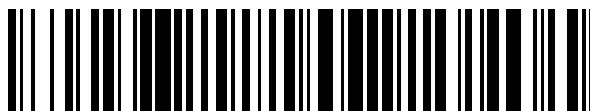


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 414 808**

51 Int. Cl.:

**C07D 471/04** (2006.01)

**A61K 31/33** (2006.01)

**A61P 9/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.12.2009 E 09768334 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.05.2013 EP 2379071**

54 Título: **Nuevas pirazolopiridinas sustituidas de manera alifática y su uso**

30 Prioridad:

**19.12.2008 DE 102008063992**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**22.07.2013**

73 Titular/es:

**BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH  
(100.0%)  
Alfred-Nobel-Strasse 10  
40789 Monheim, DE**

72 Inventor/es:

**SCHIROK, HARTMUT;  
GRIEBENOW, NILS;  
FÜRSTNER, CHANTAL;  
MITTENDORF, JOACHIM;  
STASCH, JOHANNES-PETER;  
WUNDER, FRANK y  
HEITMEIER, STEFAN**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 414 808 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Nuevas pirazolopiridinas sustituidas de manera alifática y su uso

La presente solicitud se refiere a nuevas pirazolopiridinas sustituidas de manera alifática, a procedimientos para su preparación así como a su uso para la preparación de medicamentos para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, en particular para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades cardiovasculares.

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

Mediante la formación de GMPc y la regulación resultante de la misma de fosfodiesterasas, canales de iones y proteínas cinasa, la guanilato ciclasa desempeña un papel decisivo en diferentes procesos fisiológicos, en particular en la relajación y proliferación de células del músculo liso, la agregación y adhesión plaquetaria, la transmisión de señales neuronales así como en enfermedades que se basan en una alteración de los procesos mencionados anteriormente. En condiciones fisiopatológicas puede estar suprimido el sistema NO/GMPc, lo que puede llevar por ejemplo a hipertensión arterial, una activación plaquetaria, una proliferación celular aumentada, disfunción endotelial, aterosclerosis, angina de pecho, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, trombosis, accidente cerebrovascular y disfunción sexual.

Una posibilidad de tratamiento independiente de NO que se refiere a la influencia de la ruta de señales del GMPc en organismos para enfermedades de este tipo es un planteamiento muy prometedor debido a la elevada eficacia que cabe esperar y a los pocos efectos secundarios.

Para la estimulación terapéutica de la guanilato ciclasa soluble se usaban hasta el momento exclusivamente compuestos tales como nitratos orgánicos, cuya acción se basa en NO. Éste se forma mediante bioconversión y activa la guanilato ciclasa soluble mediante el ataque al átomo central de hierro del grupo hemo. Además de los efectos secundarios, el desarrollo de tolerancia pertenece a las desventajas decisivas de este modo de tratamiento.

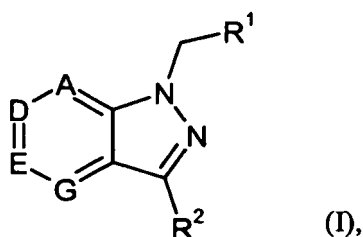
En los últimos años se describieron algunas sustancias que estimulan directamente la guanilato ciclasa soluble, es decir sin liberación previa de NO, tal como por ejemplo 3-(5'-hidroximetil-2'-furyl)-1-bencilindazol [YC- 1; Wu y col., Blood 84 (1994), 4226; Mülsch y col., Brit. J. Pharmacol. 120 (1997), 681], ácidos grasos [Goldberg y col., J. Biol. Chem. 252 (1977), 1279], hexafluorofosfato de difenilyodonio [Pettibone y col., Eur. J. Pharmacol. 116 (1985), 307], isoliquiritigenina [Yu y col., Brit. J. Pharmacol. 114 (1995), 1587] así como distintos derivados de pirazol sustituidos (documento WO 98/16223).

Los derivados de pirazona anelados se describen, entre otros, en los documentos WO 98/23619, WO 00/06568, WO 00/06569, WO 02/42299, WO 02/42300, WO 02/42301, WO 02/42302, WO 02/092596, WO 03/004503, WO 03/095451, WO 2007/124854, WO 2007/128454 y WO 2008/031513 como estimuladores de la guanilato ciclasa soluble. No obstante, se mostró que estos compuestos presentan desventajas en parte con respecto a sus propiedades fisicoquímicas, tales como por ejemplo su solubilidad, o en cuanto a sus propiedades *in vivo*, tales como por ejemplo su comportamiento en el hígado, su comportamiento farmacocinético, su relación dosis-efecto y/o su ruta metabólica.

Así mismo, los documentos WO 01/57024, WO 03/035005 así como el documento WO 2005/030121 dan a conocer distintos derivados de pirazol anelados para el tratamiento de enfermedades.

Era objetivo de la presente invención proporcionar nuevas sustancias que actúen como estimuladores de la guanilato ciclasa soluble y que presenten un perfil fisicoquímico, farmacocinético y/o terapéutico igual o mejorado con respecto a los compuestos conocidos del estado de la técnica.

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



en la que

A representa CR<sup>3</sup> o N,  
en donde

5 R<sup>3</sup> representa hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), trifluorometilo, amino, alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y trifluorometoxilo,

D representa CR<sup>4</sup> o N,  
en donde

10 R<sup>4</sup> representa hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), trifluorometilo, amino, alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y trifluorometoxilo,

E representa CR<sup>5</sup> o N,  
en donde

15 R<sup>5</sup> representa hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), trifluorometilo, amino, alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y trifluorometoxilo,

G representa CR<sup>6</sup> o N,  
en donde

R<sup>6</sup> representa hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), trifluorometilo, amino, alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y trifluorometoxilo, con la condición de que como máximo 2 de los grupos A, D, E y G signifiquen N,

20 R<sup>1</sup> representa cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>),  
en donde cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de flúor y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

