluated at 3 sequentially increasing concentrations per tissue. Curve 1 is the pre-treatment curve and is performed in the presence of vehicle. Curves 2, 3, and 4 are carried out either in the presence of increasing concentrations of compound (treated tissues) or vehicle.

Analysis of Data for EFS Experiments

The magnitude of the relaxation response to EFS is determined for each frequency and expressed as a % of the phenylephrine contraction. EFS-induced relaxation responses in the presence of the test compound are compared with the pre-treatment response. Time-matched controls (vehicle only) are monitored to show that no non-test compound related changes in EFS responses are occurring during the course of the experiments.

Materials

60168519-20299

68
68

Krebs bicarbonate buffer: NaCl 118.0mM; NaHCO₃ 25.0mM; KCl 4.7mM; KH₂PO₄ 1.2mM; MgSO₄·7H₂O 1.2mM; Glucose 11mM; CaCl₂ 1.5mM. Krebs solution is aerated with (95%O₂/5%CO₂) throughout the day.

KCl: 3.6M dissolved in distilled water.

- 5 Phenylephrine hydrochloride (Sigma, P-6126): 10mM dissolved in distilled water.

Atropine sulphate salt (Sigma, A-0257): 1mM dissolved in distilled water.

Guanethidine monosulphate (Sigma, G-8520): 5mM dissolved in distilled water.

- 10 Sodium nitroprusside dihydrate (Sigma, S-0501): 100mM stock is dissolved in distilled water which is then serially diluted to 10mM, 1mM, 100μM and 10μM stocks. Solutions are stored on ice.

Prostaglandin receptor agonists: stock solutions are prepared in 100% DMSO at 1000-fold the final bath concentration (10μl added to a 10ml of Krebs buffer).

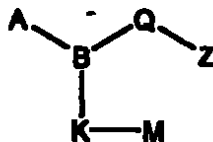
60168519 20299

69
FD

CLAIMS

1. A method of treating impotence or erectile dysfunction which comprises administering to a patient in need of such treatment an impotence or erectile dysfunction treating amount of a compound selected from the group consisting of:

(i) a compound of Formula I



(I)

prodrugs thereof, and the pharmaceutically acceptable salts of said compounds and said prodrugs, wherein

B is N;

A is (C₁-C₆)alkylsulfonyl, (C₃-C₇)cycloalkylsulfonyl, (C₃-C₇)cycloalkyl(C₁-C₆)alkylsulfonyl, said A moieties optionally mono-, di- or tri- substituted on carbon independently with hydroxy, (C₁-C₄)alkyl or halo;

Q is

-(C₂-C₆)alkylene-W-(C₁-C₂)alkylene-,

-(C₃-C₆)alkylene-, said -(C₃-C₆)alkylene- optionally substituted with up to four substituents independently selected from fluoro or (C₁-C₄)alkyl,

-X-(C₁-C₆)alkylene-,

-(C₁-C₆)alkylene-X-,

-(C₁-C₂)alkylene-X-(C₁-C₂)alkylene-,

-(C₂-C₆)alkylene-W-X-(C₁-C₂)alkylene-,

-(C₃-C₆)alkylene-X-W-(C₁-C₂)alkylene-,

-(C₂-C₆)alkylene-W-X-W-(C₁-C₂)alkylene-, wherein the two occurrences of W are independent of each other,

-(C₁-C₆)alkylene-ethynylene-(C₁-C₆)alkylene-,

-(C₁-C₆)alkylene-ethynylene-(C₃-C₆)alkylene-X-(C₁-C₆)alkylene-,

70
H

-(C₁-C₄)alkylene-ethynylene-(C₁-C₂)alkylene-X-W-(C₁-C₂)alkylene-,
-(C₁-C₄)alkylene-ethynylene-(C₁-C₄)alkylene-, or
-(C₁-C₄)alkylene-ethynylene-X-(C₁-C₂)alkylene;

W is oxy, thio, sulfinio, sulfonyl, aminosulfonyl-, -mono-N-(C₁-
5 C₄)alkyleneaminosulfonyl-, sulfonylamino, N-(C₁-C₄)alkylenesulfonylamino,
carboxamido, N-(C₁-C₄)alkylenecarboxamido, carboxamidooxy, N-(C₁-
C₄)alkylenecarboxamidooxy, carbamoyl, -mono-N-(C₁-C₄)alkylenecarbamoyl,
carbamoyloxy, or -mono-N-(C₁-C₄)alkylenecarbamoyloxy, wherein said W alkyl
groups are optionally substituted on carbon with one to three fluorines;

10 X is a five- or six-membered aromatic ring optionally having one or two
heteroatoms selected independently from oxygen, nitrogen, and sulfur; said ring
optionally mono-, or di-substituted independently with halo, (C₁-C₂)alkyl,
trifluoromethyl, trifluoromethyloxy, difluoromethyloxy, hydroxyl, (C₁-C₂)alkoxy, or
carbamoyl;

15 Z is carboxyl, (C₁-C₄)alkoxycarbonyl, tetrazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 5-oxo-1,2,4-
oxadiazolyl, (C₁-C₄)alkylsulfonylcarbamoyl or phenylsulfonylcarbamoyl;

K is a bond, (C₁-C₂)alkylene, thio(C₁-C₄)alkylene or oxy(C₁-C₄)alkylene, said
(C₁-C₄)alkylene optionally mono-unsaturated and wherein K is optionally mono-, di- or
tri-substituted independently with fluoro, methyl or chloro;

20 M is -Ar, -Ar¹-V-Ar², -Ar¹-S-Ar² or -Ar¹-O-Ar² wherein Ar, Ar¹ and Ar² are each
independently a partially saturated, fully saturated or fully unsaturated five- to eight-
membered ring optionally having one to four heteroatoms selected independently
from oxygen, sulfur and nitrogen, or, a bicyclic ring consisting of two fused partially
saturated, fully saturated or fully unsaturated five- or six-membered rings, taken
25 independently, optionally having one to four heteroatoms selected independently from
nitrogen, sulfur and oxygen;

said Ar, Ar¹ and Ar² moieties optionally substituted, on one ring if the moiety is
monocyclic, or one or both rings if the moiety is bicyclic, on carbon with up to three
substituents independently selected from R¹, R² and R³ wherein R¹, R² and R³ are
30 hydroxy, nitro, halo, (C₁-C₄)alkoxy, (C₁-C₄)alkoxy(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxycarbonyl,
(C₁-C₇)alkyl, (C₂-C₇)cycloalkyl, (C₂-C₇)cycloalkyl(C₁-C₄)alkyl, (C₂-C₇)cycloalkyl(C₁-
C₄)alkanoyl, formyl, (C₁-C₄)alkanoyl, (C₁-C₄)alkanoyl(C₁-C₄)alkyl, (C₁-
C₄)alkanoylamino, (C₁-C₄)alkoxycarbonylamino, sulfonamido, (C₁-C₄)alkylsulfonamido,

60168519-20299

7/72

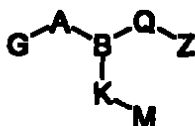
amino, mono-N- or di-N,N-(C₁-C₄)alkylamino, carbamoyl, mono-N- or di-N,N-(C₁-C₄)alkylcarbamoyl, cyano, thiol, (C₁-C₄)alkylthio, (C₁-C₄)alkylsulfinyl, (C₁-C₄)alkylsulfonyl or mono-N- or di-N,N-(C₁-C₄)alkylaminosulfinyl;

R¹, R² and R³ are optionally mono-, di- or tri-substituted on carbon
5 independently with halo or hydroxy; and

V is a bond or (C₁-C₃)alkylene optionally mono- or di-substituted independently with hydroxy or fluoro;

(II) a compound of Formula II

10



(II)

prodrugs thereof, and the pharmaceutically acceptable salts of said compounds and said prodrugs, wherein

15

A is SO₂ or CO;

G is Ar, Ar¹-V-Ar², Ar-(C₁-C₄)alkylene, Ar-CONH-(C₁-C₄)alkylene, R¹R²-amino, oxy(C₁-C₄)alkylene, amino substituted with Ar, or amino substituted with Ar(C₁-C₄)alkylene and R¹¹, wherein R¹¹ is H or (C₁-C₄)alkyl, R¹ and R² may be taken separately and are independently selected from H and (C₁-C₄)alkyl, or R¹ and R² are
20 taken together with the nitrogen atom of the amino group to form a five- or six-membered azacycloalkyl, said azacycloalkyl optionally containing an oxygen atom and optionally mono-, di- or tri-substituted independently with up to two oxo, hydroxy, (C₁-C₄)alkyl, fluoro or chloro;

B is N or CH;

25

Q is

-(C₂-C₆)alkylene-W-(C₁-C₂)alkylene-, said alkynes each optionally substituted
- with up to four substituents independently selected from fluoro or (C₁-C₄)alkyl,

-(C₄-C₆)alkylene-, said alkylene optionally substituted with up to four substituents independently selected from fluoro or (C₁-C₄)alkyl,

66202 61589109

72
77

-X-(C₁-C₆)alkylene-, said alkylene optionally substituted with up to four substituents independently selected from fluoro or (C₁-C₆)alkyl,

-(C₁-C₆)alkylene-X-, said alkylene optionally substituted with up to four substituents independently selected from fluoro or (C₁-C₆)alkyl,

5 -(C₁-C₆)alkylene-X-(C₁-C₆)alkylene-, said alkylenes each optionally substituted with up to four substituents independently selected from fluoro or (C₁-C₆)alkyl,

-(C₁-C₆)alkylene-W-X-(C₁-C₆)alkylene-, said alkylenes each optionally substituted with up to four substituents each independently selected from fluoro or (C₁-C₆)alkyl,

10 -(C₁-C₆)alkylene-X-W-(C₁-C₆)alkylene-, said alkylenes each optionally substituted with up to four substituents each independently selected from fluoro or (C₁-C₆)alkyl,

-(C₁-C₆)alkylene-W-X-W-(C₁-C₆)alkylene-, wherein the two occurrences of W are independent of each other, said alkylenes each optionally substituted with up to four substituents each independently selected from fluoro or (C₁-C₆)alkyl,

15 -(C₁-C₆)alkylene-ethenylene-(C₁-C₆)alkylene-, said alkylenes and said ethenylene each optionally substituted with up to four substituents each independently selected from fluoro or (C₁-C₆)alkyl,

-(C₁-C₆)alkylene-ethenylene-(C₁-C₆)alkylene-X-(C₁-C₆)alkylene-, said alkylenes and said ethenylene each optionally substituted with up to four substituents each independently selected from fluoro or (C₁-C₆)alkyl,

-(C₁-C₆)alkylene-ethenylene-(C₁-C₆)alkylene-X-W-(C₁-C₆)alkylene-, said alkylenes and said ethenylene each optionally substituted with up to four substituents each independently selected from fluoro or (C₁-C₆)alkyl,

25 -(C₁-C₆)alkylene-ethynylene-(C₁-C₆)alkylene-, said alkylenes and said ethynylene each optionally substituted with up to four substituents each independently selected from fluoro or (C₁-C₆)alkyl, or

-(C₁-C₆)alkylene-ethynylene-X-(C₁-C₆)alkylene-, said alkylenes and said ethynylene each optionally substituted with up to four substituents each independently selected from fluoro or (C₁-C₆)alkyl;

30 Z is carboxyl, (C₁-C₆)alkoxycarbonyl, tetrazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 5-oxo-1,2,4-oxadiazolyl, 5-oxo-1,2,4-thiadiazolyl, (C₁-C₆)alkylsulfonylcarbamoyl or phenylsulfonylcarbamoyl;

60168519 20299

73
74

5 K is a bond, (C₁-C₆)alkylene, thio(C₁-C₆)alkylene, (C₁-C₆)alkylenethio(C₁-C₆)alkylene, (C₁-C₆)alkyleneoxy(C₁-C₆)alkylene or oxy(C₁-C₆)alkylene, said (C₁-C₆)alkylene optionally mono-unsaturated and wherein, when K is not a bond, K is optionally mono-, di- or tri-substituted independently with chloro, fluoro, hydroxy or methyl;

M is -Ar³, -Ar⁴-V¹-Ar⁵, -Ar⁴-S-Ar⁵, -Ar⁴-SO-Ar⁵, -Ar⁴-SO₂-Ar⁵ or -Ar⁴-O-Ar⁵;

10 Ar is a partially saturated or fully unsaturated five- to eight-membered ring optionally having one to four heteroatoms selected independently from oxygen, sulfur and nitrogen, or a bicyclic ring consisting of two fused independently partially saturated, fully saturated or fully unsaturated five- or six-membered rings, taken independently, optionally having one to four heteroatoms selected independently from nitrogen, sulfur and oxygen, or a tricyclic ring consisting of three fused independently partially saturated, fully saturated or fully unsaturated five- or six-membered rings, taken independently, optionally having one to four heteroatoms, selected
15 independently from nitrogen, sulfur and oxygen, said partially or fully saturated ring, bicyclic ring or tricyclic ring optionally having one or two oxo groups substituted on carbon or one or two oxo groups substituted on sulfur, or Ar is a fully saturated five- to seven-membered ring having one or two heteroatoms selected independently from oxygen, sulfur and nitrogen;

20 Ar¹ and Ar² are each independently a partially saturated, fully saturated or fully unsaturated five- to eight-membered ring optionally having one to four heteroatoms selected independently from oxygen, sulfur and nitrogen, or a bicyclic ring consisting of two fused independently partially saturated, fully saturated or fully unsaturated five- or six-membered rings, taken independently, optionally having one to four heteroatoms selected independently from nitrogen, sulfur and oxygen, or a tricyclic
25 ring consisting of three fused independently partially saturated, fully saturated or fully unsaturated five- or six-membered rings, optionally having one to four heteroatoms selected independently from nitrogen, sulfur and oxygen, said partially or fully saturated ring, bicyclic ring or tricyclic ring optionally having one or two oxo groups substituted on carbon or one or two oxo groups substituted on sulfur;

30 said Ar, Ar¹ and Ar² moieties are optionally substituted on carbon or nitrogen, on one ring if the moiety is monocyclic, on one or both rings if the moiety is bicyclic, or on one, two or three rings if the moiety is tricyclic, with up to three substituents per

60168519 20299

24
25

- moiety independently selected from R^3 , R^4 and R^5 wherein R^3 , R^4 and R^5 are independently hydroxy, nitro, halo, carboxy, (C_1-C_7) alkoxy, (C_1-C_4) alkoxy (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkoxycarbonyl, (C_1-C_7) alkyl, (C_2-C_7) alkenyl, (C_2-C_7) alkynyl, (C_3-C_7) cycloalkyl, (C_3-C_7) cycloalkyl (C_1-C_4) alkyl, (C_3-C_7) cycloalkyl (C_1-C_4) alkanoyl, formyl, (C_1-C_4) alkanoyl, (C_1-C_4) alkanoyl (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkanoylamino, (C_1-C_4) alkoxycarbonylamino, hydroxysulfonyl, aminocarbonylamino or mono-N-, di-N,N-, di-N,N'- or tri-N,N,N'-(C_1-C_4)alkyl substituted aminocarbonylamino, sulfonamido, (C_1-C_4) alkylsulfonamido, amino, mono-N- or di-N,N-(C_1-C_4)alkylamino, carbamoyl, mono-N- or di-N,N-(C_1-C_4)alkylcarbamoyl, cyano, thiol, (C_1-C_4) alkylthio, (C_1-C_4) alkylsulfinyl, (C_1-C_4) alkylsulfonyl or mono-N- or di-N,N-(C_1-C_4)alkylaminosulfinyl;

- Ar^3 , Ar^4 and Ar^5 are each independently a partially saturated, fully saturated or fully unsaturated five- to eight-membered ring optionally having one to four heteroatoms selected independently from oxygen, sulfur and nitrogen, or a bicyclic ring consisting of two fused independently partially saturated, fully saturated or fully unsaturated five- or six-membered rings, taken independently, optionally having one to four heteroatoms selected independently from nitrogen, sulfur and oxygen, or a tricyclic ring consisting of three fused independently partially saturated, fully saturated or fully unsaturated five- or six-membered rings, optionally having one to four heteroatoms selected independently from nitrogen, sulfur and oxygen, said partially or fully saturated ring, bicyclic ring or tricyclic ring optionally having one or two oxo groups substituted on carbon or one or two oxo groups substituted on sulfur;

- said Ar^3 , Ar^4 and Ar^5 moieties are optionally substituted on carbon or nitrogen, on one ring if the moiety is monocyclic, on one or both rings if the moiety is bicyclic, or on one, two or three rings if the moiety is tricyclic, with up to three substituents per moiety independently selected from R^6 , R^7 and R^8 wherein R^6 , R^7 and R^8 are independently hydroxy, nitro, halo, carboxy, (C_1-C_7) alkoxy, (C_1-C_4) alkoxy (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkoxycarbonyl, (C_1-C_7) alkyl, (C_2-C_7) alkenyl, (C_2-C_7) alkynyl, (C_3-C_7) cycloalkyl, (C_3-C_7) cycloalkyl (C_1-C_4) alkyl, (C_3-C_7) cycloalkyl (C_1-C_4) alkanoyl, formyl, (C_1-C_4) alkanoyl, (C_1-C_4) alkanoyl (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkanoylamino, (C_1-C_4) alkoxycarbonylamino, hydroxysulfonyl, aminocarbonylamino or mono-N-, di-N,N-, di-N,N'- or tri-N,N,N'-(C_1-C_4)alkyl substituted aminocarbonylamino, sulfonamido, (C_1-C_4) alkylsulfonamido, amino, mono-N- or di-N,N-(C_1-C_4)alkylamino, carbamoyl, mono-N- or di-N,N-(C_1-C_4)alkylcarbamoyl, cyano, thiol, (C_1-C_4) alkylthio, (C_1-C_4) alkylsulfinyl, (C_1-C_4) alkylsulfonyl or mono-N- or di-N,N-(C_1-C_4)alkylaminosulfinyl;

501 8519 20299

75
76

C₁-C₆alkylcarbamoyl, cyano, thiol, (C₁-C₆)alkylthio, (C₁-C₆)alkylsulfinyl, (C₁-C₆)alkylsulfonyl or mono-N- or di-N,N-(C₁-C₆)alkylaminosulfinyl;