R<sup>2</sup> representa pirrolinilo, dihidropirazolilo, imidazolinilo, dihidrooxazolilo, dihidroisoxazolilo, dihidro-1,2,4-triazolilo, dihidro-1,2,4-oxadiazolilo, dihidro-1,3,4-oxadiazolilo, dihidro-1,2,4-tiadiazolilo, dihidropirranilo, 1,4-dihidropiridilo, tetrahidropirimidinilo, 1,3-oxazinilo, furilo, tienilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo o triazinilo, en donde pirrolinilo, dihidropirazolilo, imidazolinilo, dihidrooxazolilo, dihidroisoxazolilo, dihidro-1,2,4-triazolilo, dihidro-1,2,4-oxadiazolilo, dihidro-1,3,4-oxadiazolilo, dihidro-1,2,4-tiadiazolilo, dihidropirranilo, 1,4-dihidropiridilo, tetrahidropirimidinilo, 1,3-oxazinilo, furilo, tienilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo y triazinilo puede estar sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de halógeno, azido, nitro, ciano, -R<sup>7</sup>, -C(=O)-R<sup>7</sup>, -C(=O)-OR<sup>7</sup>, -C(=O)-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -O-(C=O)<sub>n</sub>-R<sup>7</sup>, -O-C(=O)-OR<sup>7</sup>, -O-C(=O)-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -S(O)<sub>p</sub>-R<sup>7</sup>, -SO<sub>2</sub>-OR<sup>7</sup>, -SO<sub>2</sub>-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NR<sup>7</sup>-C(=O)<sub>n</sub>-R<sup>8</sup>, -NR<sup>7</sup>-SO<sub>2</sub>-R<sup>8</sup>, -NR<sup>7</sup>-C(=O)-OR<sup>8</sup>, -NR<sup>9</sup>-C(=O)-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> y -NR<sup>9</sup>-SO<sub>2</sub>-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>,  
en los que

n representa un número 0 o 1,

35 p representa un número 0, 1 o 2,

R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> representan en cada caso independientemente entre sí hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), cicloalquenilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), heterociclilo de 4 a 8 miembros o heteroarilo de 5 a 10 miembros,

40 en los que R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> por su parte pueden estar sustituidos con de 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de halógeno, azido, nitro, ciano, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilcarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilcarboniloxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxicarbonilo, alcoxicarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), aminocarbonilo, mono-alquilaminocarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), di-alquilaminocarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxilo, trifluorometoxilo, alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), oxo, mercapto, alquiltio (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), amino, mono-alquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), di-alquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), formilamino, alquilcarbonilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxicarbonilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), cicloalquenilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) así como heterociclilo de 4 a 8 miembros,

o  
R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> junto con el resto, al que ambos están unidos en cada caso, forman un heterociclo de 4 a 8 miembros,

o  
R<sup>7</sup> y R<sup>9</sup> junto con el resto, al que ambos están unidos en cada caso, forman un heterociclo de 4 a 8 miembros,

50 así como sus N-óxidos, sales, solvatos, sales de los N-óxidos y solvatos de los N-óxidos y sales.

Compuestos de acuerdo con la invención son los compuestos de fórmula (I) y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, los compuestos comprendidos por la fórmula (I) de las fórmulas mencionadas a continuación y sus sales, solvatos y solvatos de las sales así como los compuestos abarcados por la fórmula (I), mencionados a continuación como ejemplos de realización y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, siempre que en el caso de los compuestos abarcados por la fórmula (I), mencionados a continuación, no se trate ya de sales, solvatos y solvatos

de las sales.

Compuestos de acuerdo con la invención son así mismo N-óxidos de los compuestos de fórmula (I) así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

5 Los compuestos de acuerdo con la invención, en función de su estructura, pueden existir en formas estereoisoméricas (enantiómeros, diastereómeros). La presente invención incluye por lo tanto los enantiómeros o diastereómeros y sus mezclas respectivas. A partir de mezclas de este tipo de enantiómeros y/o diastereómeros pueden aislarse de manera conocida los componentes estereoisómeros individuales.

Siempre que los compuestos de acuerdo con la invención puedan existir en formas tautoméricas, la presente invención comprende todas las formas tautoméricas.

10 Como sales en el contexto de la presente invención se prefieren sales fisiológicamente inocuas de los compuestos de acuerdo con la invención. Pero también están incluidas sales, que no son adecuadas en sí para aplicaciones farmacéuticas pero pueden usarse para el aislamiento o la purificación de los compuestos de acuerdo con la invención.

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

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

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

30 En el contexto de la presente invención los sustituyentes tienen el siguiente significado, siempre que no se especifique lo contrario:

35 Alquilo representa en el contexto de la invención un resto alquilo lineal o ramificado con el número indicado en cada caso de átomos de carbono. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, iso-butilo, 1-metilpropilo, terc-butilo, n-pentilo, iso-pentilo, 1-etilpropilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, n-hexilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 3,3-dimetilbutilo, 1-etilbutilo y 2-etilbutilo.

Cicloalquilo representa en el contexto de la invención un resto alquilo saturado, monocíclico, con 3 a 8 átomos de carbono. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

40 Alquenilo representa en el contexto de la invención un resto alquenilo lineal o ramificado con 2 a 6 átomos de carbono y uno o dos dobles enlaces. Preferentemente es un resto alquenilo lineal o ramificado con 2 a 4 átomos de carbono y un doble enlace. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: vinilo, alilo, isopropenilo y n-but-2-en-1-ilo.

45 Cicloalquenilo representa en el contexto de la invención un carbociclo monocíclico con 3 a 8 átomos de carbono y un doble enlace. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo y ciclooctenilo.

50 Alquilcarbonilo representa en el contexto de la invención un resto alquilo lineal o ramificado con 1 a 6 o de 1 a 4 átomos de carbono en la cadena de alquilo y un grupo carbonilo unido en la posición 1. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: metilcarbonilo, etilcarbonilo, n-propilcarbonilo, iso-propilcarbonilo, n-butilcarbonilo, iso-butilcarbonilo y terc-butilcarbonilo.

Alquilcarboniloxilo representa en el contexto de la invención un resto alquilcarbonilo lineal o ramificado, que está unido a través de un átomo de oxígeno y que porta de 1 a 6 o de 1 a 4 átomos de carbono en la cadena de alquilo. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: metilcarboniloxilo, etilcarboniloxilo, n-propilcarboniloxilo, iso-propilcarboniloxilo, n-butilcarboniloxilo, iso-butilcarboniloxilo y terc-butilcarboniloxilo.

Alcoxilo representa en el contexto de la invención un resto alcoxilo lineal o ramificado con 1 a 4 átomos de carbono. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: metoxilo, etoxilo, n-propoxilo, isopropoxilo, 1-metilpropoxilo, n-butoxilo, iso-butoxilo y terc-butoxilo. Alquiltio representa en el contexto de la invención un resto alquiltio lineal o ramificado con 1 a 6 o de 1 a 4 átomos de carbono. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: metiltio, etiltio, n-propiltio, isopropiltio, n-butiltio, terc-butiltio, n-pentiltio y n-hexiltio.

Alcoxicarbonilo representa en el contexto de la invención un resto alcoxilo lineal o ramificado con 1 a 6 o de 1 a 4 átomos de carbono y un grupo carbonilo unido al oxígeno. Preferentemente es un resto alcoxicarbonilo lineal o ramificado con 1 a 4 átomos de carbono en el grupo alcoxilo. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, n-propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo y terc-butoxicarbonilo.

Mono-alquilamino representa en el contexto de la invención un grupo amino con un sustituyente alquilo lineal o ramificado, que presenta de 1 a 6 átomos de carbono. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: metilamino, etilamino, n-propilamino, isopropilamino y terc-butilamino.

Di-alquilamino representa en el contexto de la invención un grupo amino con dos sustituyentes alquilo lineales o ramificados iguales o diferentes, que presentan en cada caso de 1 a 6 átomos de carbono. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: *N,N*-dimetilamino, *N,N*-dietilamino, *N*-etil-*N*-metilamino, *N*-metil-*N*-propilamino, *N*-isopropil-*N*-propilamino, *N*-terc-butil-*N*-metilamino, *N*-etil-*N*-pentilamino y *N*-n-hexil-*N*-metilamino.

Mono-alquilaminocarbonilo representa en el contexto de la invención un grupo amino que está enlazado a través de un grupo carbonilo y que presenta un sustituyente alquilo lineal o ramificado con 1 a 6 o de 1 a 4 átomos de carbono. Preferentemente es un resto mono-alquilaminocarbonilo con 1 a 4 átomos de carbono en el grupo alquilo. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: metilaminocarbonilo, etilaminocarbonilo, *n*-propilaminocarbonilo, isopropilaminocarbonilo, *n*-butilaminocarbonilo, *terc*-butilaminocarbonilo, *n*-pentilaminocarbonilo y *n*-hexilaminocarbonilo.

Di-alquilaminocarbonilo representa en el contexto de la invención un grupo amino, que está enlazado a través de un grupo carbonilo y que presenta dos sustituyentes alquilo lineales o ramificados iguales o diferentes con en cada caso de 1 a 6 o de 1 a 4 átomos de carbono. Preferentemente es un resto dialquilaminocarbonilo con en cada caso de 1 a 4 átomos de carbono por grupo alquilo. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: *N,N*-dimetilaminocarbonilo, *N,N*-dietilaminocarbonilo, *N*-etil-*N*-metilaminocarbonilo, *N*-metil-*N*-*n*-propilaminocarbonilo, *N*-*n*-butil-*N*-metilaminocarbonilo, *N*-terc-butil-*N*-metilaminocarbonilo, *N*-*n*-pentil-*N*-metilaminocarbonilo y *N*-*n*-hexil-*N*-metilaminocarbonilo.

Alquilcarbonilamino representa en el contexto de la invención un grupo amino con un sustituyente alquilcarbonilo lineal o ramificado, que presenta de 1 a 6 o de 1 a 4 átomos de carbono en la cadena de alquilo y que está enlazado a través del grupo carbonilo con el átomo de N. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: metilcarbonilamino, etilcarbonilamino, propilcarbonilamino, *n*-butilcarbonilamino, iso-butilcarbonilamino y *terc*-butilcarbonilamino.

Alcoxicarbonilamino representa en el contexto de la invención un grupo amino con un sustituyente alcoxicarbonilo lineal o ramificado, que presenta de 1 a 6 o de 1 a 4 átomos de carbono en la cadena de alquilo y que está enlazado a través del grupo carbonilo con el átomo de N. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: metoxicarbonilamino, etoxicarbonilamino, propoxicarbonilamino, *n*-butoxicarbonilamino, iso-butoxicarbonilamino y *terc*-butoxicarbonilamino.

Heteroarilo de 5 a 10 miembros representa en el contexto de la invención un heterociclo aromático mono u opcionalmente bicíclico (heteroaromático) con en total de 5 a 10 átomos de anillo, que contiene hasta tres heteroátomos de anillo iguales o diferentes de la serie N, O y/o S y que está enlazado a través de un átomo de carbono de anillo u opcionalmente a través de un átomo de nitrógeno de anillo. A modo de ejemplo se mencionan: furilo, pirrolilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, Indolilo, indazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, pirazolo[3,4-*b*]piridinilo. Preferentemente son restos heteroarilo monocíclicos de 5 o 6 miembros con hasta tres heteroátomos de anillo de la serie N, O y/o S tal como por ejemplo furilo, tienilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo. Un heterociclo de 4 a 8 miembros representa en el contexto de la invención un heterociclo saturado, monocíclico, con en total de 4 a 8 átomos de anillo, que contiene uno o dos heteroátomos de anillo de la serie N, O, S, SO y/o SO<sub>2</sub> y que está enlazado a través de un átomo de carbono de anillo u opcionalmente un átomo de nitrógeno de anillo. Preferentemente es un heterociclo de 5 a 7 miembros con uno o dos heteroátomos de anillo de la serie N, O y/o S, de manera especialmente preferente un heterociclo de 5 o 6 miembros con uno o dos heteroátomos de anillo de la serie N y/o O. A modo de ejemplo se mencionan: azetidínilo, oxetanilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, tetrahidrofuranilo, tiolanilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopianilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, hexahidroazepínilo y hexahidro-1,4-diazepínilo. Preferentemente son pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo,

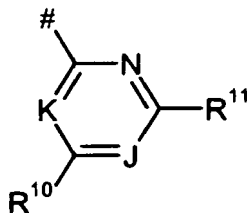
piperazinilo, tetrahidropiranilo y morfolinilo.

Halógeno incluye en el contexto de la invención flúor, cloro, bromo y yodo. Preferentemente son cloro o flúor.

5 Cuando los restos en los compuestos de acuerdo con la invención están sustituidos, los restos, siempre que no se especifique lo contrario, pueden estar mono- o polisustituidos. En el contexto de la presente invención es válido que para todos los restos que aparecen varias veces, su significado es independiente uno de otro. Se prefiere una sustitución con uno, dos o tres sustituyentes iguales o diferentes. De manera muy especialmente preferente la sustitución es un un sustituyente.