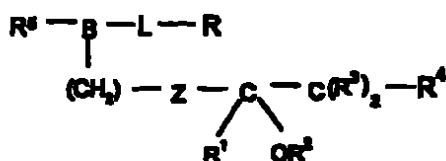
W is oxy, thio, sulfinio, sulfonyl, aminosulfonyl, -mono-N-(C₁-C₆)alkyleneaminosulfonyl-, sulfonylamino, N-(C₁-C₆)alkylenesulfonylamino, carboxamido, N-(C₁-C₆)alkylenecarboxamido, carboxamidooxy, N-(C₁-C₆)alkylenecarboxamidooxy, carbamoyl, -mono-N-(C₁-C₆)alkylenecarbamoyl, carbamoyloxy, or -mono-N-(C₁-C₆)alkylenecarbamoyloxy, wherein said W alkyl groups are optionally substituted on carbon with one to three fluorines;

X is a five- or six-membered aromatic ring optionally having one or two heterostoms selected independently from oxygen, nitrogen, and sulfur; said ring optionally mono-, di- or tri-substituted independently with halo, (C₁-C₆)alkyl, trifluoromethyl, trifluoromethyloxy, difluoromethyloxy, hydroxyl, (C₁-C₆)alkoxy, or carbamoyl;

R¹, R², R³, R⁴, R¹¹, R¹², R¹³ and R¹⁴, when containing an alkyl, alkylene, alkenylene or alkynylene moiety, are optionally mono-, di- or tri-substituted on carbon independently with halo or hydroxy; and

V and V' are each independently a bond, thio(C₁-C₆)alkylene, (C₁-C₆)alkylenethio, (C₁-C₆)alkylenoxy, oxy(C₁-C₆)alkylene or (C₁-C₆)alkylene optionally mono- or di-substituted independently with hydroxy or fluoro;

(iii) a compound of Formula III



(III)

prodrugs thereof, and the pharmaceutically acceptable salts of said compounds and said prodrugs, wherein

B is N or C(Q'), where Q' is H or (C₁-C₆)alkyl;

60168519 20299

L is n-propylenyl-X- or CH₂-metaphenylene-CH₂, wherein X is furanyl, thienyl, thiazolyl or tetrahydrofuranyl, said CH₂-metaphenylene-CH₂ or X being optionally mono-, di- or tri-substituted on aromatic carbon independently with one to three chloro, fluoro, methoxy, difluoromethoxy, trifluoromethoxy, trifluoromethyl or methyl;

5 R is carboxyl, (C₁-C₆)alkoxycarbonyl, tetrazolyl, 5-oxo-1,2,4-thiadiazolyl; 5-oxo-1,2,4-oxadiazolyl, (C₁-C₆)alkylsulfonylcarbamoyl or phenylsulfonylcarbamoyl;

R¹ is H, methyl, ethyl or propyl;

R² is H or (C₂ - C₆) alkanyl;

R³ is independently H, fluoro or methyl;

10 R⁴ is H, (C₁ - C₇) alkyl, or R⁴ and R¹ are taken together to form a 5-8 membered carbocyclic ring, said alkyl being optionally monounsaturated and optionally mono-, di- or tri-substituted independently with one to three fluoro, chloro, methoxy, difluoromethoxy, trifluoromethoxy, trifluoromethyl or methyl;

15 R⁵ is (C₁-C₆)alkylsulfonyl, (C₂-C₇)cycloalkylsulfonyl, (C₂-C₇)cycloalkyl(C₁-C₆)alkylsulfonyl, (C₁-C₆)alkylcarbonyl, (C₂-C₇)cycloalkylcarbonyl, (C₂-C₇)cycloalkyl(C₁-C₆)alkylcarbonyl, G-sulfonyl or G-carbonyl, said (C₁-C₆)alkylsulfonyl, (C₂-C₇)cycloalkylsulfonyl, (C₂-C₇)cycloalkyl(C₁-C₆)alkylsulfonyl, (C₁-C₆)alkylcarbonyl, (C₂-C₇)cycloalkylcarbonyl, (C₂-C₇)cycloalkyl(C₁-C₆)alkylcarbonyl optionally mono-, di- or tri- substituted on carbon independently with hydroxy, fluoro, chloro, methoxy, difluoromethoxy, trifluoromethoxy, trifluoromethyl or methyl;

20

Z is methylene, ethylene, propylene or ethenylene;

G is Ar, Ar¹-V-Ar², Ar-(C₁-C₆)alkylene, Ar-CONH-(C₁-C₆)alkylene, R¹²R¹³-amino, oxy(C₁-C₆)alkylene, amino substituted with Ar, or amino substituted with Ar(C₁-C₆)alkylene and R¹¹, wherein R¹¹ is H or (C₁-C₆)alkyl, R¹² and R¹³ may be taken
25 separately and are independently selected from H and (C₁-C₆)alkyl, or R¹² and R¹³ are taken together with the nitrogen atom to which they are attached to form a five- or six-membered azacycloalkyl, said azacycloalkyl optionally containing an oxygen atom and optionally substituted with up to two oxo, hydroxy, (C₁-C₆)alkyl, fluoro or chloro;

— Ar is a partially saturated or fully unsaturated five- to eight-membered ring
30 optionally having one to four heteroatoms selected independently from oxygen, sulfur and nitrogen, or a bicyclic ring consisting of two fused independently partially saturated, fully saturated or fully unsaturated five- or six-membered rings, taken independently, optionally having one to four heteroatoms selected independently from

77
8

nitrogen, sulfur and oxygen, or a tricyclic ring consisting of three fused independently partially saturated, fully saturated or fully unsaturated five- or six-membered rings, optionally having one to four heteroatoms selected independently from nitrogen, sulfur and oxygen, said partially or fully saturated ring, bicyclic ring or tricyclic ring optionally having one or two oxo groups substituted on carbon or one or two oxo groups substituted on sulfur; or Ar is a fully saturated five- to seven-membered ring having one or two heteroatoms selected independently from oxygen, sulfur and nitrogen;

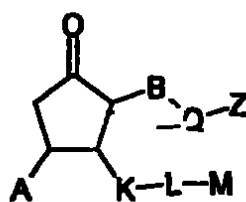
Ar¹ and Ar² are each independently a partially saturated, fully saturated or fully unsaturated five- to eight-membered ring optionally having one to four heteroatoms selected independently from oxygen, sulfur and nitrogen, or a bicyclic ring consisting of two fused independently partially saturated, fully saturated or fully unsaturated five- or six-membered rings, taken independently, optionally having one to four heteroatoms selected independently from nitrogen, sulfur and oxygen, or a tricyclic ring consisting of three fused independently partially saturated, fully saturated or fully unsaturated five- or six-membered rings, taken independently, optionally having one to four heteroatoms selected independently from nitrogen, sulfur and oxygen, said partially or fully saturated ring, bicyclic ring or tricyclic ring optionally having one or two oxo groups substituted on carbon or one or two oxo groups substituted on sulfur;

said Ar, Ar¹ and Ar² moieties are optionally substituted on carbon or nitrogen, on one ring if the moiety is monocyclic, on one or both rings if the moiety is bicyclic, or on one, two or three rings if the moiety is tricyclic, with up to three substituents per moiety, independently selected from R⁴, R¹⁶ and R¹⁸ wherein R⁴, R¹⁶ and R¹⁸ are independently hydroxy, nitro, halo, carboxy, (C₁-C₇)alkoxy, (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxycarbonyl, (C₁-C₇)alkyl, (C₂-C₇)alkenyl, (C₂-C₇)alkynyl, (C₃-C₇)cycloalkyl, (C₃-C₇)cycloalkyl(C₁-C₆)alkyl, (C₃-C₇)cycloalkyl(C₁-C₆)alkanoyl, formyl, (C₁-C₆)alkanoyl, (C₁-C₆)alkanoyl(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkanoylamino, (C₁-C₆)alkoxycarbonylamino, hydroxysulfonyl, aminocarbonylamino or mono-N-, di-N,N-, di-N,N'- or tri-N,N,N'-(C₁-C₆)alkyl substituted aminocarbonylamino, sulfonamido, (C₁-C₆)alkylsulfonamido, amino, mono-N- or di-N,N-(C₁-C₆)alkylamino, carbamoyl, mono-N- or di-N,N-(C₁-C₆)alkylcarbamoyl, cyano, thiol, (C₁-C₆)alkylthio, (C₁-C₆)alkylsulfinyl, (C₁-C₆)alkylsulfonyl or mono-N- or di-N,N-(C₁-C₆)alkylaminosulfinyl; and

66202-6T58T09

V is a bond, thio(C₁-C₄)alkylene, (C₁-C₄)alkylenethio, (C₁-C₄)alkyleneoxy, oxy(C₁-C₄)alkylene or (C₁-C₄)alkylene optionally mono- or di-substituted, when V is not a bond, independently with hydroxy or fluoro; and

5 (iv) a compound of Formula IV



(IV)

prodrugs thereof, and the pharmaceutically acceptable salts of said compounds and
10 said prodrugs wherein

A is hydrogen or hydroxy;

B is propylene, propenylene or propynylene;

Q is propylene, -CH₂OCH₂-, thiazolyl, pyridyl, phenyl or thienyl;

Z is carboxyl, (C₁-C₄)alkoxycarbonyl, tetrazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl or 5-oxo-

15 1,2,4-oxadiazolyl;

K is ethylene or ethenylene;

L is a bond or -CO-;

M is -Ar, -Ar¹-V-Ar², -Ar¹-S-Ar² or -Ar¹-O-Ar² wherein

Ar and Ar¹ are either

20 (1) each independently a fully unsaturated five- to eight-membered ring optionally having one to four heteroatoms selected independently from oxygen, sulfur and nitrogen, or a bicyclic ring consisting of two fused partially saturated, fully saturated or fully unsaturated five- and/or six-membered rings, taken independently, optionally having one to four heteroatoms selected independently from nitrogen, sulfur
25 and oxygen, or a tricyclic ring consisting of three fused partially saturated, fully saturated or fully unsaturated five- and/or six-membered rings, taken independently, optionally having one to four heteroatoms selected independently from nitrogen, sulfur and oxygen, any of said partially saturated or fully saturated rings optionally having one or more oxo groups substituted on carbon, or

79
D

(2) each independently a fully saturated five to eight-membered ring;

Ar² is a partially saturated, fully saturated or fully unsaturated five- to eight-membered ring optionally having one to four heteroatoms selected independently from oxygen, sulfur and nitrogen, or a bicyclic ring consisting of two fused partially saturated, fully saturated or fully unsaturated five- and/or six-membered rings, taken independently, optionally having one to four heteroatoms selected independently from nitrogen, sulfur and oxygen, or a tricyclic ring consisting of three fused partially saturated, fully saturated or fully unsaturated five- and/or six-membered rings, taken independently, optionally having one to four heteroatoms selected independently from nitrogen, sulfur and oxygen, any of said partially saturated or fully saturated rings optionally having one or more oxo groups substituted on carbon;

said Ar and Ar¹ moieties, when a fully unsaturated five- to eight-membered ring, a bicyclic ring or a tricyclic ring, and said Ar² moieties are each independently optionally substituted on carbon, on one ring if the moiety is monocyclic, on one or both rings if the moiety is bicyclic, or on one, two or three rings if the moiety is tricyclic, with up to three substituents selected from R¹, R² and R³ wherein R¹, R² and R³ are independently hydroxy, nitro, halo, (C₁-C₇)alkoxy, (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxycarbonyl, (C₁-C₇)alkyl, (C₂-C₇)alkenyl, (C₂-C₇)alkynyl, (C₂-C₇)cycloalkyl, (C₂-C₇)cycloalkyl(C₁-C₆)alkyl, (C₂-C₇)cycloalkyl(C₁-C₆)alkanoyl, formyl, (C₁-C₆)alkanoyl, (C₁-C₆)alkanoyl(C₁-C₆)alkyl, aminocarbonylamino or mono-N-, di-N,N-, di-N,N'- or tri-N,N,N'-(C₁-C₆)alkyl substituted aminocarbonylamino, (C₁-C₆)alkanoylamino, (C₁-C₆)alkoxycarbonylamino, sulfonamido, hydroxysulfonyl, (C₁-C₆)alkylsulfonamido, amino, mono-N- or di-N,N-(C₁-C₆)alkylamino, carbamoyl, mono-N- or di-N,N-(C₁-C₆)alkylcarbamoyl, cyano, thiol, (C₁-C₆)alkylthio, (C₁-C₆)alkylsulfinyl, (C₁-C₆)alkylsulfonyl or mono-N- or di-N,N-(C₁-C₆)alkylaminosulfinyl;

R¹, R² and R³, when containing an alkyl, alkenyl, alkylene or alkenylene moiety, are optionally straight or branched and are optionally mono-, di- or tri-substituted on carbon independently with halo or hydroxy; and

V is a bond, -CO- or (C₁-C₂)alkylene optionally mono- or di-substituted independently with hydroxy or fluoro.

662026158109

/8

2. A method of claim 1 which comprises administering a compound of Formula I, a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound, or said prodrug.

5 3. A method of claim 2 wherein said compound of Formula I is selected from:

7-[(2'-hydroxymethyl-biphenyl-4-ylmethyl)-methanesulfonyl-amino]-heptanoic acid;

7-[(4-(3-hydroxymethyl-thiophen-2-yl)-benzyl)-methanesulfonyl-amino]-heptanoic acid;

10 7-[(2'-chloro-biphenyl-4-ylmethyl)-methanesulfonyl-amino]-heptanoic acid;

7-[(4-(1-hydroxy-hexyl)-benzyl)-methanesulfonyl-amino]-heptanoic acid;

7-[(4-butyl-benzyl)-methanesulfonyl-amino]-heptanoic acid;

7-[(5-(1-hydroxy-hexyl)-thiophen-2-ylmethyl)-methanesulfonyl-amino]-heptanoic acid;

15 (3-([(4-butyl-benzyl)-methanesulfonyl-amino]-methyl)-phenyl)-acetic acid;

7-[(3-(3-chloro-phenyl)-propyl)-methanesulfonyl-amino]-heptanoic acid;

7-[(3-(3,5-dichloro-phenyl)-propyl)-methanesulfonyl-amino]-heptanoic acid;

5-(3-[(3-(3-chloro-phenyl)-propyl)-methanesulfonyl-amino]-propyl)-thiophene-2-carboxylic acid;

20 7-[(2-(3,5-dichloro-phenoxy)-ethyl)-methanesulfonyl-amino]-heptanoic acid;

5-(3-[(2-(3,5-dichloro-phenoxy)-ethyl)-methanesulfonyl-amino]-propyl)-thiophene-2-carboxylic acid;

N-[2-(3,5-dichloro-phenoxy)-ethyl]-N-[8-(1H-tetrazol-5-yl)-hexyl]-methanesulfonamide;

25 *trans*-(4-[(3-(3,5-dichloro-phenyl)-allyl)-methanesulfonyl-amino]-butoxy)-acetic acid;

trans-N-[3-(3,5-dichloro-phenyl)-allyl]-N-[8-(1H-tetrazol-5-yl)-hexyl]-methanesulfonamide;

trans-5-(3-[(3-(3,5-dichloro-phenyl)-allyl)-methanesulfonyl-amino]-propyl)-thiophene-2-carboxylic acid; and

30 *trans*-3-([(3-(3,5-dichloro-phenyl)-allyl)-methanesulfonyl-amino]-methyl)-phenyl)-acetic acid;

60168519 20299

81

prodrugs thereof, and the pharmaceutically acceptable salts of said compounds and said prodrugs.

4. A method of claim 1 which comprises administering a compound of Formula II, a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound, or said prodrug.

5. A method of claim 4 wherein said compound of Formula II is selected from:

- 10 (3-(((pyridine-3-sulfonyl)-(4-pyrimidin-5-yl-benzyloxy)-amino)-methyl)-phenyl)-acetic acid;
- (3-(((5-phenyl-furan-2-ylmethyl)-(pyridine-3-sulfonyl)-amino)-methyl)-phenyl)-acetic acid;
- (3-(((pyridine-3-sulfonyl)-(4-pyrimidin-2-yl-benzyloxy)-amino)-methyl)-phenyl)-acetic acid;
- 15 (3-(((pyridine-3-sulfonyl)-(4-thiazol-2-yl-benzyloxy)-amino)-methyl)-phenyl)-acetic acid;
- (3-(((4-pyrazin-2-yl-benzyloxy)-(pyridine-3-sulfonyl)-amino)-methyl)-phenyl)-acetic acid;
- (3-(((4-cyclohexyl-benzyloxy)-(pyridine-3-sulfonyl)-amino)-methyl)-phenoxy)-acetic acid;
- 20 (3-(((pyridine-3-sulfonyl)-(4-pyridin-2-yl-benzyloxy)-amino)-methyl)-phenoxy)-acetic acid;
- (3-(((pyridine-3-sulfonyl)-(4-pyridin-3-yl-benzyloxy)-amino)-methyl)-phenoxy)-acetic acid;
- 25 (3-(((pyridine-3-sulfonyl)-(4-pyridin-4-yl-benzyloxy)-amino)-methyl)-phenoxy)-acetic acid;
- (3-(((pyridine-3-sulfonyl)-(4-thiazol-2-yl-benzyloxy)-amino)-methyl)-phenoxy)-acetic acid;
- (3-(((2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)-(pyridine-3-sulfonyl)-amino)-methyl)-phenyl)-acetic acid;
- 30 (3-(((benzofuran-2-ylmethyl)-(pyridine-3-sulfonyl)-amino)-methyl)-phenyl)-acetic acid;
- (3-(((4-butyl-benzyloxy)-(pyridine-3-sulfonyl)-amino)-methyl)-phenyl)-acetic acid;

60168519 20299

2/2

(3-(((benzenesulfonyl-(4-butyl-benzyl)-amino)-methyl)-phenyl)-acetic acid;
(3-(((4-butyl-benzyl)-(1-methyl-1H-imidazole-4-sulfonyl)-amino)-methyl)-
phenyl)-acetic acid;

(3-(((4-dimethylamino-benzyl)-(pyridine-3-sulfonyl)-amino)-methyl)-phenyl)-
5 acetic acid;

(3-(((4-dimethylamino-benzyl)-(pyridine-3-sulfonyl)-amino)-methyl)-phenoxy)-
acetic acid;

(3-(((4-tert-butyl-benzyl)-(pyridine-3-sulfonyl)-amino)-methyl)-phenoxy)-acetic
acid;

10 *trans*-(3-(((3-(3,5-dichloro-phenyl)-allyl)-(pyridine-3-sulfonyl)-amino)-methyl)-
phenyl)-acetic acid; and

(3-(((2-(3,5-dichloro-phenoxy)-ethyl)-(pyridine-3-sulfonyl)-amino)-methyl)-
phenoxy)-acetic acid;

15 prodrugs thereof, and the pharmaceutically acceptable salts of said
compounds, and said prodrugs.