Preferentemente en el contexto de la presente invención son compuestos de fórmula (I), en la que

10 A representa CR<sup>3</sup> o N,  
 en donde  
 R<sup>3</sup> representa hidrógeno,  
 D representa CR<sup>4</sup> o N,  
 en donde  
 R<sup>4</sup> representa hidrógeno,  
 15 E representa CR<sup>5</sup> o N,  
 en donde  
 R<sup>5</sup> representa hidrógeno,  
 G representa CR<sup>6</sup> o N,  
 en donde  
 20 R<sup>6</sup> representa hidrógeno,  
 con la condición de que como máximo 2 de los grupos A, D, E y G signifiquen N,  
 R<sup>1</sup> representa ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo,  
 en donde ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados  
 25 independientemente entre sí del grupo de flúor y metilo,  
 R<sup>2</sup> representa un grupo de fórmula

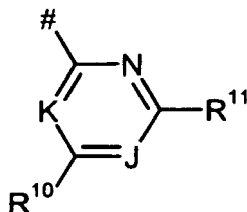


en la que  
 # representa el sitio de unión al heterobiciclo,  
 K representa CH o N,  
 30 J representa CR<sup>12</sup>, N o N<sup>+</sup>-O<sup>-</sup>,  
 en donde  
 R<sup>12</sup> representa halógeno, nitro, ciano, -R<sup>7</sup>, -C(=O)-R<sup>7</sup>, -C(=O)-OR<sup>7</sup>, -C(=O)-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -O-(C=O)<sub>n</sub>-R<sup>7</sup>, -O-C(=O)-OR<sup>7</sup>,  
 -O-C(=O)-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -S(O)<sub>p</sub>-R<sup>7</sup>, -SO<sub>2</sub>-OR<sup>7</sup>, -SO<sub>2</sub>-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NR<sup>7</sup>-(C=O)<sub>n</sub>-R<sup>8</sup>, -NR<sup>7</sup>-SO<sub>2</sub>-R<sup>8</sup>, -NR<sup>7</sup>-C(=O)-OR<sup>8</sup>, -NR<sup>9</sup>-  
 35 C(=O)-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> y -NR<sup>9</sup>-SO<sub>2</sub>-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>,  
 en donde  
 n representa el número 0 o 1,  
 p representa el número 0 o 2,  
 R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> representan en cada caso independientemente entre sí hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>),  
 40 cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), cicloalquenilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), fenilo, heterociclilo de 5 a 7 miembros o heteroarilo de 5 o 6  
 miembros,  
 en los que R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> por su parte pueden estar sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados  
 independientemente entre sí del grupo de flúor, cloro, ciano, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxilo,  
 trifluorometoxilo, alcóxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), oxo, amino, mono-alquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y di-alquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),  
 45 <sup>o</sup>  
 R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> junto con el resto, al que ambos están unidos en cada caso, forman un heterociclo de 5 a 7 miembros,  
<sup>o</sup>  
 R<sup>7</sup> y R<sup>9</sup> junto con el resto, al que ambos están unidos en cada caso, forman un heterociclo de 5 a 7 miembros,  
 así como sus N-óxidos, sales, solvatos, sales de los N-óxidos y solvatos de los N-óxidos y sales.

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

50 A representa N,  
 D representa CR<sup>4</sup>,  
 en donde

R<sup>4</sup> representa hidrógeno,  
 E representa CR<sup>5</sup>,  
 en donde  
 R<sup>5</sup> significa hidrógeno,  
 G representa CR<sup>6</sup>,  
 en donde  
 R<sup>6</sup> representa hidrógeno,  
 R<sup>1</sup> representa ciclohexilo o cicloheptilo,  
 R<sup>2</sup> representa un grupo de fórmula



en la que  
 # representa el sitio de unión al heterobiciclo,  
 K representa N,  
 J representa CR<sup>12</sup> o N,  
 en donde  
 R<sup>12</sup> representa hidrógeno, -R<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>-(C=O)<sub>n</sub>-R<sup>8</sup>, -NR<sup>7</sup>-C(=O)-OR<sup>8</sup> o piridilo,  
 en donde

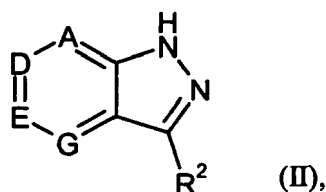
n representa el número 1,  
 R<sup>7</sup> representa hidrógeno, trifluorometilo o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),  
 en donde alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) por su lado puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo de flúor, trifluorometilo, hidroxilo y metoxilo,  
 R<sup>8</sup> representa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>),  
 en donde alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) por su parte pueden estar sustituidos con un sustituyente seleccionado del grupo de flúor, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxilo, metoxilo y oxo,  
 R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> junto con el resto, al que ambos están unidos en cada caso, forman un heterociclo de 5 a 7 miembros,

así como sus N-óxidos, sales, solvatos, sales de los N-óxidos y solvatos de los N-óxidos y sales.

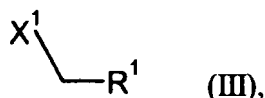
Las definiciones de restos indicados en detalle en las combinaciones respectivas o combinaciones preferidas de restos se sustituyen independientemente de las combinaciones indicadas respectivas de los restos de manera aleatorias también por definiciones de restos de otras combinaciones.

Se prefieren especialmente combinaciones de dos o varias de las varias gamas preferidas mencionadas.

Los compuestos de acuerdo con la invención de fórmula (I) pueden producirse, haciéndose reaccionar un compuesto de fórmula (II)



en la que A, D, E, G y R<sup>2</sup> en cada caso tienen los significados indicados anteriormente, en un disolvente inerte en presencia de una base adecuada con un compuesto de fórmula (III)



en la que R<sup>1</sup> tiene el significado indicado anteriormente

y  
 X<sup>1</sup> representa un grupo saliente adecuado, tal como tosilato, mesilato o halógeno, en particular bromo, opcionalmente el compuesto resultante de fórmula (I) modificado según procedimientos habituales de la bibliografía adicionalmente en el alcance indicado anteriormente de los restos y sustituyentes individuales y los compuestos de acuerdo con la invención así obtenidos se convierten opcionalmente con los (i) disolventes y/o (ii) ácidos o bases correspondientes en sus solvatos, sales y/o solvatos de las sales.

5 Disolventes inertes para la etapa de procedimiento (II) + (III)  $\rightarrow$  (I) son por ejemplo éteres tales como dietil éter, dioxano, tetrahidrofurano, glicol dimetil éter o dietilenglicol dimetil éter, hidrocarburos tales como benceno, tolueno, xileno, hexano, ciclohexano o fracciones de petróleo, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, triclorometano, tetraclorometano, 1,2-dicloroetano, tricloroetileno o clorobenceno, u otros disolventes tales como acetona, acetato de etilo, acetonitrilo, piridina, dimetilsulfóxido, *N,N*-dimetilformamida (DMF), *N,N'*-dimetilpropilenurea (DMPU) o *N*-metilpirrolidona (NMP). Así mismo es posible usar mezclas de los disolventes mencionados. Preferentemente se usa dimetilformamida.

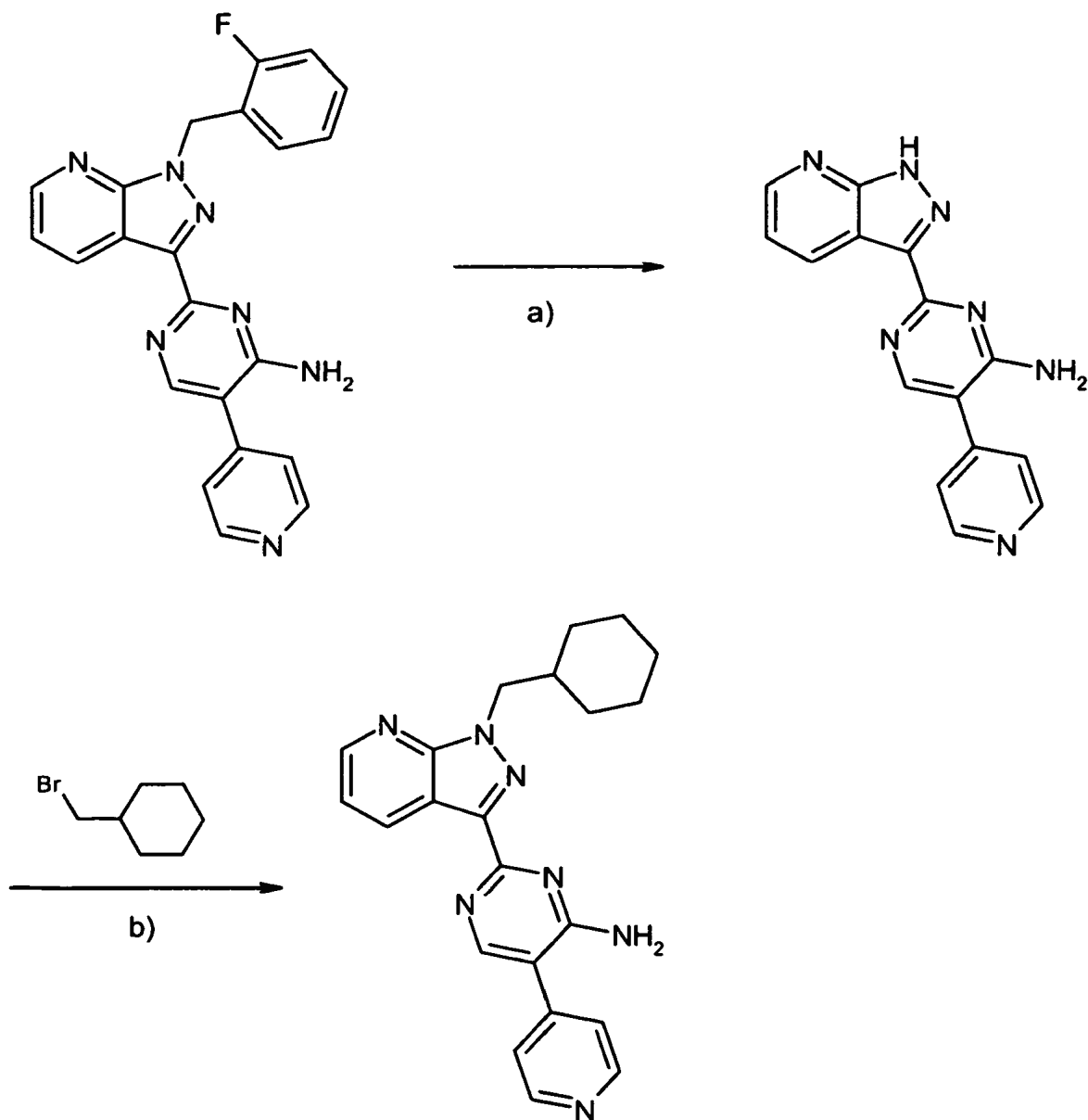
10 Como bases para la etapa de procedimiento (II) + (III)  $\rightarrow$  (I) son adecuadas las bases inorgánicas u orgánicas habituales. A estas pertenecen preferentemente hidróxidos alcalinos tales como por ejemplo hidróxido de litio, de sodio o de potasio, carbonatos alcalinos o alcalinotérreos tales como carbonato de litio, de sodio, de potasio o de cesio, alcoholatos alcalinos tales como metanolato de sodio o de potasio, etanolato de sodio o de potasio o terc-butilato de litio, de sodio o de potasio, hidruros alcalinos tales como hidruro de sodio o de potasio, amidas tales como amida de sodio, bis(trimetilsilil)amida de litio o de potasio o diisopropilamida de litio, o aminas orgánicas tales como *N,N*-diisopropiletilamina, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN) y 1,8-diazabicyclo[ 5.4.0]undec-7-eno (DBU).  
15 Preferentemente se usan carbonato de cesio e hidruro de sodio.

20 La base se usa a este respecto en una cantidad de 1 a 5 moles, preferentemente en una cantidad de 1 a 2,5 moles, con respecto a 1 mol del compuesto de fórmula (II). La reacción tiene lugar en general en un intervalo de temperatura de -10 °C a +100 °C, preferentemente a de +0 °C a +30 °C. La reacción puede realizarse a este respecto a presión normal, elevada o a presión reducida (por ejemplo de 0,05 a 0,5 MPa), opcionalmente en un microondas. En general se trabaja a presión normal.

25 Los compuestos de fórmula (II) se conocen en la bibliografía o pueden producirse en analogía a procedimientos conocidos de la bibliografía partiendo de compuestos que pueden obtenerse comercialmente o que se describen en la bibliografía [véanse, por ejemplo los documentos WO 03/095451 y WO 03/097063]. Los compuestos de fórmula (III) pueden obtenerse comercialmente, se conocen de la bibliografía o pueden producirse en analogía a procedimientos conocidos en la bibliografía.

La preparación de los compuestos de acuerdo con la invención puede ilustrarse a modo de ejemplo mediante los siguientes esquemas de síntesis:



**Esquema 1**

[a) sodio,  $\text{NH}_3$ ,  $\text{NH}_4\text{Cl}$ ; b)  $\text{CsCO}_3$ , DMF]

Los compuestos de acuerdo con la invención tienen propiedades farmacológicas valiosas y pueden usarse para la prevención y el tratamiento de enfermedades en seres humanos y animales. Los compuestos de acuerdo con la invención abren una alternativa de tratamiento adicional y representan por lo tanto un enriquecimiento de la Farmacia.

Los compuestos de acuerdo con la invención provocan una relajación de los vasos y una inhibición de la agregación de trombocitos y llevan a una reducción de la tensión arterial así como a un aumento del flujo sanguíneo coronario. Estos efectos están mediados por una estimulación directa de la guanilato ciclasa soluble y un aumento del GMPc intracelular. Además los compuestos de acuerdo con la invención refuerzan el efecto de sustancias que aumentan el nivel de GMPc, tales como por ejemplo EDRF (factor relajante derivado del endotelio), donadores de NO, protoporfirina IX, ácido araquidónico o derivados de fenilhidrazina.