6. A method of claim 1 which comprises administering a compound of Formula III, a
prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound, or said
prodrug.

20 7. A method of claim 6 which comprises administering a compound of Formula III
wherein B is N; R is carboxyl, (C₁-C₆)alkoxycarbonyl or tetrazolyl; Z is ethylenyl; R¹
and R² are each H; and L is CH₂-metaphenylenes-CH₂ or n-propylene-X-; a prodrug
thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound, or said prodrug.

25 8. A method of claim 7 which comprises administering a compound of Formula III
wherein R³ is selected from (C₁-C₆)alkylcarbonyl, optionally mono-, di-, or tri-
substituted with hydroxy or fluoro; (C₁-C₆)alkylsulfonyl or (C₃-C₇)cycloalkylsulfonyl;
and G-sulfonyl, wherein G is phenyl, imidazolyl, pyridyl, pyrazolyl, or pyrimidyl
30 optionally mono-, di-, or tri-substituted on carbon or nitrogen with chloro, fluoro,
methoxy, difluoromethoxy, trifluoromethoxy, trifluoromethyl or methyl; a prodrug
thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound, or said prodrug.

60168519 202009

33
48

9. A method of claim 1 which comprises administering a compound of Formula IV, a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound, or said prodrug.

5 10. A method of claim 9 wherein said compound of Formula IV is selected from:

trans-7-(2-(2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-vinyl)-5-oxo-cyclopentyl)-heptanoic acid;

trans-7-(2-(2-(4-chloro-3-trifluoromethyl-phenyl)-vinyl)-5-oxo-cyclopentyl)-heptanoic acid;

10 *trans*-7-(2-(2-(3,5-dichlorophenyl)-vinyl)-5-oxo-cyclopentyl)-heptanoic acid;

trans-7-(2-(2-(3-chlorophenyl)-vinyl)-5-oxo-cyclopentyl)-heptanoic acid;

trans-7-(2-oxo-5-(2-(3-trifluoromethyl-phenyl)-vinyl)-cyclopentyl)-heptanoic acid;

trans-7-(2-(2-(4-fluoro-phenyl)-vinyl)-5-oxo-cyclopentyl)-heptanoic acid;

15 ethyl *trans*-7-(2-(2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-vinyl)-5-oxocyclopentyl)-heptanoate;

ethyl *trans*-7-(2-(2-(4-chloro-3-trifluoromethyl-phenyl)-vinyl)-5-oxo-cyclopentyl)-heptanoate;

ethyl *trans*-7-(2-(2-(3,5-dichlorophenyl)-vinyl)-5-oxo-cyclopentyl)-heptanoate;

20 ethyl *trans*-7-(2-(2-(3-chlorophenyl)-vinyl)-5-oxo-cyclopentyl)-heptanoate;

ethyl *trans*-7-(2-oxo-5-(2-(3-trifluoromethyl-phenyl)-vinyl)-cyclopentyl)-heptanoate;

ethyl *trans*-7-(2-(2-(4-fluoro-phenyl)-vinyl)-5-oxo-cyclopentyl)-heptanoate;

trans-3-(2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-vinyl)-2-(6-(2H-tetrazol-5-yl)-hexyl)-

25 cyclopentanone;

trans-3-(2-(4-chloro-3-trifluoromethylphenyl)-vinyl)-2-(6-(2H-tetrazol-5-yl)-hexyl)-cyclopentanone;

trans-3-(2-(3,5-dichloro-phenyl)-vinyl)-2-(6-(2H-tetrazol-5-yl)-hexyl)-cyclopentanone;

30 *trans*-3-(2-(3-chloro-phenyl)-vinyl)-2-(6-(2H-tetrazol-5-yl)-hexyl)-cyclopentanone;

trans-3-(2-(3-trifluoromethyl-phenyl)-vinyl)-2-(6-(2H-tetrazol-5-yl)-hexyl)-cyclopentanone; and

60168519 120299

34
✓
26

trans-3-(2-(4-fluoro-phenyl)-vinyl)-2-(6-(2H-tetrazol-5-yl)-hexyl)-
cyclopentanone;

prodrugs thereof, and the pharmaceutically acceptable salts of said compounds,
and said prodrugs.

5

11. A method of claim 1 wherein said administration is oral.

12. A method of claim 1 wherein said administration is transdermal.

60168519 20299

85
88

ABSTRACT

The present invention relates to methods of treating impotence or erectile dysfunction which comprise administering to a patient in need of such treatment an impotence or erectile dysfunction treating amount of a prostaglandin receptor agonist.

60168519 • 120299

USO DE AGONISTAS DE PROSTAGLANDINAS PARA TRATAR LADISFUNCION ERECTIL O LA IMPOTENCIAANTECEDENTES DE LA INVENCION

La presente invención proporciona métodos para tratar la impotencia o la disfunción eréctil en pacientes masculinos humanos.

La impotencia puede definirse literalmente como la carencia de poder, en el macho, para copular, y puede implicar una incapacidad para lograr la erección del pene y/o la eyaculación. Más específicamente la impotencia o la disfunción eréctil puede definirse como una incapacidad para obtener o mantener una erección adecuada para las relaciones sexuales. Se reivindica que afecta a entre un dos y un siete por ciento de la población masculina humana, aumentando con la edad hasta los cincuenta años, y a entre un dieciocho y un setenta y cinco por ciento de entre cincuenta y cinco y ochenta años de edad. Sólo en los Estados Unidos, por ejemplo, se ha estimado que existen hasta diez millones de hombres impotentes, sufriendo la mayoría problemas de origen orgánico, más que psicogénico.

Los primeros informes de ensayos clínicos bien controlados en el hombre fueron pocos y la eficiencia de los agentes administrados oralmente fue baja. Aunque se mostraron muchos agentes diferentes para inducir la erección del pene, sólo fueron efectivos después de la

87
8

inyección directa en el pene, por ejemplo intrauretralmente o intracavernosamente (i.c.), y no se aprobaron para la disfunción eréctil. Otro tratamiento médico se basó en la inyección i.c. de sustancias vasoactivas, y se reivindicaron resultados satisfactorios con fenoxibenzamida, fentolamina, papaverina y prostaglandina E₁ bien solos o bien en combinación; sin embargo dolor, priapismo y fibrosis del pene iban asociados con la inyección i.c. de algunos de estos agentes. Ciertos métodos alternativos de la terapia de prostaglandinas en el tratamiento de la impotencia y/o la disfunción eréctil comprenden el uso de ciertos agonistas selectivos de los receptores de la prostaglandina E₂ y/o E₄, por ejemplo, aquellos agonistas descritos en la Publicación de Solicitud Internacional N° WO 9902164. También demostraron ser activos los abridores de canales de potasio (KCO) y el péptido intestinal vasoactivo (VIP) cuando se administran i.c., pero temas de costes y de estabilidad limitan el desarrollo de este último. Una alternativa de la vía i.c. fue el uso de parches de trinitrato de glicerilo (GTN) aplicados al pene. Este método fue efectivo, pero produjo efectos secundarios no deseables, tanto en el paciente como en su pareja. Se ha usado una variedad de prótesis de pene para ayudar a lograr una erección. Mientras que la tasa de éxito a corto plazo es buena, los problemas con sepsis e

28
40

isquemia, especialmente en hombres diabéticos, hacen de este tipo de tratamiento una opción final, más que una terapia de primera línea.

Más recientemente, se ha comprobado que el uso de ciertos fármacos alternativos tales como los inhibidores de la PDE₅, por ejemplo, el sildenafil, en el tratamiento de la disfunción eréctil, es muy beneficioso, y sigue siendo elevado el interés en el desarrollo de agentes terapéuticos adicionales.

La presente invención proporciona métodos de tratar la impotencia o la disfunción eréctil que comprenden la administración a un paciente que necesite de tal tratamiento, de una cantidad para tratar la impotencia o la disfunción eréctil de un agonista de receptores de prostaglandinas, mostrado y descrito con más detalle a continuación en el presente documento.

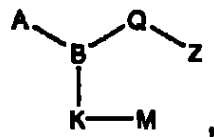
SUMARIO DE LA INVENCION

La invención proporciona métodos para tratar la impotencia o la disfunción eréctil que comprenden la administración a un paciente que necesite tal tratamiento de una cantidad para tratar la impotencia o la disfunción eréctil de un compuesto seleccionado del grupo constituido por:

(i) un compuesto de Fórmula I

~~8~~

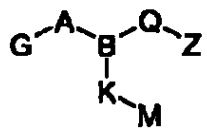
4



5

Fórmula I

(ii) un compuesto de fórmula II

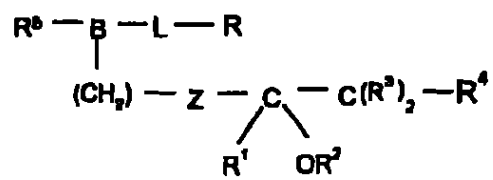


10

Fórmula II

15

(iii) un compuesto de Fórmula III



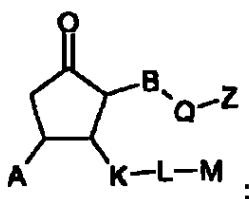
20

Fórmula III ; y

25

90
~~92~~

(iv) un compuesto de Fórmula IV



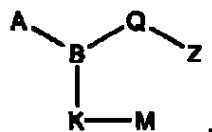
Fórmula IV

siendo las definiciones de los diversos sustituyentes de los compuestos de las Fórmulas I, II, III y IV como se define a continuación en el presente documento.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

La invención proporciona métodos para tratar la impotencia o la disfunción eréctil, que comprenden administrar a un paciente que necesite tal tratamiento, una cantidad para tratar la impotencia o la disfunción eréctil de un compuesto seleccionado del grupo constituido por:

(i) un compuesto de Fórmula I



Fórmula I

profármacos del mismo, y las sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos y profármacos, en la que:

B es N;

A es alquil(C₁-C₆)sulfonilo, cicloalquil(C₃-C₇)sulfonilo, cicloalquil(C₃-C₇)alquil(C₁-C₆)sulfonilo, estando dichos restos A opcionalmente mono-, di- o tri-sustituídos en carbono, independientemente con hidroxilo, alquilo (C₁-C₆) o halo;

Q es.

-alquilenos-(C₂-C₆)-W-alquilenos-(C₁-C₃),

-alquilenos-(C₃-C₈), estando dicho -alquilenos-(C₃-C₈)-opcionalmente sustituido con hasta cuatro sustituyentes independientemente seleccionados de fluoro o alquilo(C₁-C₄),

-X-alquilenos-(C₁-C₃)-,

-alquilenos-(C₁-C₃)-X-,

-alquilenos-(C₁-C₃)-X-alquilenos-(C₁-C₃)-,

-alquilenos-(C₂-C₄)-W-X-alquilenos-(C₀-C₃)-,

-alquilenos-(C₀-C₄)-X-W-alquilenos-(C₁-C₃)-,

-alquilenos-(C₂-C₃)-W-X-W-alquilenos-(C₁-C₃)-, en el que las dos presencias de W son independientes entre sí,

-alquilenos-(C₁-C₄)-etenilenos-alquilenos-(C₁-C₄)-,

-alquilenos-(C₁-C₄)-etenilenos-alquilenos-(C₀-C₂)-X-alquilenos-(C₀-C₃)-,

-alquilenos-(C₁-C₄)-etenilenos-alquilenos-(C₀-C₂)-X-W-

alquilenos-(C₁-C₃)-,

92

9

-alquilenos(C_1-C_4)-etinilenos-alquilenos(C_1-C_4)-, o

-alquilenos(C_1-C_4)-etinilenos-X-alquilenos(C_0-C_3)-;

W es oxi, tío, sulfinilo, sulfonilo, aminosulfonilo-,
-mono-N-alquilenos(C_1-C_4)aminosulfonilo-, sulfonilamino, N-
5 alquilenos(C_1-C_4)sulfonilamino, carboxamido, N-alquilenos(C_1-C_4)carboxamido, carboxamidooxi, N-alquilenos(C_1-C_4)carboxamidooxi, carbamoilo, -mono-N-alquilenos(C_1-C_4)carbamoiilo, carbamoilo, o -mono-N-alquilenos(C_1-C_4)carbamoiilo, estando dichos grupos alquilo de W
10 opcionalmente sustituidos en carbono con uno a tres átomos de flúor;

X es un anillo aromático de cinco o seis átomos que
tiene opcionalmente uno o dos heteroátomos
independientemente seleccionados de oxígeno, nitrógeno y
15 azufre; dicho anillo opcionalmente mono o di-sustituido
independientemente con halo, alquilo(C_1-C_3),
trifluorometilo, trifluorometiloxi, difluorometiloxi,
hidroxilo, alcoxi(C_1-C_4) o carbamoilo;

Z es carboxilo, alcoxi(C_1-C_6)carbonilo, tetrazolilo,
20 1,2,4-oxadiazolilo, 5-oxo-1,2,4-oxadiazolilo, alquil(C_1-C_4)sulfonilcarbamoilo o fenilsulfonilcarbamoilo;

K es un enlace, alquilenos(C_1-C_6), tioalquilenos(C_1-C_4) u
oxialquilenos(C_1-C_4) estando dicho alquilenos(C_1-C_6)
opcionalmente monoinsaturado y estando K opcionalmente
25 mono-, di- o tri- sustituido independientemente con fluoro,

93
4

metilo o cloro;

M es -Ar, -Ar¹-V-Ar², -Ar¹-S-Ar² o -Ar¹-O-Ar², en los que Ar, Ar¹ y Ar² son cada uno independientemente un anillo de cinco a ocho átomos parcialmente saturado, totalmente saturado o totalmente insaturado que opcionalmente tiene uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, o un anillo bicíclico constituido por dos anillos condensados de cinco o seis átomos parcialmente saturados, totalmente saturados o totalmente insaturados, tomados independientemente, que opcionalmente tienen uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, azufre y oxígeno;

estando dichos restos Ar, Ar¹ y Ar² opcionalmente sustituidos, en un anillo si el resto es monocíclico, o en uno o en ambos anillos si el resto es bicíclico, en carbono, con hasta tres sustituyentes independientemente seleccionados de R¹, R² y R³ siendo R¹, R² y R³ hidroxí, nitro, halo, alcoxi(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₄)alquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄)carbonilo, alquilo(C₁-C₇), cicloalquilo(C₃-C₇), cicloalquil(C₃-C₇)alquilo(C₁-C₄), cicloalquil(C₃-C₇)alcanoílo(C₁-C₄), formilo, alcanoílo(C₁-C₄), alcanoil(C₁-C₆)alquilo(C₁-C₆), alcanoil(C₁-C₄)amino, alcoxi(C₁-C₄)carbonilamino, sulfonamido, alquil(C₁-C₄)sulfonamido, amino, mono-N- o di-N,N-alquil(C₁-C₄)amino, carbamoílo,

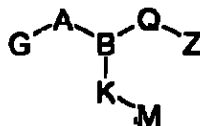
94
47

mono-N- o di-N,N-alquil(C₁-C₄)carbamoílo, ciano, tiol, alquil(C₁-C₆)tío, alquil(C₁-C₆)sulfinilo, alquil(C₁-C₄)sulfonilo o mono-N- o di-N,N-alquil(C₁-C₄)aminosulfinilo;

R¹, R² y R³ están opcionalmente mono- di- o tri-sustituidos en carbono, independientemente con halo o hidroxí; y

V es un enlace o alquílino(C₁-C₃) opcionalmente mono- o disustituido independientemente con hidroxí o fluoro;

(ii) un compuesto de Fórmula II



Fórmula II

profármacos del mismo, y las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos y los profármacos, en las que:

A es SO₂ o CO;

G es Ar, -Ar¹-V-Ar², Ar-alquílino(C₁-C₆), Ar-CONH-alquílino(C₁-C₆), R¹R²-amino, oxialquílino(C₁-C₆), amino sustituido con Ar, o amino sustituido con Ar-alquílino(C₁-C₄), y R¹¹, siendo R¹¹ H o alquilo(C₁-C₈), R¹ y R² pueden tomarse separadamente y se seleccionan independientemente de H y alquilo(C₁-C₈), o R¹ y R² se toman junto con el átomo de nitrógeno del grupo amino para formar un azacicloalquilo

95
76

de cinco o seis miembros, conteniendo opcionalmente dicho azaciccloalquilo un átomo de oxígeno y opcionalmente mono-, di- o tri-sustituido independientemente con hasta dos oxo, hidroxí, alquilo(C₁-C₄), fluoro o cloro;

5 B es N o CH;

 Q es

10 -alquileno(C₂-C₆)-W-alquileno(C₁-C₃)-, estando dichos alquilenos opcionalmente sustituidos cada uno con hasta cuatro sustituyentes independientemente seleccionados de fluoro o alquilo(C₁-C₄),

 -alquileno(C₄-C₈)-, dicho alquileno opcionalmente sustituido con hasta cuatro sustituyentes independientemente seleccionados de fluoro o alquilo(C₁-C₄),

15 -X-alquileno(C₁-C₃)-, estando dicho alquileno opcionalmente sustituido con hasta cuatro sustituyentes independientemente seleccionados de fluoro o alquilo(C₁-C₄),

 -alquileno(C₁-C₃)-X-, estando dicho alquileno opcionalmente sustituido con hasta cuatro sustituyentes independientemente seleccionados de fluoro o alquilo(C₁-C₄),

20 -alquileno(C₁-C₃)-X-alquileno(C₁-C₃)-, estando dichos alquilenos opcionalmente sustituidos cada uno con hasta cuatro sustituyentes independientemente seleccionados de fluoro o alquilo(C₁-C₄),

25 -alquileno(C₂-C₄)-W-X-alquileno(C₀-C₃)-, estando dichos alquilenos opcionalmente sustituidos cada uno con hasta

96
17

cuatro sustituyentes independientemente seleccionados de
fluoro o alquilo(C₁-C₄),

-alquilenos(C₀-C₄)-X-W-alquilenos(C₁-C₃)-, estando dichos
alquilenos opcionalmente sustituidos cada uno con hasta
5 cuatro sustituyentes independientemente seleccionados de
fluoro o alquilo(C₁-C₄),