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden usarse por lo tanto en medicamentos para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares tales como por ejemplo para el tratamiento de la hipertensión arterial y de la

insuficiencia cardiaca, angina de pecho estable e inestable, hipertensión pulmonar, enfermedades vasculares periféricas y cardiacas, arritmias, para el tratamiento de enfermedades tromboembólicas e isquemias tales como infarto de miocardio, derrame cerebral, ataques transitorios e isquémicos, trastornos circulatorios periféricos, lesiones por reperfusión, para impedir reestenosis tales como tras terapias trombolíticas, angioplastias transluminales percutáneas (PTA), angioplastias coronarias transluminales percutáneas (PTCA) y derivación, así como para el tratamiento de arteriosclerosis, enfermedades asmáticas, enfermedades del sistema genitourinario tales como por ejemplo hipertrofia de próstata, disfunción eréctil, disfunción sexual femenina e incontinencia, de osteoporosis, glaucoma y gastroparesia.

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

Además, los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados para el tratamiento de enfermedades urológicas tales como por ejemplo síndrome prostático benigno (BPS), hiperplasia de próstata benigna (BPH), agrandamiento de próstata benigno (BPE), obstrucción de la salida de la vejiga (BOO), síndrome del tracto urinario inferior (LUTS), enfermedades del sistema genitourinario incluyendo vejiga hiperactiva neurogénica (OAB) e (IC), incontinencia (UI) tal como por ejemplo incontinencia mixta, incontinencia de urgencia, incontinencia de esfuerzo, o incontinencia por rebosamiento (MUI, UUI, SUI, OUI), dolor pélvico, enfermedades benignas y malignas de los órganos del sistema genitourinario masculino y femenino, enfermedades renales tales como por ejemplo fallo renal agudo o crónico, enfermedades renales inmunológicas tales como rechazo de trasplante renal, glomerulonefritis, enfermedades renales inducidas por el complejo inmunitario, glomerulopatías, nefritis, nefropatía tóxica y uropatías obstructivas.

Así mismo, los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados para el tratamiento de enfermedades pulmonares agudas y crónicas, tales como los síndromes de distrés respiratorio (ALI, ARDS) y enfermedades de las vías respiratorias obstructivas crónicas (COPD), así como para el tratamiento de insuficiencia renal aguda y crónica.

Los compuestos descritos en la presente invención representan también principios activos para combatir enfermedades en el sistema nervioso central, que se caracterizan por trastornos del sistema de NO/GMPC. En particular son adecuados para mejorar la percepción, capacidad de concentración, capacidad de aprendizaje o capacidad de memoria tras trastornos cognitivos, tales como se producen en particular en situaciones/enfermedades/síndromes tales como "*mild cognitive impairment*" (deterioro cognitivo leve), trastornos de aprendizaje y de memoria relacionados con la edad, pérdidas de memoria asociadas con la edad, demencia vascular, traumatismo craneoencefálico, accidente cerebro-vascular, demencia, que aparece tras accidentes cerebrovasculares ("*post stroke dementia*"), traumatismo craneoencefálico postraumático, trastornos de concentración generales, trastornos de concentración en niños con problemas de aprendizaje y de memoria, enfermedad de Alzheimer, demencia con cuerpos de Lewy, demencia con degeneración de lóbulo frontal incluyendo el síndrome de Pick, enfermedad de Parkinson, parálisis nuclear progresiva, demencia con degeneración corticobasal, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), enfermedad de Huntington, esclerosis múltiple, degeneración talámica, demencia de Creutzfeld-Jacob, demencia por VIH, esquizofrenia con demencia o psicosis de Korsakoff. También son adecuados para el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central tales como estados de miedo, tensión y depresión, disfunciones sexuales relacionadas con el sistema nervioso central y trastornos del sueño así como para la regulación de trastornos patológicos de la toma de alimentos, del placer y toma de sustancias adictivas.

Además, los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados también para la regulación del riego sanguíneo cerebral y representan agentes eficaces para combatir la migraña. También son adecuados para la profilaxis y el control del siguiente infarto cerebral (*Apoplexia cerebri*) tal como accidente cerebro-vascular, isquemias cerebrales y traumatismo craneoencefálico. Así mismo, los compuestos de acuerdo con la invención pueden usarse para combatir estados dolorosos.

Además, los compuestos de acuerdo con la invención tienen efecto antiinflamatorio y por lo tanto pueden usarse como agentes inhibidores de la inflamación.

Otro objeto de la presente invención son los compuestos de acuerdo con la invención para su uso en un procedimiento para el tratamiento y/o la prevención de insuficiencia cardiaca, angina de pecho, hipertensión, hipertensión pulmonar, isquemias, enfermedades vasculares, enfermedades tromboembólicas y arteriosclerosis.

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

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden usarse solos o según sea necesario en combinación con otros principios activos. Otro objeto de la presente invención son medicamentos, que contienen al menos uno de los compuestos de acuerdo con la invención y uno o varios principios activos adicionales, en particular para el

tratamiento y/o la prevención de las enfermedades mencionadas anteriormente. Como principios activos de combinación adecuados se mencionan a modo de ejemplo y preferentemente:

- nitratos orgánicos y donadores de NO, tales como por ejemplo nitroprusiato de sodio, nitroglicerina, mononitrato de isosorbida, dinitrato de isosorbida, molsidomina o SIN-1, así como NO inhalado;
- 5
- compuestos, que inhiben la degradación de guanosina monofosfato cíclico (GMPc), tales como por ejemplo inhibidores de las fosfodiesterasas (PDE) 1, 2 y/o 5, en particular inhibidores de la PDE 5 tales como sildenafil, vardenafil y tadalafil;
  - agentes de acción antitrombótica, a modo de ejemplo y preferentemente del grupo de los inhibidores de la agregación de trombocitos, de los anticoagulantes o de las sustancias fibrinolíticas;
- 10
- principios activos que bajan la tensión arterial, a modo de ejemplo y preferentemente del grupo de los antagonistas del calcio, antagonistas de la angiotensina AII, inhibidores de ACE, antagonistas de endotelina, inhibidores de renina, bloqueantes de receptores alfa, bloqueantes de receptores beta, antagonistas del receptor mineralocorticoide así como de los diuréticos; y/o
- 15
- principios activos que alteran el metabolismo lipídico, a modo de ejemplo y preferentemente del grupo de los agonistas del receptor tiroideo, inhibidores de la síntesis de colesterol tales como a modo de ejemplo y preferentemente inhibidores de la HMG-CoA reductasa o inhibidores de la síntesis de escualeno, de los inhibidores de ACAT, inhibidores de CETP, inhibidores de MTP, agonistas de PPAR alfa, PPAR gamma y/o PPAR delta, inhibidores de la absorción de colesterol, inhibidores de lipasa, adsorbedores del ácido biliar poliméricos, inhibidores de la reabsorción del ácido biliar y antagonistas de lipoproteína (a).
- 20
- Por agentes de acción antitrombótica se entienden preferentemente compuestos del grupo de los inhibidores de la agregación de trombocitos, de los anticoagulantes o de las sustancias fibrinolíticas.
- En una forma de realización preferida de la invención los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de la agregación de trombocitos, tal como a modo de ejemplo y preferentemente aspirina, clopidogrel, ticlopidina o dipyridamol.
- 25
- En una forma de realización preferida de la invención los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de trombina, tal como a modo de ejemplo y preferentemente ximelagatrán, melagatrán, bivalirudina o clexano.
- En una forma de realización preferida de la invención los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un antagonista de GPIIb/IIIa, tal como a modo de ejemplo y preferentemente tirofiban o abciximab.
- 30
- En una forma de realización preferida de la invención los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor del factor Xa, tal como a modo de ejemplo y preferentemente rivaroxabán (BAY 59-7939), DU-176b, apixabán, otamixabán, fidexabán, razaxabán, fondaparinux, idraparinux, PMD-3112, YM-150, KFA-1982, EMD-503982, MCM-17, MLN-1021, DX 9065a, DPC 906, JTV 803, SSR-126512 o SSR-128428.
- 35
- En una forma de realización preferida de la invención los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con heparina o un derivado de heparina de bajo peso molecular (LMW).
- En una forma de realización preferida de la invención los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un antagonista de la vitamina K, tal como a modo de ejemplo y preferentemente cumarina.
- Por agentes que bajan la tensión arterial se entienden preferentemente compuestos del grupo de los antagonistas del calcio, antagonistas de angiotensina AII, inhibidores de ACE, antagonistas de endotelina, inhibidores de renina,
- 40
- bloqueantes de receptores alfa, bloqueantes de receptores beta, antagonistas del receptor mineralocorticoide así como de los diuréticos.
- En una forma de realización preferida de la invención los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un antagonista del calcio, tal como a modo de ejemplo y preferentemente nifedipina, amlodipina, verapamil o diltiazem.
- 45
- En una forma de realización preferida de la invención los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un bloqueante del receptor alfa 1, tal como a modo de ejemplo y preferentemente prazosina.
- En una forma de realización preferida de la invención los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un bloqueante de receptores beta, tal como a modo de ejemplo y preferentemente propranolol, atenolol, timolol, pindolol, alprenolol, oxprenolol, penbutolol, bupranolol, metipranolol, nadolol, mepindolol, carazolol, sotalol, metoprolol, betaxolol, celiprolol, bisoprolol, carteolol, esmolol, labetalol, carvedilol, adaprolol, landiolol, nebivolol, epanolol o bucindolol.
- 50

- En una forma de realización preferida de la invención los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un antagonista de angiotensina AII, tal como a modo de ejemplo y preferentemente losartán, candesartán, valsartán, telmisartán o embursatán.
- 5 En una forma de realización preferida de la invención los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de ACE, tal como a modo de ejemplo y preferentemente enalapril, captopril, lisinopril, ramipril, delapril, fosinopril, quinopril, perindopril otrandopril.
- En una forma de realización preferida de la invención los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un antagonista de endotelina, tal como a modo de ejemplo y preferentemente bosentán, darusentán, ambrisentán o sitaxsentán.
- 10 En una forma de realización preferida de la invención los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de renina, tal como a modo de ejemplo y preferentemente aliskiren, SPP-600 o SPP-800.
- En una forma de realización preferida de la invención los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un antagonista del receptor mineralocorticoide, tal como a modo de ejemplo y preferentemente espironolactona o eplerenona.
- 15 En una forma de realización preferida de la invención los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un diurético, tal como a modo de ejemplo y preferentemente furosemda.
- Por agentes que alteran el metabolismo lipídico se entienden preferentemente compuestos del grupo de los inhibidores de CETP, agonistas de receptores tiroideos, inhibidores de la síntesis de colesterol tales como
- 20 inhibidores de la HMG-CoA reductasa o inhibidores de la síntesis de escualeno, de los inhibidores de ACAT, inhibidores de MTP, agonistas de PPAR alfa, PPAR gamma y/o PPAR delta, inhibidores de la absorción de colesterol, adsorbedores del ácido biliar poliméricos, inhibidores de la reabsorción del ácido biliar, inhibidores de lipasa así como de los antagonistas de la lipoproteína (a).
- En una forma de realización preferida de la invención los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de CETP, tal como a modo de ejemplo y preferentemente torcetrapib (CP-529 414), JJT-705 o vacuna de CETP (Avant).
- 25 En una forma de realización preferida de la invención los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un agonista de receptores tiroideos, tal como a modo de ejemplo y preferentemente D-tiroxina, 3,5,3'-triyodotironina (T3), CGS 23425 o axitrom (CGS 26214).
- 30 En una forma de realización preferida de la invención los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de HMG-CoA reductasa de la clase de las estatinas, tal como a modo de ejemplo y preferentemente lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, rosuvastatina, cerivastatina o pitavastatina.
- En una forma de realización preferida de la invención los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de la síntesis de escualeno, tal como a modo de ejemplo y preferentemente BMS-188494 o TAK-475.
- 35 En una forma de realización preferida de la invención los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de ACAT, tal como a modo de ejemplo y preferentemente avasimiba, melinamida, pactimiba, eflucimiba o SMP-797.
- 40 En una forma de realización preferida de la invención los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de MTP, tal como a modo de ejemplo y preferentemente implitapida, BMS-201038, R-103757 o JTT- 130.
- En una forma de realización preferida de la invención los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un agonista de PPAR gamma, tal como a modo de ejemplo y preferentemente pioglitazona o rosiglitazona.
- 45 En una forma de realización preferida de la invención los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un agonista de PPAR delta, tal como a modo de ejemplo y preferentemente GW 501516 o BAY 68-5042.
- En una forma de realización preferida de la invención los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de la absorción de colesterol, tal como a modo de ejemplo y preferentemente ezetimiba, tiquesida o pamaquesida.
- 50 En una forma de realización preferida de la invención los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de lipasa, tal como a modo de ejemplo y preferentemente orlistat.