-alquilenos(C₂-C₃)-W-X-W-alquilenos(C₁-C₃)-, en el que las
dos presencias de W son independientes entre sí, estando
dichos alquilenos opcionalmente sustituidos cada uno con
10 hasta cuatro sustituyentes independientemente seleccionados
de fluoro o alquilo(C₁-C₄),

-alquilenos(C₁-C₄)-etenileno-alquilenos(C₁-C₄)-, estando
dichos alquilenos y dicho etenileno opcionalmente
sustituidos cada uno con hasta cuatro sustituyentes
independientemente seleccionados de fluoro o alquilo(C₁-C₄),
15

-alquilenos(C₁-C₄)-etenileno-alquilenos(C₀-C₂)-X-
alquilenos(C₀-C₃)-, estando dichos alquilenos y dicho
etenileno opcionalmente sustituidos cada uno con hasta
cuatro sustituyentes independientemente seleccionados de
20 fluoro o alquilo(C₁-C₄),

-alquilenos(C₁-C₄)-etenileno-alquilenos(C₀-C₂)-X-W-
alquilenos(C₁-C₃)-, estando dichos alquilenos y dicho
etenileno opcionalmente sustituidos cada uno con hasta
cuatro sustituyentes independientemente seleccionados de
25 fluoro o alquilo(C₁-C₄),

-alquilenos (C_1-C_4)-etinilenos-alquilenos (C_1-C_4)-, estando dichos alquilenos y dicho etinileno opcionalmente sustituidos cada uno con hasta cuatro sustituyentes independientemente seleccionados de fluoro o alquilo (C_1-C_4),

5 o

-alquilenos (C_1-C_4)-etinilenos-X-alquilenos (C_0-C_3)-, estando dichos alquilenos y dicho etinileno opcionalmente sustituidos cada uno con hasta cuatro sustituyentes independientemente seleccionados de fluoro o alquilo (C_1-C_4),

10 Z es carboxilo, alcoxi (C_1-C_6) carbonilo, tetrazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 5-oxo-1,2,4-oxadiazolilo, 5-oxo-1,2,4-tiadiazolilo, alquil (C_1-C_4) sulfonilcarbamoilo o fenilsulfonilcarbamoilo;

15 K es un enlace, alquilenos (C_1-C_9), tioalquilenos (C_1-C_4), alquilenos (C_1-C_4) tioalquilenos (C_1-C_4), alquilenos (C_1-C_4) oxialquilenos (C_1-C_4) u oxialquilenos (C_1-C_4), estando dicho alquilenos (C_1-C_9) opcionalmente mono-insaturado y estando K, cuando K no es un enlace, opcionalmente mono-, di- o tri-sustituido independientemente con cloro, fluoro, hidroxí o

20 metilo;

M es $-Ar^3$, $-Ar^4-V^1-Ar^3$, $-Ar^4-S-Ar^3$, $-Ar^4-SO-Ar^3$, $-Ar^4-SO_2-Ar^3$ o $-Ar^4-O-Ar^3$;

25 Ar es un anillo de cinco a ocho átomos parcialmente saturado o totalmente insaturado que tiene opcionalmente de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente

98
10/21

de oxígeno, azufre y nitrógeno, o un anillo bicíclico
constituido por dos anillos condensados independientemente
de cinco o seis átomos, parcialmente saturados, totalmente
saturados o totalmente insaturados, tomados
independientemente, que tienen opcionalmente de uno a
cuatro heteroátomos seleccionados independientemente de
nitrógeno, azufre y oxígeno, o un anillo tricíclico
constituido por tres anillos condensados,
independientemente de cinco o seis átomos, parcialmente
saturados, totalmente saturados o totalmente insaturados,
tomados independientemente, que tienen opcionalmente de uno
a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente de
nitrógeno, azufre y oxígeno, teniendo opcionalmente dicho
anillo parcial o totalmente saturado, anillo bicíclico o
anillo tricíclico, uno o dos grupos oxo sustituidos en
carbono o uno o dos grupos oxo sustituidos en azufre; o Ar
es un anillo de cinco a siete átomos totalmente saturado
que tiene uno o dos heteroátomos seleccionados
independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno;

Ar¹ y Ar² son cada uno independientemente un anillo de
cinco a ocho átomos parcialmente saturado, totalmente
saturado o totalmente insaturado que tiene opcionalmente de
uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente
de oxígeno, azufre y nitrógeno, o un anillo bicíclico
constituido por dos anillos condensados independientemente

99.
107

de cinco átomos o seis átomos, parcialmente saturados, totalmente saturados o totalmente insaturados, tomados independientemente, que tienen opcionalmente de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, azufre y oxígeno, o un anillo tricíclico constituido por tres anillos condensados, independientemente de cinco o seis átomos, parcialmente saturados, totalmente saturados o totalmente insaturados, que tienen opcionalmente de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, azufre y oxígeno, teniendo opcionalmente dicho anillo parcial o totalmente saturado, anillo bicíclico o anillo tricíclico, uno o dos grupos oxo sustituidos en carbono o uno o dos grupos oxo sustituidos en azufre;

dichos restos Ar, Ar¹ y Ar² están opcionalmente sustituidos en carbono o en nitrógeno, en un anillo si el resto es monocíclico, en uno o en ambos anillos si el resto es bicíclico, o en uno, dos o tres anillos si el resto es tricíclico, con hasta tres sustituyentes por resto independientemente seleccionados de R³, R⁴ y R⁵, siendo R³, R⁴ y R⁵ independientemente hidroxí, nitro, halo, carboxi, alcoxi (C₁-C₇), alcoxi (C₁-C₄) alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄) carbonilo, alquilo (C₁-C₇), alqueno (C₂-C₇), alquino (C₂-C₇), cicloalquilo (C₃-C₇), cicloalquil (C₃-C₇) alquilo (C₁-C₄), cicloalquil (C₃-C₇) alcanoílo (C₁-C₄), formilo, alcanoílo (C₁-C₄),

100
202

alcanoil (C₁-C₆) alquilo (C₁-C₆), alcanoil (C₁-C₄) amino,
alcoxi (C₁-C₄) carbonilamino, hidroxisulfonilo,
aminocarbonilamino, o aminocarbonilamino mono-N-, di-N,N-,
di-N,N'-, o tri-N,N,N'-alquilo (C₁-C₄) sustituido,
5 sulfonamido, alquil (C₁-C₄) sulfonamido, amino, mono-N- o di-
N,N-alquil (C₁-C₄) amino, carbamoflo, mono-N- o di-N,N-
alquil (C₁-C₄) carbamoflo, ciano, tiol, alquil (C₁-C₄) tfo,
alquil (C₁-C₆) sulfonilo, alquil (C₁-C₄) sulfinilo o mono-N- o
di-N,N-alquil (C₁-C₄) aminosulfinilo;

10 Ar³, Ar⁴ y Ar⁵ son cada uno independientemente un
anillo de cinco a ocho átomos parcialmente saturado,
totalmente saturado o totalmente insaturado que tiene
opcionalmente de uno a cuatro heteroátomos seleccionados
independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, o un
15 anillo bicíclico constituido por dos anillos condensados,
independientemente de cinco o seis átomos parcialmente
saturados, totalmente saturados o totalmente insaturados,
tomados independientemente, que tienen opcionalmente de uno
a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente de
20 nitrógeno, azufre y oxígeno, o un anillo tricíclico
constituido por tres anillos condensados,
independientemente de cinco o seis átomos, parcialmente
saturados, totalmente saturados o totalmente insaturados,
que tienen opcionalmente de uno a cuatro heteroátomos
25 seleccionados independientemente de nitrógeno, azufre y

101
101

oxígeno, teniendo opcionalmente dicho anillo parcial o totalmente saturado, anillo bicíclico o anillo tricíclico, uno o dos grupos oxo sustituidos en carbono o uno o dos grupos oxo sustituidos en azufre;

5 dichos restos Ar^3 , Ar^4 y Ar^5 están opcionalmente sustituidos en carbono o en nitrógeno, en un anillo si el resto es monocíclico, en uno o en ambos anillos si el resto es bicíclico, o en uno, dos o tres anillos si el resto es tricíclico, con hasta tres sustituyentes por resto, independientemente seleccionados de R^{31} , R^{41} y R^{51} , siendo R^{31} , R^{41} y R^{51} independientemente hidroxilo, nitro, halo, carboxi, alcoxilo (C_1-C_7), alcoxilo (C_1-C_4) alquilo (C_1-C_4), alcoxilo (C_1-C_4) carbonilo, alquilo (C_1-C_7), alqueno (C_2-C_7), alquino (C_2-C_7), cicloalquilo (C_3-C_7), cicloalquil (C_3-C_7) alquilo (C_1-C_4), cicloalquil (C_3-C_7) alcanoilo (C_1-C_4), formilo, alcanoilo (C_1-C_6), alcanoilo (C_1-C_6) alquilo (C_1-C_6), alcanoilo (C_1-C_4) amino, alcoxilo (C_1-C_4) carbonilamino, hidroxisulfonilo, aminocarbonilamino, o aminocarbonilamino mono-N-, di-N,N-, di-N,N'-, o tri-N,N,N'-alquilo (C_1-C_4) sustituido, sulfonamido, alquil (C_1-C_4) sulfonamido, amino, mono-N- o di-N,N-alquil (C_1-C_4) amino, carbamoilo, mono-N- o di-N,N-alquil (C_1-C_4) carbamoilo, ciano, tiol, alquil (C_1-C_6) tio, alquil (C_1-C_6) sulfinilo, alquil (C_1-C_4) sulfonilo o mono-N- o di-N,N-alquil (C_1-C_4) aminosulfinilo;

25 W es oxo, tio, sulfino, sulfonilo, aminosulfonilo-,

-mono-N-alquileo(C₁-C₄)aminosulfonilo-, sulfonilamino, N-alquileo(C₁-C₄)sulfonilamino, carboxamido, N-alquileo(C₁-C₄)carboxamido, carboxamidooxi, N-alquileo(C₁-C₄)carboxamidooxi, carbamoilo, -mono-N-alquileo(C₁-C₄)carbamoilo, carbamoiloxi, o -mono-N-alquileo(C₁-C₄)carbamoiloxi, estando dichos grupos alquilo de W opcionalmente sustituidos en carbono con uno a tres átomos de flúor;

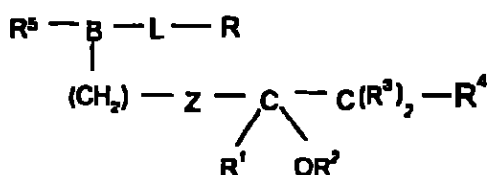
X es un anillo aromático de cinco o seis átomos que tiene opcionalmente uno o dos heteroátomos independientemente seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre; estando dicho anillo opcionalmente mono-, di- o tri-sustituido independientemente con halo, alquilo(C₁-C₃), trifluorometilo, trifluorometiloxi, difluorometiloxi, hidroxilo, alcoxi(C₁-C₄) o carbamoilo;

R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R¹¹, R³¹, R⁴¹ y R⁵¹, cuando contienen un resto alquilo, alquileo, alquilenilo o alquinileno, están opcionalmente mono-, di- o tri-sustituidos en carbono independientemente con halo o hidroxilo; y

V y V¹ son cada uno independientemente un enlace, tioalquileo(C₁-C₄), alquileo(C₁-C₄)tío, alquileo(C₁-C₄)oxi, oxialquileo(C₁-C₄) o alquileo(C₁-C₃) opcionalmente mono- o di-sustituido independientemente con hidroxilo o fluoro;

(iii) un compuesto de Fórmula III

103
104



Fórmula III

profármacos del mismo, y las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos y los profármacos, en las que:

B es N o C(Q¹), en el que Q¹ es H o alquilo (C₁-C₃);

L es n-propilenil-X- o CH₂-metafenileno-CH₂, siendo X furanilo, tienilo, tiazolilo o tetrahidrofuranilo, estando dicho CH₂-metafenileno-CH₂ o X opcionalmente mono-, di- o tri-sustituido en carbono aromático independientemente con uno a tres cloro, fluoro, metoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluorometilo o metilo;

R es carboxilo, alcoxi (C₁-C₆) carbonilo, tetrazolilo, 5-oxo-1,2,4-tiadiazolilo; 5-oxo-1,2,4-oxadiazolilo, alquil (C₁-C₄) sulfonilcarbamoilo o fenilsulfonilcarbamoilo;

R¹ es H, metilo, etilo o propilo;

R² es H o alcanóilo (C₁-C₃);

R³ es independientemente H, fluoro o metilo;

R⁴ es H, alquilo (C₁-C₇), o R⁴ y R¹ se toman juntos para formar un anillo carbocíclico de 5-9 átomos, estando dicho alquilo opcionalmente monoinsaturado y opcionalmente mono-, di- o tri-sustituido independientemente con uno a tres

fluoro, cloro, metoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluorometilo o metilo.

5 R^5 es alquil (C_1-C_6) sulfonilo, cicloalquil (C_3-C_7) sulfonilo, cicloalquil (C_3-C_7) alquil (C_1-C_6) sulfonilo, alquil (C_1-C_6) carbonilo, cicloalquil (C_3-C_7) carbonilo, cicloalquil (C_3-C_7) alquil (C_1-C_6) carbonilo, G-sulfonilo o G-carbonilo, estando dicho alquil (C_1-C_6) sulfonilo, cicloalquil (C_3-C_7) sulfonilo, cicloalquil (C_3-C_7) alquil (C_1-C_6) sulfonilo, alquil (C_1-C_6) carbonilo, cicloalquil (C_3-C_7) carbonilo, cicloalquil (C_3-C_7) alquil (C_1-C_6) carbonilo
10 opcionalmente mono-, di- o tri- sustituido en carbono independientemente con hidroxí, fluoro, cloro, metoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluorometilo o metilo;

 Z es metileno, etileno, propileno o etenileno;

15 G es Ar, Ar^1-V-Ar^2 , Ar-alquilenos (C_1-C_6), Ar-CONH-alquilenos (C_1-C_6), $R^{12}R^{13}$ -amino, oxialquilenos (C_1-C_6), amino sustituido con Ar, o amino sustituido con Ar-alquilenos (C_1-C_4) y R^{11} , siendo R^{11} H o alquilo (C_1-C_8), R^{12} y R^{13} pueden tomarse separadamente y se seleccionan independientemente
20 de H y alquilo (C_1-C_8), o R^{12} y R^{13} se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, para formar un azacicicloalquilo de cinco o seis átomos, conteniendo dicho azacicicloalquilo opcionalmente un átomo de oxígeno y estando
25 opcionalmente sustituido con hasta dos oxo, hidroxí, alquilo (C_1-C_4), fluoro o cloro;

105
107

Ar es un anillo de cinco a ocho átomos parcialmente saturado o totalmente insaturado que tiene opcionalmente de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, o un anillo bicíclico constituido por dos anillos condensados, independientemente de cinco o seis átomos, parcialmente saturados, totalmente saturados o totalmente insaturados, tomados independientemente, que tienen opcionalmente de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, azufre y oxígeno, o un anillo tricíclico constituido por tres anillos condensados, independientemente de cinco o seis átomos, parcialmente saturados, totalmente saturados o totalmente insaturados, que tienen opcionalmente de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, azufre y oxígeno, teniendo opcionalmente dicho anillo parcial o totalmente saturado, anillo bicíclico o anillo tricíclico, uno o dos grupos oxo sustituidos en carbono o uno o dos grupos oxo sustituidos en azufre; o Ar es un anillo de cinco a siete átomos totalmente saturado que tiene uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno;

Ar¹ y Ar² son cada uno independientemente un anillo de cinco a ocho átomos parcialmente saturado, totalmente saturado o totalmente insaturado que tiene opcionalmente de

106
\$
\$

uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, o un anillo bicíclico constituido por dos anillos condensados, independientemente de cinco o seis átomos, parcialmente saturados, totalmente saturados o totalmente insaturados, tomados independientemente, que tienen opcionalmente de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, azufre y oxígeno, o un anillo tricíclico constituido por tres anillos condensados, independientemente de cinco o seis átomos, parcialmente saturados, totalmente saturados o totalmente insaturados, tomados independientemente, que tienen opcionalmente de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, azufre y oxígeno, teniendo opcionalmente dicho anillo parcial o totalmente saturado, anillo bicíclico o anillo tricíclico, uno o dos grupos oxo sustituidos en carbono o uno o dos grupos oxo sustituidos en azufre;

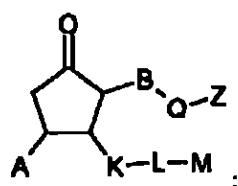
dichos restos Ar, Ar¹ y Ar² están opcionalmente sustituidos en carbono o en nitrógeno, en un anillo si el resto es monocíclico, en uno o en ambos anillos si el resto es bicíclico, o en uno, dos o tres anillos si el resto es tricíclico, con hasta tres sustituyentes por resto independientemente seleccionados de R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶, siendo R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ independientemente hidroxí, nitro, halo, carboxi, alcoxi (C₁-C₇), alcoxi (C₁-C₄) alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-

107
\$

C₄) carbonilo, alquilo (C₁-C₇), alqueno (C₂-C₇), alquino (C₂-C₇), cicloalquilo (C₃-C₇), cicloalquil (C₃-C₇) alquilo (C₁-C₄), cicloalquil (C₃-C₇) alcanofilo (C₁-C₄), formilo, alcanofilo (C₁-C₈), alcanoil (C₁-C₈) alquilo (C₁-C₈), alcanoil (C₁-C₄) amino, alcoxí (C₁-C₄) carbonilamino, hidroxisulfonilo, aminocarbonilamino, o aminocarbonilamino mono-N-, di-N,N-, di-N,N'-, o tri-N,N,N'-alquilo (C₁-C₄) sustituido, sulfonamido, alquil (C₁-C₄) sulfonamido, amino, mono-N- o di-N,N-alquil (C₁-C₄) amino, carbamofilo, mono-N- o di-N,N-alquil (C₁-C₄) carbamofilo, ciano, tiol, alquil (C₁-C₄) tío, alquil (C₁-C₈) sulfinilo, alquil (C₁-C₄) sulfonilo o mono-N- o di-N,N-alquil (C₁-C₄) aminosulfinilo; y

V es un enlace, tioalquilenos (C₁-C₄), alquilenos (C₁-C₄) tío, alquilenos (C₁-C₄) oxi, oxialquilenos (C₁-C₄) o alquilenos (C₁-C₃) opcionalmente mono- o di-sustituido, cuando V no es un enlace, independientemente con hidroxí, o fluoro; y