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

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

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

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

15 Los compuestos de acuerdo con la invención pueden actuar de forma sistémica y/o local. Con este fin, pueden administrarse de modo adecuado como, por ejemplo, por vía oral, parenteral, pulmonar, nasal, sublingual, lingual, bucal, rectal, dérmica, transdérmica, conjuntiva, ótica o como implante o endoprótesis vascular.

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

20 Para la administración oral, son adecuadas formas de administración que funcionan según el estado de la técnica que desprenden rápidamente y/o de manera modificada los compuestos de acuerdo con la invención, que contienen los compuestos de acuerdo con la invención en forma cristalina y/o amorfizada y/o disuelta, tales como, por ejemplo, comprimidos (comprimidos no recubiertos o recubiertos, por ejemplo con revestimientos gastroresistentes o de disgregación retardada o insolubles, que controlan la liberación del compuesto de acuerdo con la invención), comprimidos o películas/oblas de desintegración rápida en la cavidad oral, películas/líofilizados, cápsulas (por ejemplo, cápsulas de gelatina dura o blanda), grageas, gránulos, microgránulos, polvos, emulsiones, suspensiones, aerosoles o disoluciones.

30 Para la administración oral, son adecuadas formas de administración funcionales de acuerdo con el estado de la técnica para el suministro rápido y/o modificado de los compuestos de acuerdo con la invención, que contienen los compuestos de acuerdo con la invención en forma cristalina y/o amorfizada y/o disuelta como, por ejemplo, comprimidos (comprimidos no recubiertos o recubiertos, por ejemplo con revestimientos gastroresistentes o de disgregación retardada o insolubles, que controlan la liberación del compuesto de acuerdo con la invención), comprimidos o películas/oblas de desintegración rápida en la cavidad oral, películas/líofilizados, cápsulas (por ejemplo, cápsulas de gelatina dura o blanda), grageas, gránulos, pellas, polvos, emulsiones, suspensiones, aerosoles o soluciones.

35 Para los demás modos de administración, son adecuados, por ejemplo, formas de dosificación por inhalación (entre otros, inhaladores de polvo, nebulizadores), gotas, disoluciones o pulverizadores nasales, comprimidos, películas/oblas o cápsulas para administración lingual, sublingual o bucal, supositorios, preparaciones para los oídos u ojos, cápsulas vaginales, suspensiones acuosas (lociones, mezclas agitadas), suspensiones lipófilas, pomadas, cremas, sistemas terapéuticos transdérmicos (por ejemplo, apósitos), leches, pastas, espumas, polvos finos, implantes o endoprótesis vasculares.

40 Se prefieren la administración oral o parenteral, particularmente la administración oral.

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

50 En general, se ha mostrado ventajoso en administración parenteral administrar cantidades de aproximadamente 0,001 a 1 mg/kg, preferentemente de aproximadamente 0,01 a 0,5 mg/kg de peso corporal para conseguir resultados eficaces. En la administración oral, la dosificación asciende aproximadamente a 0,01 a 100 mg/kg, preferentemente de aproximadamente 0,01 a 20 mg/kg y con muy especial preferencia de 0,1 a 10 mg/kg de peso corporal.

55 A pesar de ello, puede ser opcionalmente necesario apartarse de las cantidades citadas, concretamente dependiendo del peso corporal, vía de administración, comportamiento individual frente al principio activo, tipo de preparación y momento o intervalo de tiempo en el que se realiza la administración. Así, en algunos casos puede ser

suficiente con menos de la cantidad mínima anteriormente citada, mientras que en otros casos debe superarse el límite superior citado. En caso de administración de grandes cantidades, puede ser recomendable repartir las mismas en varias tomas individuales a lo largo del día.

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

- 5 Los datos de porcentaje en los siguientes ensayos y ejemplos son porcentajes en peso, a menos que se indique otra cosa; las partes son partes en peso. Las relaciones de disolventes, relaciones de dilución y datos de concentración de soluciones líquido/líquido se refieren respectivamente al volumen.

### A. Ejemplos

#### Abreviaturas:

10	ac.	solución acuosa
	s.a.	singlete ancho (en RMN)
	DCC	<i>N,N'</i> -diciclohexilcarbodiimida
	DMF	dimetilformamida
	DMSO	dimetilsulfóxido
15	d. t.	del teórico (en rendimiento)
	eq.	equivalente(s)
	ESI	ionización por electrospray (en EM)
	Et	etilo
	h	hora(s)
20	HOAc	ácido acético
	HOBt	1-hidroxi-1 <i>H</i> -benzotriazol x H <sub>2</sub> O
	HPLC	cromatografía líquida de alta presión, de alta resolución
	iPr	isopropilo
	CL/EM	espectrometría de masas acoplada a cromatografía líquida
25	LDA	diisopropilamida de litio
	min	minuto(s)
	EM	espectrometría de masas
	RMN	espectrometría de resonancia magnética
	TA	temperatura ambiente
30	R <sub>t</sub>	tiempo de retención (en HPLC)
	THF	tetrahidrofurano
	UV	espectrometría ultravioleta
	v/v	relación volumen con respecto a volumen (de una solución)

#### **Métodos de CL/EM y de HPLC:**

##### 35 Método 1 (CL/EM):

Instrumento: Micromass Quattro LCZ con HPLC Agilent Serie 1100; Columna: Phenomenex Synergi 2 $\mu$  hidro-RP Mercury 20 mm x 4 mm; Eluyente A: 11 agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, Eluyente B: 11 Acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; Gradiente: 0,0 min 90 % de A  $\rightarrow$  2,5 min 30 % de A  $\rightarrow$  3,0 min 5 % de A  $\rightarrow$  4,5 min 5 % A; Flujo: 0,0 min 1 ml/min  $\rightarrow$  2,5 min/3,0 min/4,5 min 2 ml/min; Horno: 50 °C; Detección UV: 208-400 nm.

##### 40 Método 2 (CL/EM):

Tipo de aparato EM: Micromass ZQ; Tipo de aparato HPLC: Waters Alliance 2795; Columna: Phenomenex Synergi 2 $\mu$  hidro- RP Mercury 20 mm x 4 mm; Eluyente A: 11 agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, Eluyente B: 11 Acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; Gradiente: 0,0 min 90 % de A  $\rightarrow$  2,5 min 30 % de A  $\rightarrow$  3,0 min 5 % de A  $\rightarrow$  4,5 min 5 % A; Flujo: 0,0 min 1 ml/min  $\rightarrow$  2,5 min/3,0 min/4,5 min 2 ml/min; Horno: 50 °C; Detección UV: 210 nm.

45

##### Método 3 (CL/