(iv) un compuesto de Fórmula IV



Fórmula IV

profármacos del mismo, y las sales farmacéuticamente
aceptables de los compuestos y los profármacos en la que:

A es hidrógeno o hidroxilo;

B es propileno, propenileno o propinileno;

Q es propileno, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$, tiazolilo, piridilo, fenilo
o tienilo;

Z es carboxilo, alcoxi(C_1-C_6)carbonilo, tetrazolilo,
1,2,4-oxadiazolilo o 5-oxo-1,2,4-oxadiazolilo;

K es etileno o etenileno;

L es un enlace o $-\text{CO}-$;

M es $-\text{Ar}$, $-\text{Ar}^1-\text{V}-\text{Ar}^2$, $-\text{Ar}^1-\text{S}-\text{Ar}^2$ o $-\text{Ar}^1-\text{O}-\text{Ar}^2$, en los que
 Ar^1 y Ar^2 son o bien

(1) cada uno independientemente un anillo de cinco a
ocho átomos totalmente insaturado que opcionalmente tiene
de uno a cuatro heteroátomos seleccionados
independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, o un
anillo bicíclico constituido por dos anillos condensados de
cinco y/o seis átomos, parcialmente saturados, totalmente

109
#

saturados o totalmente insaturados, tomados
independientemente, que tienen opcionalmente uno a cuatro
heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno,
azufre y oxígeno, o un anillo tricíclico constituido por
5 tres anillos condensados de cinco y/o seis átomos,
parcialmente saturados, totalmente saturados o totalmente
insaturados, tomados independientemente que tienen
opcionalmente uno a cuatro heteroátomos seleccionados
independientemente de nitrógeno, azufre y oxígeno, teniendo
10 cualquiera de dichos anillos parcialmente saturados o
totalmente saturados opcionalmente uno o más grupos oxo
sustituídos en carbono, o

(2) cada uno independientemente un anillo de cinco a
ocho átomos totalmente saturado;

15 Ar² es un anillo de cinco a ocho átomos parcialmente
saturado, totalmente saturado o totalmente insaturado que
opcionalmente tiene de uno a cuatro heteroátomos
seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y
nitrógeno, o un anillo bicíclico constituido por dos
20 anillos condensados de cinco y/o seis átomos, parcialmente
saturados, totalmente saturados o totalmente insaturados,
tomados independientemente, que tienen opcionalmente uno a
cuatro heteroátomos seleccionados independientemente de
nitrógeno, azufre y oxígeno, o un anillo tricíclico
25 constituido por tres anillos condensados de cinco y/o seis

110
111

átomos, parcialmente saturados, totalmente saturados o totalmente insaturados, tomados independientemente, que tienen opcionalmente uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, azufre y oxígeno, teniendo cualquiera de dichos anillos parcialmente saturados o totalmente saturados opcionalmente uno o más grupos oxo sustituidos en carbono;

dichos restos Ar y Ar¹, cuando son un anillo de cinco a ocho átomos totalmente insaturado, un anillo bicíclico o un anillo tricíclico, y dichos restos Ar² están cada uno independientemente opcionalmente sustituidos en carbono, en un anillo si el resto es monocíclico, en uno o en ambos anillos si el resto es bicíclico, o en uno, dos o tres anillos si el resto es tricíclico, con hasta tres sustituyentes seleccionados de R¹, R² y R³ siendo R¹, R² y R³ independientemente hidroxilo, nitro, halo, alcoxi(C₁-C₇), alcoxi(C₁-C₄)alquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄)carbonilo, alquilo(C₁-C₇), alquenilo(C₂-C₇), alquinilo(C₂-C₇), cicloalquilo(C₃-C₇), cicloalquil(C₃-C₇)alquilo(C₁-C₄), cicloalquil(C₃-C₇)alcanofilo(C₁-C₄), formilo, alcanofilo(C₁-C₈), alcanoil(C₁-C₆)alquilo(C₁-C₆), aminocarbonilamino o aminocarbonilamino mono-N-, di-N,N-, di-N,N'-, o tri-N,N,N'-alquilo(C₁-C₄) sustituido, alcanoil(C₁-C₄)amino, alcoxi(C₁-C₄)carbonilamino, sulfonamido, hidroxisulfonilo, alquil(C₁-C₄)sulfonamido, amino, mono-N- o di-N,N-alquil(C₁-

111.
119

C₄) amino, carbamóilo, mono-N- o di-N,N-alquil(C₁-C₄) carbamóilo, ciano, tiol, alquil(C₁-C₆) tío, alquil(C₁-C₆) sulfinilo, alquil(C₁-C₄) sulfonilo o mono-N- o di-N,N-alquil(C₁-C₄) aminosulfinilo;

5 R¹, R² y R³, cuando contienen un resto alquilo, alquenilo, alquileo o alquencileno, son opcionalmente lineales o ramificados y están opcionalmente mono-, di- o tri-sustituídos en carbono independientemente con halo o hidroxilo; y

10 V es un enlace, -CO- o alquileo(C₁-C₃) opcionalmente mono- o di-sustituído independientemente con hidroxilo o fluoro.

Un subgrupo preferido de compuestos de la Fórmula I comprende aquellos compuestos seleccionados de:

15 ácido 7-[(2'-hidroximetil-bifenil-4-ilmetil)-metanosulfonil-amino]-heptanoico;

 ácido 7-{[4-(3-hidroximetil-tiofen-2-il)-bencil]-metanosulfonil-amino}-heptanoico;

20 ácido 7-[(2'-cloro-bifenil-4-ilmetil)-metanosulfonil-amino]-heptanoico;

 ácido 7-{[4-(1-hidroxilo-hexil)-bencil]-metanosulfonil-amino}-heptanoico;

 ácido 7-[(4-butil-bencil)-metanosulfonil-amino]-heptanoico;

25 ácido 7-{[5-(1-hidroxilo-hexil)-tiofen-2-ilmetil]-

112
11/11

metanosulfonil-amino}-heptanoico;

ácido (3-{[(4-butil-bencil)-metanosulfonil-amino]-metil}fenil)-acético;

5 ácido 7-{[3-(3-cloro-fenil)-propil]-metanosulfonil-amino}-heptanoico;

ácido 7-{[3-(3,5-dicloro-fenil)-propil]-metanosulfonil-amino}-heptanoico;

ácido 5-(3-{[3-(3-cloro-fenil)-propil]-metanosulfonil-amino}-propil)-tiofeno-2-carboxílico;

10 ácido 7-{[2-(3,5-dicloro-fenoxi)-etil]-metanosulfonil-amino}-heptanoico;

ácido 5-(3-{[2-(3,5-dicloro-fenoxi)-etil]-metanosulfonil-amino}-propil)-tiofeno-2-carboxílico;

15 N-[2-(3,5-dicloro-fenoxi)-etil]-N-[6-(1H-tetrazol-5-il)-hexil]-metanosulfonamida;

ácido *trans*-(4-{[3-(3,5-dicloro-fenil)-alil]-metanosulfonil-amino}-butoxi)-acético;

trans-N-[3-(3,5-dicloro-fenil)-alil]-N-[6-(1H-tetrazol-5-il)-hexil]-metanosulfonamida;

20 ácido *trans*-5-(3-{[3-(3,5-dicloro-fenil)-alil]-metanosulfonil-amino}-propil)-tiofeno-2-carboxílico; y

ácido *trans*-(3-({[3-(3,5-dicloro-fenil)-alil]-metanosulfonil-amino}-metil)-fenil)acético; los profármacos de los mismos, y las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos y de los profármacos.

25

113
✓
H

Un subgrupo preferido de los compuestos de Fórmula II comprende aquellos seleccionados de:

ácido (3-(((piridin-3-sulfonil)-(4-pirimidin-5-il-bencil)-amino)-metil)-fenil)-acético;

5 ácido (3-(((5-fenil-furan-2-ilmetil)-(piridin-3-sulfonil)-amino)-metil)-fenil)-acético;

ácido (3-(((piridin-3-sulfonil)-(4-pirimidin-2-il-bencil)-amino)-metil)-fenil)-acético;

10 ácido (3-(((piridin-3-sulfonil)-(4-tiazol-2-il-bencil)-amino)-metil)-fenil)-acético;

ácido (3-(((4-pirazin-2-il-bencil)-(piridin-3-sulfonil)-amino)-metil)-fenil)-acético;

ácido (3-(((4-ciclohexil-bencil)-(piridin-3-sulfonil)-amino)-metil)-fenoxi)-acético;

15 ácido (3-(((piridin-3-sulfonil)-(4-piridin-2-il-bencil)-amino)-metil)-fenoxi)-acético;

ácido (3-(((piridin-3-sulfonil)-(4-piridin-3-il-bencil)-amino)-metil)-fenoxi)-acético;

20 ácido (3-(((piridin-3-sulfonil)-(4-piridin-4-il)-bencil)-amino)-metil)-fenoxi)-acético;

ácido (3-(((piridin-3-sulfonil)-(4-tiazol-2-il-bencil)-amino)-metil)-fenoxi)-acético;

ácido (3-(((2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilmetil)-(piridin-3-sulfonil)-amino)-metil)-fenil)-acético;

25 ácido (3-(((benzofuran-2-ilmetil)-(piridin-3-

11-11
Hb

sulfonil)-amino)-metil)-fenil)-acético;

ácido (3-(((4-butil-bencil)-(piridin-3-sulfonil)-amino)-metil)-fenil)-acético;

5 ácido (3-(((bencenosulfonil-(4-butil-bencil)-amino)-metil)-fenil)-acético;

ácido (3-(((4-butil-bencil)-(1-metil-1H-imidazol-4-sulfonil)-amino)-metil)-fenil)-acético;

ácido (3-(((4-dimetilamino-bencil)-(piridin-3-sulfonil)-amino)-metil)-fenil)-acético;

10 ácido (3-(((4-dimetilamino-bencil)-(piridin-3-sulfonil)-amino)-metil)-fenoxi)-acético;

ácido (3-(((4-terc-butil-bencil)-(piridin-3-sulfonil)-amino)-metil)-fenoxi)-acético;

15 ácido *trans*-(3-(((3-(3,5-dicloro-fenil)-alil)-(piridin-3-sulfonil)-amino)-metil)-fenil)-acético; y

ácido (3-(((2-(3,5-dicloro-fenoxi)-etil)-(piridin-3-sulfonil)-amino)-metil)-fenoxi)-acético; los profármacos de los mismos, y las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos y los profármacos.

20 Un subgrupo preferido de los compuestos de Fórmula III comprende aquellos compuestos en los que:

25 B es N; R es carboxilo, alcoxi(C₁-C₆)carbonilo o tetrazolilo; Z es etilenilo; R¹ y R² son cada uno H; y L es CH₂-metafenileno-CH₂ o n-propileno-X; los profármacos de los mismos, y las sales farmacéuticamente aceptables de los

115
#

compuestos y los profármacos.

Un subgrupo adicional preferido de los compuestos de Fórmula III comprende aquellos compuestos en los que:

5 R_3 se selecciona de alquil(C_1-C_6)carbonilo, opcionalmente mono-, di-, o tri-sustituido con hidroxilo o fluoro; alquil(C_1-C_3)sulfonilo o cicloalquil(C_3-C_7)sulfonilo; y G-sulfonilo, en el que G es fenilo, imidazolilo, piridilo, pirazolilo o pirimidilo opcionalmente mono-, di-,
10 o tri-sustituido en carbono o el nitrógeno con cloro, fluoro, metoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluorometilo o metilo; los profármacos de los mismos, y las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos, y los profármacos.

15 Un subgrupo preferido de los compuestos de Fórmula IV comprende aquellos compuestos seleccionados de:

 ácido *trans*-7-(2-(2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-vinil)-5-oxo-ciclopentil)-heptanoico;

 ácido *trans*-7-(2-(2-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-vinil)-5-oxo-ciclopentil)-heptanoico;

20 ácido *trans*-7-(2-(2-(3,5-diclorofenil)-vinil)-5-oxo-ciclopentil)-heptanoico;

 ácido *trans*-7-(2-(2-(3-clorofenil)-vinil)-5-oxo-ciclopentil)-heptanoico;

25 ácido *trans*-7-(2-oxo-5-(2-(3-trifluorometil-fenil)-vinil)-ciclopentil)-heptanoico;

116
118

ácido *trans*-7-(2-(2-(4-fluoro-fenil)-vinil)-5-oxo-ciclopentil)-heptanoico;

trans-7-(2-(2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-vinil)-5-oxo-ciclopentil)-heptanoato de etilo;

5 *trans*-7-(2-(2-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-vinil)-5-oxo-ciclopentil)-heptanoato de etilo;

trans-7-(2-(2-(3,5-diclorofenil)-vinil)-5-oxo-ciclopentil)-heptanoato de etilo;

10 *trans*-7-(2-(2-(3-clorofenil-vinil)-5-oxo-ciclopentil)-heptanoato de etilo;

trans-7-(2-oxo-5-(2-(3-trifluorometil-fenil)-vinil)-ciclopentil)-heptanoato de etilo;

trans-7-(2-(2-(4-fluoro-fenil)-vinil)-5-oxo-ciclopentil)-heptanoato de etilo;

15 *trans*-3-(2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-vinil)-2-(6-(2H-tetrazol-5-il)-hexil)-ciclopentanona;

trans-3-(2-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-vinil)-2-(6-(2H-tetrazol-5-il)-hexil)-ciclopentanona;

20 *trans*-3-(2-(3,5-dicloro-fenil)-vinil)-2-(6-(2H-tetrazol-5-il)-hexil)-ciclopentanona;

trans-3-(2-(3-cloro-fenil)-vinil)-2-(6-(2H-tetrazol-5-il)-hexil)-ciclopentanona;

trans-3-(2-(3-trifluorometil-fenil)-vinil)-2-(6-(2H-tetrazol-5-il)-hexil)-ciclopentanona; y

25 *trans*-3-(2-(4-fluoro-fenil)-vinil)-2-(6-(2H-tetrazol-

117.
H

5-il)-hexil)-ciclopentanona; los profármacos de los mismos, y las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos y los profármacos.

5 Los compuestos de Fórmula I, los profármacos de los mismos, y las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos y los profármacos, pueden prepararse según las metodologías sintéticas descritas en la Publicación de Solicitud Internacional N° WO 98/28264.

10 Los compuestos de Fórmula II, los profármacos de los mismos, y las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos y los profármacos, pueden prepararse según las metodologías sintéticas descritas en la Publicación de Solicitud Internacional N° WO 99/19300.

15 Los compuestos de Fórmula III, los profármacos de los mismos, y las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos y los profármacos, pueden prepararse según las metodologías sintéticas descritas en la Publicación de Solicitud de Patente Europea N° EP 0 911 321.

20 Los compuestos de Fórmula IV, los profármacos de los mismos, y las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos y los profármacos, pueden prepararse según las metodologías sintéticas descritas en la Publicación de Solicitud Internacional N° WO 98/58911.

25 Las dosis de los compuestos que se administran según los métodos de la invención, dependerán generalmente de

118
T20

varios factores que incluyen la salud del sujeto que se está tratando, el grado de tratamiento deseado, la naturaleza y tipo de terapia concurrente, si la hubiera, y la frecuencia del tratamiento deseada. En general, las dosis representativas varían de aproximadamente 0,1 mg/kg/día a aproximadamente 30,0 mg/kg/día. Generalmente, las dosis preferidas varían de aproximadamente 1,0 mg/kg/día a aproximadamente 10,0 mg/kg/día. Sin embargo, pueden requerirse algunas variaciones en el intervalo de dosificación general en función de la edad y el peso del paciente, la vía deseada de administración, y similares.

Según los métodos de la invención, los compuestos se administran preferiblemente en forma de una composición farmacéutica que comprende un excipiente, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. Por lo tanto, un compuesto de la invención puede administrarse en cualquier forma de dosificación oral, parenteral o transdérmica convencional.

Los excipientes adecuados farmacéuticamente aceptables incluyen cargas sólidas inertes o diluyentes y disoluciones acuosas u orgánicas estériles. Según los métodos de la invención, un compuesto de la invención estará presente en tales composiciones farmacéuticas en cantidades suficientes para proporcionar la cantidad de dosificación deseada en los intervalos descritos anteriormente en el presente

documento. De este modo, para la administración oral, los compuestos pueden combinarse con un excipiente, vehículo o diluyente sólido o líquido adecuado para formar cápsulas, comprimidos, polvos, jarabes, disoluciones, suspensiones y similares. Las composiciones farmacéuticas, pueden, si se desea, contener componentes adicionales tales como aromatizantes, edulcorantes, excipientes y similares.

Los comprimidos, píldoras, cápsulas y similares, pueden también contener un aglutinante tal como goma de tragacanto, goma arábica, almidón de maíz o gelatina; excipientes tales como fosfato dicálcico; un agente desintegrante tal como almidón de maíz, almidón de patata, ácido algínico; un lubricante tal como estearato magnésico; y un agente edulcorante tal como sacarosa, lactosa o sacarina. Cuando una forma de unidad de dosificación es una cápsula, puede contener, además de los componentes del tipo anterior, un excipiente líquido tal como un aceite graso.

Otros componentes diversos pueden estar presentes como recubrimientos o para modificar la forma física de la unidad de dosificación. Por ejemplo, los comprimidos pueden recubrirse con goma laca, azúcar o con ambos. Un jarabe o elixir puede contener, además del principio activo, sacarosa como agente edulcorante, metil y propilparabenes como conservantes, un tinte y un aromatizante tal como aroma de cereza o de naranja.

120
722

Las composiciones farmacéuticas descritas anteriormente en el presente documento, pueden también administrarse parenteralmente. Para la administración parenteral las composiciones farmacéuticas pueden combinarse con medios acuosos u orgánicos estériles para formar disoluciones o suspensiones inyectables. Las disoluciones o suspensiones de estas composiciones farmacéuticas pueden prepararse en agua mezclada de manera adecuada con un agente tensioactivo tal como la hidroxipropilcelulosa. Pueden también prepararse dispersiones en aceite de sésamo o de cacahuete, etanol, agua, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido), mezclas adecuadas de los mismos, aceites vegetales, N-metil glucamina, polivinilpirrolidona, y mezclas de los mismos en aceites así como disoluciones acuosas de las sales farmacéuticamente aceptables solubles en agua de los compuestos. Bajo condiciones normales de almacenamiento y uso, estas preparaciones contienen un conservante para evitar el crecimiento de microorganismos. Las disoluciones inyectables preparadas de esta manera pueden entonces administrarse intravenosa, intraperitoneal, subcutánea, o intramuscularmente, siendo la administración intramuscular la vía parenteral preferida en los humanos. Las disoluciones preparadas para la administración intravenosa se hacen preferiblemente isotónicas antes de su

121
127

uso.

Las formas farmacéuticas adecuadas para el uso inyectable incluyen las disoluciones o dispersiones acuosas estériles y los polvos estériles para la preparación de las disoluciones o dispersiones estériles inyectables. En todos los casos, la forma debe ser estéril y debe ser lo suficientemente fluida como para permitir una fácil administración por jeringuilla. Debe ser estable bajo las condiciones de fabricación y almacenamiento y preservarse frente a la contaminación por microorganismos tales como bacterias y hongos.

Las composiciones farmacéuticas también pueden administrarse de una forma transdérmica. Las formulaciones adecuadas para la aplicación transdérmica incluyen una cantidad para tratar la impotencia o la disfunción eréctil de un compuesto de la invención, o una composición farmacéutica del mismo, con un vehículo transdérmico adecuado. Los vehículos transdérmicos preferidos incluyen disolventes farmacológicamente aceptables absorbibles para promover y facilitar el paso a través de la piel del sujeto que está siendo tratado. Si la composición se va a administrar transdérmicamente, pueden emplearse diferentes cremas, ungüentos, geles y sistemas de liberación lenta, tales como vendas. De una forma característica, los dispositivos transdérmicos comprenden la forma de un

122
124

vendaje que tiene un elemento de sostén, un reservorio que contiene el compuesto, opcionalmente con vehículos, opcionalmente una barrera que controle la velocidad para liberar el compuesto a la piel del sujeto que está siendo tratado a una velocidad controlada y predeterminada durante un periodo prolongado de tiempo y medios para asegurar el dispositivo a la piel del sujeto que está siendo tratado. Como alternativa, la superficie interior de un preservativo puede forrarse con una formulación adecuada que comprenda el medicamento y el vehículo transdérmico. Si el medicamento va a administrarse transdérmicamente como una crema, ungüento, o gel, la formulación puede comprender opcionalmente conservantes, tales como cloruro de benzalconio, clorhexidina, tiomersal, ácido parabenoico, y otros compuestos con propiedades antimicrobianas.

Se conocen los métodos de preparación de las diversas composiciones farmacéuticas con una cantidad deseada de principio activo, o serán evidentes a la luz de esta descripción para alguien experto en la técnica. Véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA, 18ª Edición (1990).

EXPERIMENTAL

La utilidad de los compuestos de la presente invención en el tratamiento de la impotencia o de la disfunción

123
✓
25

eréctil puede demostrarse según el siguiente protocolo.

Preparación in vitro de Cuerpo Cavernoso de Conejo

5 Se sacrifican conejos blancos de Nueva Zelanda machos
(Harlan Sprague-Dawley, Inc., Indianapolis, IN) (2,0-3,0
kg) por dislocación cervical. Se abre la cavidad abdominal
y se extirpa el pene, comenzando en la base del órgano en
los huesos de la pelvis. El tejido del cuerpo cavernoso
10 aparece como un par de columnas espofosas de tejido, que
discurren a lo largo del lado ventral del pene y están
rodeadas por un anillo de tejido conectivo denso. Se hace
una única incisión a lo largo de la longitud del tejido
conectivo usando un escalpelo, para exponer el cuerpo
cavernoso, que se extirpa entonces usando un par de tijeras
15 pequeñas de resorte arqueado. Se obtienen dos tiras de
tejido de aproximadamente 10 mm x 2 mm x 2 mm de tamaño de
cada conejo.

Las tiras de tejido se montan longitudinalmente en
cámaras de órganos con silano de 10 ml con hilo de sutura
20 de seda trenzada, (calibre 6/0) con una tensión inicial en
reposo de 2 g en tampón bicarbonato de Krebs mantenido a
37°C y gasificado con O₂ al 95% / CO₂ al 5%. La ligadura
superior de cada tira de tejido se une a un transductor de
fuerza-desplazamiento de capacidad de 10 g y se miden y se
25 registran los cambios en las fuerzas isométricas.

Los tejidos se dejan equilibrar durante 1,5 horas. Después del equilibrado, los tejidos se despolarizan usando una concentración de baño 120 mM de KCl durante 5 minutos y se dejan entonces que vuelvan a la tensión de la línea base por lavado con disolución de Krebs modificada para 5 contener atropina 1 μ M y guanetidina 5 μ M (para asegurar que no esté presente ningún componente adrenérgico o colinérgico) durante 30 minutos.

10 Relajación Inducida por Nitroprusiato Sódico del Cuerpo Cavernoso del Conejo

Cada tejido se contrae usando una concentración en el baño 10 μ M de fenilefrina. Cuando la respuesta contráctil alcanza una meseta estable (15 minutos), se añade 15 nitroprusiato sódico (SNP) acumulativamente en la cámara de órganos a unidades semilogarítmicas para producir concentraciones de 0,01 - 100 μ M. Las respuestas de relajación se miden 2 minutos después de la adición de cada concentración de SNP; la máxima relajación se consigue en 20 este tiempo. Después de que se complete la curva de respuesta de relajación pre-tratamiento, todos los tejidos se lavan durante 15 minutos, dejando que los tejidos vuelvan a la tensión de la línea base. Los tejidos reciben entonces o bien el compuesto del ensayo o bien el vehículo 25 DMSO (control sincronizado). Los tejidos se vuelven a

124
127

125
177

contraer con fenilefrina 15 minutos después de la adición del compuesto o del vehículo y se determina una curva de respuesta de relajación SNP tal como se describió anteriormente.

5 En cada experimento, los compuestos se evalúan a 3 concentraciones que se incrementan secuencialmente por cada tejido. La curva 1 es la curva de pre-tratamiento y se realiza en ausencia de compuesto o vehículo. Las curvas 2, 3, y 4 se llevan a cabo o bien en presencia de
10 concentraciones crecientes del compuesto (tejido tratado) o del vehículo (controles sincronizados).

Análisis de los Datos para los Experimentos de Relajación con SNP.

15 Para cada curva de respuesta de relajación concentración de SNP, las respuestas de relajación inducidas por SNP se expresan como un porcentaje de la contracción inducida con fenilefrina. Estos valores se representan entonces en un gráfico, frente al log de las
20 concentraciones de SNP y se ajustan las curvas sigmoideas. Con el fin de ajustar la curva se fuerza la respuesta de relajación mínima al 0% y se deja que la respuesta de relajación máxima se ajuste libremente. Se determina la
25 concentración de SNP requerida para producir el 50% de la relajación de la contracción con fenilefrina (EC_{50FE}).

Los valores de $EC_{50\%}$ se expresan como PD_2 (log negativo de $EC_{50\%}$), que se representan en un gráfico frente al log de la concentración de compuesto. Se determina la potencia funcional relativa del compuesto de ensayo por interpolación de la concentración de compuesto requerida para incrementar el PD_2 hasta 5,7. El valor de PD_2 de 5,7 es un valor arbitrario elegido para permitir determinar el orden de rango de las potencias de los compuestos de ensayo; es equivalente a una reducción de $EC_{50\%}$ hasta 2 μM .

Relajación Estimulada por un Campo Eléctrico de Cuerpo Cavernoso de Conejo

Las tiras de cuerpo cavernoso de conejo se preparan como se describió anteriormente en el presente documento, pero se montan en cámaras de órganos con silano de 5 ml en lugar de las cámaras de órganos con silano de 10 ml. Las tiras de tejidos se montan entre dos electrodos de platino situados en la parte superior e inferior de la cámara de órganos aproximadamente con 4 cm de distancia entre ellas.

Cada tejido se trata antes con vehículo (DMSO) durante 15 minutos antes de pre-contraherse usando una concentración en la cámara de órganos de 10 μM de fenilefrina. Después de que las respuestas contráctiles a fenilefrina alcanzan una meseta estable (15 minutos), los tejidos se someten a un pretratamiento de curva de relajación inducida estimulada

por campo eléctrico (EFS). Esto se realiza entre 40 - 45 voltios usando frecuencias secuenciales de 2, 4, 8 y 16 Hz liberadas como trenes de 10 segundos de 2 milisegundos de amplitud de pulso. Se deja que los tejidos vuelvan a su tensión de pre-contracción original entre cada frecuencia (2 minutos) y se registra el tamaño de la respuesta de relajación. Para reducir la variabilidad, se descartan los tejidos que no inducen una respuesta de relajación entre un 30 y un 90% de la contracción con fenilefrina a 8 Hz durante el pretratamiento con EFS.

Después de haberse completado la curva de respuesta de pretratamiento con EFS, todos los tejidos se lavan durante 15 minutos, dejando que los tejidos vuelvan a la tensión original. Los tejidos reciben entonces o bien el compuesto del ensayo o el vehículo DMSO (control sincronizado). Los tejidos se vuelven a contraer con fenilefrina 15 minutos después de la adición del compuesto o el vehículo y se determina la curva de respuesta de relajación inducida por EFS, tal como se describió anteriormente en el presente documento.

En cada experimento, el compuesto de ensayo se evalúa a 3 concentraciones crecientes secuenciales por tejido. La curva 1 es la curva de pre-tratamiento, y se realiza en presencia de vehículo. Las curvas 2, 3 y 4 se realizan o bien en la presencia de concentraciones crecientes de

compuesto (tejidos tratados) o de vehículo.

Análisis de los Datos para los Experimentos de EFS

La magnitud de la respuesta de relajación a EFS se determina para cada frecuencia y se expresa como un % de la c ntracción con fenilefrina. Las repuestas de relajación inducidas por EFS en presencia del compuesto del ensayo se c mparan con la respuesta de pretratamiento. Los controles sincronizados (sólo con vehículo) se controlan para mostrar que no se producen cambios relacionados con los compuestos que no sean del ensayo durante el curso de los experimentos.

Materiales

Tampón bicarbonato de Krebs: NaCl 118,0 mM; NaHCO₃ 25,0 mM; KCl 4,7 mM; KH₂PO₄ 1,2 mM; MgSO₄·7H₂O 1,2 mM, Glucosa 11 mM; CaCl₂ 1,5 mM. La disolución de Krebs se airea con (O₂ al 95% / CO₂ al 5%) a lo largo del día.

KCl; 3,6 M disuelto en agua destilada.

Clorhidrato de fenilefrina (Sigma, P-6126): 10 mM disuelto en agua destilada.

Sal sulfato de atropina (Sigma, A-0257): 1 mM disuelta en agua destilada.

Monosulfato de guanetidina (Sigma, G-8520); 5 mM disuelt en agua destilada.

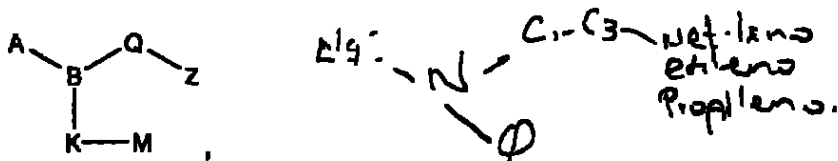
129
71

Habiéndose descrito la invención como antecede, se declara como propiedad lo contenido en las siguientes

REIVINDICACIONES

1. El uso de un compuesto para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la impotencia o disfunción eréctil, en donde dicho tratamiento comprende administrar a un paciente que necesite tal tratamiento, una cantidad para tratar la impotencia o disfunción eréctil del medicamento que contiene un compuesto seleccionado del grupo constituido por:

(i) un compuesto de Fórmula I



Fórmula I

profármacos del mismo, y las sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos y profármacos, en la que:

B es N;

A es alquil(C₁-C₆)sulfonilo, cicloalquil(C₃-C₇)sulfonilo, cicloalquil(C₃-C₇)alquil(C₁-C₆)sulfonilo, estando dichos restos A opcionalmente mono-, di- o tri-sustituídos en carbono, independientemente con hidroxí, alquilo (C₁-C₆) o halo;

Q es

-alquilenos-(C₂-C₆)-W-alquilenos-(C₁-C₃),

130
192

-alquilenos-(C₃-C₈), estando dicho -alquilenos-(C₃-C₈)-
opcionalmente sustituido con hasta cuatro sustituyentes
independientemente seleccionados de fluoro o alquilo (C₁-C₄),

-X-alquilenos-(C₁-C₃)-,

5 -alquilenos-(C₁-C₃)-X-,

-alquilenos-(C₁-C₃)-X-alquilenos-(C₁-C₃)-,

-alquilenos-(C₂-C₄)-W-X-alquilenos-(C₀-C₃)-,

-alquilenos-(C₀-C₄)-X-W-alquilenos-(C₁-C₃)-,

-alquilenos-(C₂-C₃)-W-X-W-alquilenos-(C₁-C₃)-, en el que las

10 dos presencias de W son independientes entre sí,

-alquilenos-(C₁-C₄)-etenilenos-alquilenos-(C₁-C₄)-,

-alquilenos-(C₁-C₄)-etenilenos-alquilenos-(C₀-C₂)-X-
alquilenos-(C₀-C₃)-,

-alquilenos-(C₁-C₄)-etenilenos-alquilenos-(C₀-C₂)-X-W-

15 -alquilenos-(C₁-C₃)-,

-alquilenos-(C₁-C₄)-etinilenos-alquilenos-(C₁-C₄)-, o

-alquilenos-(C₁-C₄)-etinilenos-X-alquilenos-(C₀-C₃)-;

W es oxi, tío, sulfino, sulfonilo, aminosulfonilo-,

20 -mono-N-alquilenos-(C₁-C₄) aminosulfonilo-, sulfonilamino, N-
alquilenos-(C₁-C₄) sulfonilamino, carboxamido, N-alquilenos-(C₁-

C₄) carboxamido, carboxamidooxi, N-alquilenos-(C₁-

C₄) carboxamidooxi, carbamóilo, -mono-N-alquilenos-(C₁-

C₄) carbamóilo, carbamoiloxi, o -mono-N-alquilenos-(C₁-

C₄) carbamoiloxi, estando dichos grupos alquilo de W

25 opcionalmente sustituidos en carbono con uno a tres átomos

de flúor;

X es un anillo aromático de cinco o seis átomos que tiene opcionalmente uno o dos heteroátomos independientemente seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre; dicho anillo opcionalmente mono o di-sustituido independientemente con halo, alquilo(C₁-C₃), trifluorometilo, trifluorometiloxi, difluorometiloxi, hidroxilo, alcoxi(C₁-C₄) o carbamoflo;

Z es carboxilo, alcoxi(C₁-C₆)carbonilo, tetrazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 5-oxo-1,2,4-oxadiazolilo, alquil(C₁-C₄)sulfonilcarbamoilo o fenilsulfonilcarbamoilo;

K es un enlace, alquileno(C₁-C₈), tioalquileno(C₁-C₄) u oxialquileno(C₁-C₄), estando dicho alquileno(C₁-C₈) opcionalmente monoinsaturado y estando K opcionalmente mono-, di- o tri- sustituido independientemente con fluoro, metilo o cloro;

M es -Ar, -Ar¹-V-Ar², -Ar¹-S-Ar² o -Ar¹-O-Ar², en los que Ar, Ar¹ y Ar² son cada uno independientemente un anillo de cinco a ocho átomos parcialmente saturado, totalmente saturado o totalmente insaturado que opcionalmente tiene uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, o un anillo bicíclico constituido por dos anillos condensados de cinco o seis átomos parcialmente saturados, totalmente saturados o totalmente insaturados, tomados independientemente, que

132

D

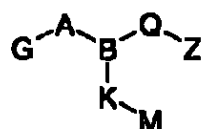
opcionalmente tienen uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, azufre y oxígeno;

estando dichos restos Ar, Ar¹ y Ar² opcionalmente
5 sustituidos, en un anillo si el resto es monocíclico, o en uno o en ambos anillos si el resto es bicíclico, en carbono, con hasta tres sustituyentes independientemente seleccionados de R¹, R² y R³ siendo R¹, R² y R³ hidroxí, nitro, halo, alcoxi(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₄)alquilo(C₁-C₄),
10 alcoxi(C₁-C₄)carbonilo, alquilo(C₁-C₇), cicloalquilo(C₃-C₇), cicloalquil(C₃-C₇)alquilo(C₁-C₄), cicloalquil(C₃-C₇)alcanoílo(C₁-C₄), formilo, alcanoílo(C₁-C₄), alcanoil(C₁-C₆)alquilo(C₁-C₆), alcanoil(C₁-C₄)amino, alcoxi(C₁-C₄)carbonilamino, sulfonamido, alquil(C₁-C₄)sulfonamido,
15 amino, mono-N- o di-N,N-alquil(C₁-C₄)amino, carbamoílo, mono-N- o di-N,N-alquil(C₁-C₄)carbamoílo, ciano, tiol, alquil(C₁-C₆)tío, alquil(C₁-C₄)sulfinilo, alquil(C₁-C₄)sulfonilo o mono-N- o di-N,N-alquil(C₁-C₄)aminosulfinilo;

R¹, R² y R³ están opcionalmente mono- di- o tri-
20 sustituidos en carbono, independientemente con halo o hidroxí; y

V es un enlace o alquilen(C₁-C₃) opcionalmente mono- o disustituido independientemente con hidroxí o fluoro;

25 (ii) un compuesto de Fórmula II



5

Fórmula II

profármacos del mismo, y las sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos y profármacos, en las que:

A es SO₂ o CO;

10 G es Ar, -Ar¹-V-Ar², Ar-alquilenos(C₁-C₆), Ar-CONH-alquilenos(C₁-C₆), R¹R²-amino, oxialquilenos(C₁-C₆), amino sustituido con Ar, o amino sustituido con Ar-alquilenos(C₁-C₄), y R¹¹, siendo R¹¹ H o alquilo(C₁-C₄), R¹ y R² pueden tomarse separadamente y se seleccionan independientemente de H y alquilo(C₁-C₄), o R¹ y R² se toman junto con el átomo
15 de nitrógeno del grupo amino para formar un azacicloalquilo de cinco o seis miembros, conteniendo opcionalmente dicho azacicloalquilo un átomo de oxígeno y opcionalmente mono-, di- o tri-sustituido independientemente con hasta dos oxo, hidroxilo, alquilo(C₁-C₄), fluoro o cloro;

20

B es N o CH;

Q es

25

-alquilenos(C₂-C₆)-W-alquilenos(C₁-C₃)-, estando dichos alquilenos opcionalmente sustituidos cada uno con hasta cuatro sustituyentes independientemente seleccionados de fluoro o alquilo(C₁-C₄),

134
136

-alquilenos(C_4-C_8)-, dicho alquilenos opcionalmente sustituido con hasta cuatro sustituyentes independientemente seleccionados de fluoro o alquilo(C_1-C_4),

-X-alquilenos(C_1-C_3)-, dicho alquilenos opcionalmente sustituido con hasta cuatro sustituyentes independientemente seleccionados de fluoro o alquilo(C_1-C_4),

-alquilenos(C_1-C_3)-X-, estando dicho alquilenos opcionalmente sustituido con hasta cuatro sustituyentes independientemente seleccionados de fluoro o alquilo(C_1-C_4),

-alquilenos(C_1-C_3)-X-alquilenos(C_1-C_3)-, estando dichos alquilenos opcionalmente sustituidos cada uno con hasta cuatro sustituyentes independientemente seleccionados de fluoro o alquilo(C_1-C_4),

-alquilenos(C_2-C_4)-W-X-alquilenos(C_0-C_3)-, estando dichos alquilenos opcionalmente sustituidos cada uno con hasta cuatro sustituyentes independientemente seleccionados de fluoro o alquilo(C_1-C_4),

-alquilenos(C_0-C_4)-X-W-alquilenos(C_1-C_3)-, estando dichos alquilenos opcionalmente sustituidos cada uno con hasta cuatro sustituyentes independientemente seleccionados de fluoro o alquilo(C_1-C_4),

-alquilenos(C_2-C_3)-W-X-W-alquilenos(C_1-C_3)-, en el que las dos presencias de W son independientes entre sí, estando dichos alquilenos opcionalmente sustituidos cada uno con hasta cuatro sustituyentes independientemente seleccionados

135
17/

de fluoro o alquilo(C₁-C₄),

-alquilenos(C₁-C₄)-etenilenos-alquilenos(C₁-C₄)-, estando dichos alquilenos y dicho etenileno opcionalmente sustituidos cada uno con hasta cuatro sustituyentes independientemente seleccionados de fluoro o alquilo(C₁-C₄),

-alquilenos(C₁-C₄)-etenilenos-alquilenos(C₀-C₂)-X-alquilenos(C₀-C₃)-, estando dichos alquilenos y dicho etenileno opcionalmente sustituidos cada uno con hasta cuatro sustituyentes independientemente seleccionados de fluoro o alquilo(C₁-C₄),

-alquilenos(C₁-C₄)-etenilenos-alquilenos(C₀-C₂)-X-W-alquilenos(C₁-C₃)-, estando dichos alquilenos y dicho etenileno opcionalmente sustituidos cada uno con hasta cuatro sustituyentes independientemente seleccionados de fluoro o alquilo(C₁-C₄),

-alquilenos(C₁-C₄)-etinilenos-alquilenos(C₁-C₄)-, estando dichos alquilenos y dicho etinileno opcionalmente sustituidos cada uno con hasta cuatro sustituyentes independientemente seleccionados de fluoro o alquilo(C₁-C₄),

o

-alquilenos(C₁-C₄)-etinilenos-X-alquilenos(C₀-C₃)-, estando dichos alquilenos y dicho etinileno opcionalmente sustituidos cada uno con hasta cuatro sustituyentes independientemente seleccionados de fluoro o alquilo(C₁-C₄),

Z es carboxilo, alcoxi(C₁-C₆)carbonilo, tetrazolilo,

136
7
1

1,2,4-oxadiazolilo, 5-oxo-1,2,4-oxadiazolilo, 5-oxo-1,2,4-tiadiazolilo, alquil(C₁-C₄)sulfonilcarbamoilo o fenilsulfonilcarbamoilo;

5 K es un enlace, alquilen(C₁-C₉), tioalquilen(C₁-C₄), alquilen(C₁-C₄)tioalquilen(C₁-C₄), alquilen(C₁-C₄)oxialquilen(C₁-C₄) u oxialquilen(C₁-C₄), estando dicho alquilen(C₁-C₉) opcionalmente mono-insaturado y estando K, cuando K no es un enlace, opcionalmente mono-, di- o tri-sustituido independientemente con cloro, fluoro, hidroxilo o metilo;

10

M es -Ar³, -Ar⁴-V¹-Ar³, -Ar⁴-S-Ar³, -Ar⁴-SO-Ar³, -Ar⁴-SO₂-Ar³ o -Ar⁴-O-Ar³;

Ar es un anillo de cinco a ocho átomos parcialmente saturado o totalmente insaturado que tiene opcionalmente de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, o un anillo bicíclico constituido por dos anillos condensados independientemente de cinco o seis átomos, parcialmente saturados, totalmente saturados o totalmente insaturados, tomados independientemente, que tienen opcionalmente de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, azufre y oxígeno, o un anillo tricíclico constituido por tres anillos condensados, independientemente de cinco o seis átomos, parcialmente saturados, totalmente saturados o totalmente insaturados,

15

20

25

137
25

tomados independientemente, que tienen opcionalmente de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, azufre y oxígeno, teniendo opcionalmente dicho anillo parcial o totalmente saturado, anillo bicíclico o anillo tricíclico, uno o dos grupos oxo sustituidos en carbono o uno o dos grupos oxo sustituidos en azufre; o Ar es un anillo de cinco a siete átomos totalmente saturado que tiene uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno;

Ar¹ y Ar² son cada uno independientemente un anillo de cinco a ocho átomos parcialmente saturado, totalmente saturado o totalmente insaturado que tiene opcionalmente de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, o un anillo bicíclico constituido por dos anillos condensados independientemente de cinco átomos o seis átomos, parcialmente saturados, totalmente saturados o totalmente insaturados, tomados independientemente, que tienen opcionalmente de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, azufre y oxígeno, o un anillo tricíclico constituido por tres anillos condensados, independientemente de cinco o seis átomos, parcialmente saturados, totalmente saturados o totalmente insaturados, que tienen opcionalmente de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, azufre y

oxígeno, teniendo opcionalmente dicho anillo parcial o totalmente saturado, anillo bicíclico o anillo tricíclico, uno o dos grupos oxo sustituidos en carbono o uno o dos grupos oxo sustituidos en azufre;

5 dichos restos Ar, Ar¹ y Ar² están opcionalmente sustituidos en carbono o en nitrógeno, en un anillo si el resto es monocíclico, en uno o en ambos anillos si el resto es bicíclico, o en uno, dos o tres anillos si el resto es tricíclico, con hasta tres sustituyentes por resto
10 independientemente seleccionados de R³, R⁴ y R⁵, siendo R³, R⁴ y R⁵ independientemente hidroxí, nitro, halo, carboxi, alcoxi (C₁-C₇), alcoxi (C₁-C₄) alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄) carbonilo, alquilo (C₁-C₇), alquenoilo (C₂-C₇), alquinoilo (C₂-C₇), cicloalquilo (C₃-C₇), cicloalquil (C₃-C₇) alquilo (C₁-C₄),
15 cicloalquil (C₃-C₇) alcanóilo (C₁-C₄), formilo, alcanóilo (C₁-C₈), alcanóil (C₁-C₆) alquilo (C₁-C₆), alcanóil (C₁-C₄) amino, alcoxi (C₁-C₄) carbonilamino, hidroxisulfonilo, aminocarbonilamino, o aminocarbonilamino mono-N-, di-N,N-, di-N,N'-, o tri-N,N,N'-alquilo (C₁-C₄) sustituido,
20 sulfonamido, alquil (C₁-C₄) sulfonamido, amino, mono-N- o di-N,N-alquil (C₁-C₄) amino, carbamoilo, mono-N- o di-N,N-alquil (C₁-C₄) carbamoilo, ciano, tiol, alquil (C₁-C₆) tío, alquil (C₁-C₆) sulfonilo, alquil (C₁-C₄) sulfinilo o mono-N- o di-N,N-alquil (C₁-C₄) aminosulfinilo;

25 Ar³, Ar⁴ y Ar⁵ son cada uno independientemente un

anillo de cinco a ocho átomos parcialmente saturado, totalmente saturado o totalmente insaturado que tiene opcionalmente de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, o un
5 anillo bicíclico constituido por dos anillos condensados, independientemente de cinco o seis átomos parcialmente saturados, totalmente saturados o totalmente insaturados, tomados independientemente, que tienen opcionalmente de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente de
10 nitrógeno, azufre y oxígeno, o un anillo tricíclico constituido por tres anillos condensados, independientemente de cinco o seis átomos, parcialmente saturados, totalmente saturados o totalmente insaturados, que tienen opcionalmente de uno a cuatro heteroátomos
15 seleccionados independientemente de nitrógeno, azufre y oxígeno, teniendo opcionalmente dicho anillo parcial o totalmente saturado, anillo bicíclico o anillo tricíclico, uno o dos grupos oxo sustituidos en carbono o uno o dos grupos oxo sustituidos en azufre;

20 dichos restos Ar^3 , Ar^4 y Ar^5 están opcionalmente sustituidos en carbono o en nitrógeno, en un anillo si el resto es monocíclico, en uno o en ambos anillos si el resto es bicíclico, o en uno, dos o tres anillos si el resto es tricíclico, con hasta tres sustituyentes por resto,
25 independientemente seleccionados de R'' , R''' y R^{IV} , siendo R'' ,

140
171

R⁴¹ y R⁵¹ independientemente hidroxí, nitro, halo, carboxi, alcoxí (C₁-C₇), alcoxí (C₁-C₄) alquilo (C₁-C₄), alcoxí (C₁-C₄) carbonilo, alquilo (C₁-C₇), alqueno (C₂-C₇), alquino (C₂-C₇), cicloalquilo (C₃-C₇), cicloalquil (C₃-C₇) alquilo (C₁-C₄), cicloalquil (C₃-C₇) alcanófilo (C₁-C₄), formilo, alcanófilo (C₁-C₆), alcanóil (C₁-C₆) alquilo (C₁-C₆), alcanóil (C₁-C₄) amino, alcoxí (C₁-C₄) carbonilamino, hidroxisulfonilo, aminocarbonilamino, o aminocarbonilamino mono-N-, di-N,N-, di-N,N'-, o tri-N,N,N'-alquilo (C₁-C₄) sustituido, sulfonamido, alquil (C₁-C₄) sulfonamido, amino, mono-N- o di-N,N-alquil (C₁-C₄) amino, carbamófilo, mono-N- o di-N,N-alquil (C₁-C₄) carbamófilo, ciano, tiol, alquil (C₁-C₆) tío, alquil (C₁-C₆) sulfonilo, alquil (C₁-C₄) sulfinilo o mono-N- o di-N,N-alquil (C₁-C₄) aminosulfinilo;

W es oxí, tío, sulfino, sulfonilo, aminosulfonilo-, -mono-N-alquilenó (C₁-C₄) aminosulfonilo-, sulfonilamino, N-alquilenó (C₁-C₄) sulfonilamino, carboxamido, N-alquilenó (C₁-C₄) carboxamido, carboxamidooxí, N-alquilenó (C₁-C₄) carboxamidooxí, carbamófilo, -mono-N-alquilenó (C₁-C₄) carbamófilo, carbamoiloxí, o -mono-N-alquilenó (C₁-C₄) carbamoiloxí, estando dichos grupos alquilo de W opcionalmente sustituidos en carbono con uno a tres átomos de flúor;

X es un anillo aromático de cinco o seis átomos que tiene opcionalmente uno o dos heteroátomos

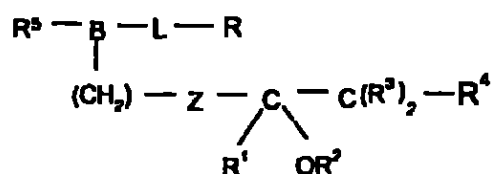
141
147

independientemente seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre; estando dicho anillo opcionalmente mono-, di- o tri-sustituido independientemente con halo, alquilo(C₁-C₃), trifluorometilo, trifluorometiloxi, difluorometiloxi, hidroxilo, alcoxi(C₁-C₄) o carbamoílo;

R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R¹¹, R³¹, R⁴¹ y R⁵¹, cuando contienen un resto alquilo, alquilenos, alquilenos o alquilenos, están opcionalmente mono-, di- o tri-sustituidos en carbono independientemente con halo o hidroxilo; y

V y V' son cada uno independientemente un enlace, tioalquilenos(C₁-C₄), alquilenos(C₁-C₄)tío, alquilenos(C₁-C₄)oxi, oxialquilenos(C₁-C₄) o alquilenos(C₁-C₃) opcionalmente mono- o di-sustituido independientemente con hidroxilo o fluoro;

(iii) un compuesto de Fórmula III



Fórmula III

profármacos del mismo, y las sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos y profármacos, en la que:

B es N o C(Q¹), en el que Q¹ es H o alquilo(C₁-C₃);

L es n-propilenil-X- o CH₂-metafenileno-CH₂, siendo X furanilo, tienilo, tiazolilo o tetrahidrofuranilo, estando

R es carboxilo, alcoxi (C₁-C₄) carbonilo, tetrazolilo, 5-oxo-1,2,4-tiadiazolilo; 5-oxo-1,2,4-oxadiazolilo, alquil (C₁-C₄) sulfonilcarbamoílo o fenilsulfonilcarbamoílo;

R^2 es H o alcanoílo (C_1-C_5);

R⁴ es H, alquilo (C₁-C₇), o R⁴ y R¹ se toman juntos para formar un anillo carbocíclico de 5-9 átomos, estando dicho anillo opcionalmente monoinsaturado y opcionalmente mono-, di- o tri-sustituido independientemente con uno a tres sustituyentes seleccionados entre bromo, cloro, metoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluorometilo o metilo.

R⁵ es alquil (C₁-C₆) sulfonilo, cicloalquil (C₃-C₇) sulfonilo, cicloalquil (C₃-C₇) alquil (C₁-C₆) sulfonilo, alquil (C₁-C₆) carbonilo, cicloalquil (C₃-C₇) carbonilo, cicloalquil (C₃-C₇) alquil (C₁-C₆) carbonilo, G-sulfonilo o G-carbonilo, estando dicho alquil (C₁-C₆) sulfonilo, cicloalquil (C₃-C₇) sulfonilo, cicloalquil (C₃-C₇) alquil (C₁-C₆) sulfonilo, alquil (C₁-C₆) carbonilo, cicloalquil (C₃-C₇) carbonilo, cicloalquil (C₃-C₇) alquil (C₁-C₆) carbonilo opcionalmente mono-, di- o tri- sustituido en carbono

143
4
117

independientemente con hidroxí, fluoro, cloro, metoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluorometilo o metilo;

Z es metileno, etileno, propileno o etenileno;

G es Ar, Ar¹-V-Ar², Ar-alquileno(C₁-C₆), Ar-CONH-
5 alquileno(C₁-C₆), R¹²R¹³-amino, oxialquileno(C₁-C₆), amino
sustituido con Ar, o amino sustituido con Ar-alquileno(C₁-
C₆) y R¹¹, siendo R¹¹ H o alquilo(C₁-C₆), R¹² y R¹³ pueden
tomarse separadamente y se seleccionan independientemente
de H y alquilo(C₁-C₆), o R¹² y R¹³ se toman junto con el átomo
10 de nitrógeno al que están unidos, para formar un
azacicloalquilo de cinco o seis átomos, conteniendo dicho
azacicloalquilo opcionalmente un átomo de oxígeno y estando
opcionalmente sustituido con hasta dos oxo, hidroxí,
alquilo(C₁-C₆), fluoro o cloro;

15 Ar es un anillo de cinco a ocho átomos parcialmente
saturado o totalmente insaturado que tiene opcionalmente de
uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente
de oxígeno, azufre y nitrógeno, o un anillo bicíclico
constituido por dos anillos condensados, independientemente
20 de cinco o seis átomos, parcialmente saturados, totalmente
saturados o totalmente insaturados, tomados
independientemente, que tienen opcionalmente de uno a
cuatro heteroátomos seleccionados independientemente de
nitrógeno, azufre y oxígeno, o un anillo tricíclico
25 constituido por tres anillos condensados,

144
144

independientemente de cinco o seis átomos, parcialmente saturados, totalmente saturados o totalmente insaturados, que tienen opcionalmente de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, azufre y oxígeno, teniendo opcionalmente dicho anillo parcial o totalmente saturado, anillo bicíclico o anillo tricíclico, uno o dos grupos oxo sustituidos en carbono o uno o dos grupos oxo sustituidos en azufre; o Ar es un anillo de cinco a siete átomos totalmente saturado que tiene uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno;

Ar¹ y Ar² son cada uno independientemente un anillo de cinco a ocho átomos parcialmente saturado, totalmente saturado o totalmente insaturado que tiene opcionalmente de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, o un anillo bicíclico constituido por dos anillos condensados, independientemente de cinco o seis átomos, parcialmente saturados, totalmente saturados o totalmente insaturados, tomados independientemente, que tienen opcionalmente de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, azufre y oxígeno, o un anillo tricíclico constituido por tres anillos condensados, independientemente de cinco o seis átomos, parcialmente saturados, totalmente saturados o totalmente insaturados,

145
~~144~~
1

tomados independientemente, que tienen opcionalmente de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, azufre y oxígeno, teniendo opcionalmente dicho anillo parcial o totalmente saturado, anillo bicíclico o anillo tricíclico, uno o dos grupos oxo sustituidos en carbono o uno o dos grupos oxo sustituidos en azufre;

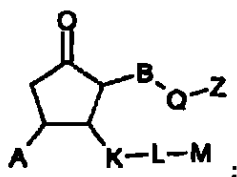
dichos restos Ar, Ar¹ y Ar² están opcionalmente sustituidos en carbono o en nitrógeno, en un anillo si el resto es monocíclico, en uno o en ambos anillos si el resto es bicíclico, o en uno, dos o tres anillos si el resto es tricíclico, con hasta tres sustituyentes por resto independientemente seleccionados de R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶, siendo R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ independientemente hidroxil, nitro, halo, carboxi, alcoxi(C₁-C₇), alcoxi(C₁-C₄)alquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄)carbonilo, alquilo(C₁-C₇), alqueno(C₂-C₇), alquino(C₂-C₇), cicloalquilo(C₃-C₇), cicloalquil(C₃-C₇)alquilo(C₁-C₄), cicloalquil(C₃-C₇)alcanofilo(C₁-C₄), formilo, alcanofilo(C₁-C₈), alcanoil(C₁-C₆)alquilo(C₁-C₆), alcanoil(C₁-C₄)amino, alcoxi(C₁-C₄)carbonilamino, hidroxisulfonilo, aminocarbonilamino, o aminocarbonilamino mono-N-, di-N,N-, di-N,N'-, o tri-N,N,N'-alquilo(C₁-C₄) sustituido, sulfonamido, alquil(C₁-C₄)sulfonamido, amino, mono-N- o di-N,N-alquil(C₁-C₄)amino, carbamoilo, mono-N- o di-N,N-alquil(C₁-C₄)carbamoilo, ciano, tiol, alquil(C₁-C₈)tio, alquil(C₁-C₆)sulfinilo, alquil(C₁-C₄)sulfonilo o mono-N- o

di-N,N-alquil (C₁-C₄)aminosulfinilo; y

V es un enlace, tioalquilenos (C₁-C₄), alquilenos (C₁-C₄)tío, alquilenos (C₁-C₄)oxi, oxialquilenos (C₁-C₄) o alquilenos (C₁-C₃) opcionalmente mono- o di-sustituido, cuando
5 V no es un enlace, independientemente con hidroxilo, o fluoro; y

(iv) un compuesto de Fórmula IV

10



Fórmula IV

15

profármacos del mismo, y las sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos y profármacos, en la que:

A es hidrógeno o hidroxilo;

B es propileno, propenileno o propinileno;

20

Q es propileno, -CH₂OCH₂-, tiazolilo, piridilo, fenilo o tienilo;

Z es carboxilo, alcoxi (C₁-C₆)carbonilo, tetrazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo o 5-oxo-1,2,4-oxadiazolilo;

K es etileno o etenileno;

25

L es un enlace o -CO-;

147.
~~148~~
149

M es $-\text{Ar}$, $-\text{Ar}^1-\text{V}-\text{Ar}^2$, $-\text{Ar}^1-\text{S}-\text{Ar}^2$ o $-\text{Ar}^1-\text{O}-\text{Ar}^2$, en los que Ar^1 y Ar^2 son o bien

5 (1) cada uno independientemente un anillo de cinco a ocho átomos totalmente insaturado que opcionalmente tiene de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, o un anillo bicíclico constituido por dos anillos condensados de cinco y/o seis átomos parcialmente saturados, totalmente saturados o totalmente insaturados, tomados
10 independientemente, que tienen opcionalmente uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, azufre y oxígeno, o un anillo tricíclico constituido por tres anillos condensados de cinco y/o seis átomos, parcialmente saturados, totalmente saturados o totalmente
15 insaturados, tomados independientemente que tienen opcionalmente uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, azufre y oxígeno, teniendo cualquiera de dichos anillos parcialmente saturados o totalmente saturados opcionalmente uno o más grupos oxo
20 sustituidos en carbono, o

(2) cada uno independientemente un anillo de cinco a ocho átomos totalmente saturado;

Ar^2 es un anillo de cinco a ocho átomos parcialmente saturado, totalmente saturado o totalmente insaturado que
25 opcionalmente tiene de uno a cuatro heteroátomos

148
TST

seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y
nitrógeno, o un anillo bicíclico constituido por dos
anillos condensados de cinco y/o seis átomos, parcialmente
saturados, totalmente saturados o totalmente insaturados,
5 tomados independientemente, que tienen opcionalmente uno a
cuatro heteroátomos seleccionados independientemente de
nitrógeno, azufre y oxígeno, o un anillo tricíclico
constituido por tres anillos condensados de cinco y/o seis
átomos, parcialmente saturados, totalmente saturados o
10 totalmente insaturados, tomados independientemente, que
tienen opcionalmente uno a cuatro heteroátomos
seleccionados independientemente de nitrógeno, azufre y
oxígeno, teniendo cualquiera de dichos anillos parcialmente
saturados o totalmente saturados opcionalmente uno o más
15 grupos oxo sustituidos en carbono;

dichos restos Ar y Ar¹, cuando son un anillo de cinco
a ocho átomos totalmente insaturado, un anillo bicíclico o
un anillo tricíclico, y dichos restos Ar² están cada uno
independientemente opcionalmente sustituidos en carbono, en
20 un anillo si el resto es monocíclico, en uno o en ambos
anillos si el resto es bicíclico, o en uno, dos o tres
anillos si el resto es tricíclico, con hasta tres
sustituyentes seleccionados de R¹, R² y R³, siendo R¹, R² y
R³ independientemente hidroxí, nitro, halo, alcoxi(C₁-C₇),
25 alcoxi(C₁-C₄)alquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄)carbonilo,

149
151

alquilo (C₁-C₇), alquenilo (C₂-C₇), alquinilo (C₂-C₇),
cicloalquilo (C₃-C₇), cicloalquil (C₃-C₇) alquilo (C₁-C₄),
cicloalquil (C₃-C₇) alcanofilo (C₁-C₄), formilo, alcanofilo (C₁-C₆),
alcanoil (C₁-C₆) alquilo (C₁-C₆), aminocarbonilamino, o
5 aminocarbonilamino mono-N-, di-N,N-, di-N,N'-, o tri-
N,N,N'-alquilo (C₁-C₄) sustituido, alcanoil (C₁-C₄) amino,
alcoxi (C₁-C₄) carbonilamino, sulfonamido, hidroxisulfonilo,
alquil (C₁-C₄) sulfonamido, amino, mono-N- o di-N,N-alquil (C₁-
C₄) amino, carbamofilo, mono-N- o di-N,N-alquil (C₁-
10 C₄) carbamofilo, ciano, tiol, alquil (C₁-C₆) tfo, alquil (C₁-
C₆) sulfinilo, alquil (C₁-C₄) sulfonilo o mono-N- o di-N,N-
alquil (C₁-C₄) aminosulfinilo;

R¹, R² y R³, cuando contienen un resto alquilo,
alquenilo, alquilenos o alquilenos, son opcionalmente
15 lineales o ramificados y están opcionalmente mono-, di- o
tri-sustituídos en carbono independientemente con halo o
hidroxi; y

V es un enlace, -CO- o alquilenos (C₁-C₃) opcionalmente
mono- o di-sustituído independientemente con hidroxi o
20 fluoro.

2. El uso de la Reivindicación 1, en donde el
medicamento a ser administrado, comprende el compuesto de
fórmula I, un profármaco del mismo o una sal
farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho
profármaco.

3. El uso de la Reivindicación 2, en donde el

150
752

compuesto de Fórmula I se selecciona de:

ácido 7-[(2'-hidroximetil-bifenil-4-ilmetil)-metanosulfonil-amino]-heptanoico;

5 ácido 7-{[4-(3-hidroximetil-tiofen-2-il)-bencil]-metanosulfonil-amino}-heptanoico;

ácido 7-[(2'-cloro-bifenil-4-ilmetil)-metanosulfonil-amino]-heptanoico;

ácido 7-{[4-(1-hidroxihexil)-bencil]-metanosulfonil-amino}-heptanoico;

10 ácido 7-[(4-butil-bencil)-metanosulfonil-amino]-heptanoico;

ácido 7-{[5-(1-hidroxihexil)-tiofen-2-ilmetil]-metanosulfonil-amino}-heptanoico;

15 ácido (3-{[(4-butil-bencil)-metanosulfonil-amino]-metil})fenil)-acético;

ácido 7-{[3-(3-clorofenil)-propil]-metanosulfonil-amino}-heptanoico;

ácido 7-{[3-(3,5-diclorofenil)-propil]-metanosulfonil-amino}-heptanoico;

20 ácido 5-(3-{[3-(3-clorofenil)-propil]-metanosulfonil-amino}-propil)-tiofeno-2-carboxílico;

ácido 7-{[2-(3,5-diclorofenoxi)-etil]-metanosulfonil-amino}-heptanoico;

25 ácido 5-(3-{[2-(3,5-diclorofenoxi)-etil]-metanosulfonil-amino}-propil)-tiofeno-2-carboxílico;

15f
7

N-[2-(3,5-dicloro-fenoxi)-etil]-N-[6-(1H-tetrazol-5-il)-hexil]-metanosulfonamida;

ácido trans-(4-{[3-(3,5-dicloro-fenil)-alil]-metanosulfonil-amino}-butoxi)-acético;

5 trans-N-[3-(3,5-dicloro-fenil)-alil]-N-[6-(1H-tetrazol-5-il)-hexil]-metanosulfonamida;

ácido trans-5-(3-{[3-(3,5-dicloro-fenil)-alil]-metanosulfonil-amino}-propil)-tiofeno-2-carboxílico; y

10 ácido trans-[3-([3-(3,5-dicloro-fenil)-alil]-metanosulfonil-amino)-metil]-fenil]-acético;

los profármacos de los mismos, y las sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos y de dichos profármacos.

15 4. El uso de la Reivindicación 1, en donde el medicamento a ser administrado, comprende el compuesto de fórmula II, un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho profármaco.

5. El uso de la Reivindicación 4, en donde el compuesto de fórmula I utilizado se selecciona de:

20 ácido (3-(((piridin-3-sulfonil)-(4-pirimidin-5-il-bencil)-amino)-metil)-fenil)-acético;

ácido (3-(((5-fenil-furan-2-ilmetil)-(piridin-3-sulfonil)-amino)-metil)-fenil)-acético;

25 ácido (3-(((piridin-3-sulfonil)-(4-pirimidin-2-il-bencil)-amino)-metil)-fenil)-acético;

152
147

ácido (3-(((piridin-3-sulfonil)-(4-tiazol-2-il-bencil)-amino)-metil)-fenil)-acético;

ácido (3-(((4-pirazin-2-il-bencil)-(piridin-3-sulfonil)-amino)-metil)-fenil)-acético;

5 ácido (3-(((4-ciclohexil-bencil)-(piridin-3-sulfonil)-amino)-metil)-fenoxi)-acético;

ácido (3-(((piridin-3-sulfonil)-(4-piridin-2-il-bencil)-amino)-metil)-fenoxi)-acético;

10 ácido (3-(((piridin-3-sulfonil)-(4-piridin-3-il-bencil)-amino)-metil)-fenoxi)-acético;

ácido (3-(((piridin-3-sulfonil)-(4-piridin-4-il-bencil)-amino)-metil)-fenoxi)-acético;

ácido (3-(((piridin-3-sulfonil)-(4-tiazol-2-il-bencil)-amino)-metil)-fenoxi)-acético;

15 ácido (3-(((2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilmetil)-(piridin-3-sulfonil)-amino)-metil)-fenil)-acético;

ácido (3-(((benzofuran-2-ilmetil)-(piridin-3-sulfonil)-amino)-metil)-fenil)-acético;

20 ácido (3-(((4-butil-bencil)-(piridin-3-sulfonil)-amino)-metil)-fenil)-acético;

ácido (3-(((bencenosulfonil-(4-butil-bencil)-amino)-metil)-fenil)-acético;

ácido (3-(((4-butil-bencil)-(1-metil-1H-imidazol-4-sulfonil)-amino)-metil)-fenil)-acético;

25 ácido (3-(((4-dimetilamino-bencil)-(piridin-3-

153
4
51

sulfonil)-amino)-metil)-fenil)-acético;

ácido (3-(((4-dimetilamino-bencil)-(piridin-3-sulfonil)-amino)-metil)-fenoxi)-acético;

ácido (3-(((4-terc-butil-bencil)-(piridin-3-sulfonil)-amino)-metil)-fenoxi)-acético;

ácido trans-(3-(((3-(3,5-dicloro-fenil)-alil)-(piridin-3-sulfonil)-amino)-metil)-fenil)-acético; y

ácido (3-(((2-(3,5-dicloro-fenoxi)-etil)-(piridin-3-sulfonil)-amino)-metil)-fenoxi)-acético;

los profármacos de los mismos, y las sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos y dichos profármacos.

6. El uso de la Reivindicación 1, en donde el medicamento a ser administrado, comprende el compuesto de fórmula III, un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho profármaco.

7. El uso de la Reivindicación 6, en donde en el compuesto de fórmula III, B es N; R es carboxilo, alcoxi(C₁-C₆) carbonilo o tetrazolilo; Z es etilenilo; R¹ y R² son cada uno H; y L es CH₂-metafenileno-CH₂ o n-propileno-X; un profármaco del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho profármaco.

8. El uso de la Reivindicación 6, en donde el medicamento a ser administrado, comprende el compuesto de fórmula III, en el que R⁵ se

selecciona de alquil(C₁-C₆)carbonilo, opcionalmente mono-, di-, o tri-sustituido con hidroxilo o fluoro; alquil(C₁-C₃)sulfonilo o cicloalquil(C₃-C₇)sulfonilo; y G-sulfonilo, en el que G es fenilo, imidazolilo, piridilo, pirazolilo o pirimidilo opcionalmente mono-, di-, o tri-sustituido en carbono o nitrógeno con cloro, fluoro, metoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluorometilo o metilo; un profármaco del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho profármaco.

9. El uso de la Reivindicación 1, en donde el medicamento a ser administrado, comprende el compuesto de fórmula IV, un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho profármaco.

10. El uso de la Reivindicación 9, en donde el compuesto de fórmula IV utilizado se selecciona de:

/ácido *trans*-7-(2-(2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-vinil)-5-oxo-ciclopentil)-heptanoico;

/ácido *trans*-7-(2-(2-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-vinil)-5-oxo-ciclopentil)-heptanoico;

/ácido *trans*-7-(2-(2-(3,5-diclorofenil)-vinil)-5-oxo-ciclopentil)-heptanoico;

ácido *trans*-7-(2-(2-(3-clorofenil-vinil)-5-oxo-ciclopentil)-heptanoico;

ácido *trans*-7-(2-oxo-5-(2-(3-trifluorometil-fenil)-vinil)-ciclopentil)-heptanoico;

155
157

ácido *trans*-7-(2-(2-(4-fluoro-fenil)-vinil)-5-oxo-ciclopentil)-heptanoico;

trans-7-(2-(2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-vinil)-5-oxo-ciclopentil)-heptanoato de etilo;

5 *trans*-7-(2-(2-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-vinil)-5-oxo-ciclopentil)-heptanoato de etilo;

trans-7-(2-(2-(3,5-diclorofenil)-vinil)-5-oxo-ciclopentil)-heptanoato de etilo;

10 *trans*-7-(2-(2-(3-clorofenil-vinil)-5-oxo-ciclopentil)-heptanoato de etilo;

trans-7-(2-oxo-5-(2-(3-trifluorometil-fenil)-vinil)-ciclopentil)-heptanoato de etilo;

trans-7-(2-(2-(4-fluoro-fenil)-vinil)-5-oxo-ciclopentil)-heptanoato de etilo;

15 *trans*-3-(2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-vinil)-2-(6-(2H-tetrazol-5-il)-hexil)-ciclopentanona;

trans-3-(2-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-vinil)-2-(6-(2H-tetrazol-5-il)-hexil)-ciclopentanona;

20 *trans*-3-(2-(3,5-dicloro-fenil)-vinil)-2-(6-(2H-tetrazol-5-il)-hexil)-ciclopentanona;

trans-3-(2-(3-cloro-fenil)-vinil)-2-(6-(2H-tetrazol-5-il)-hexil)-ciclopentanona;

trans-3-(2-(3-trifluorometil-fenil)-vinil)-2-(6-(2H-tetrazol-5-il)-hexil)-ciclopentanona; y

25 *trans*-3-(2-(4-fluoro-fenil)-vinil)-2-(6-(2H-tetrazol-

156
151

5-il)-hexil)-ciclopentanona;

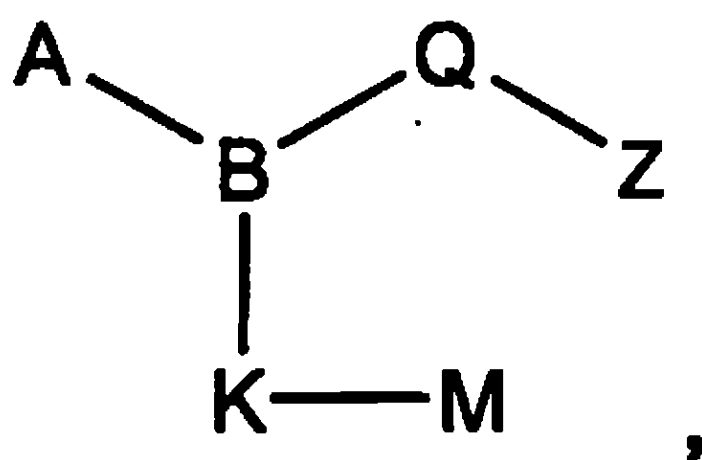
los profármacos de los mismos, y las sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos y dichos profármacos.

5 11. El uso de la reivindicación 1 en el que dicho medicamento se administra de manera oral.

12. El uso de la reivindicación 1 en el que dicho medicamento se administra de manera transdérmica.

RESUMEN

La presente invención se refiere a métodos para tratar la impotencia o la disfunción eréctil, que comprenden la administración a un paciente que necesite tal tratamiento de una cantidad para tratar la impotencia o la disfunción eréctil de un agonista de receptores de prostaglandinas.



(I)

NOTA: Se refira el folio 12x12, (160) y
el 164 correspondiente al extracto para
publicación.

Carrera 13 No. 27-00 Píao 5 y 10
Conmutador: 334 12 21-23-4
Fax: 281 31 25 e-mail: info@ic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia

2020
Bogotá, D.C.

Doctor
CARLOS R. OLARTE
Apoderado Sustituto

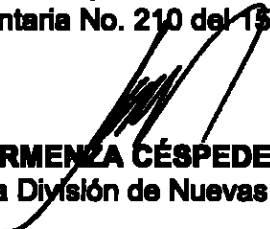
REFERENCIA:	Radicación No.	00-92096
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio No.	0712
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica que:

- Debe allegar copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente otorgado por el inventor al solicitante o a su causante (art. 26-k, Dec 486/2000).
- Debe indicarse el domicilio del inventor (Art. 27-e, D 486/00).

En cumplimiento del artículo 39 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el artículo 8 de la Resolución Reglamentaria No. 210 del 15 de enero del 2001.


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 22 MAR. 2021.

202027/202022

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 382 2695
E-mail: Info@sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia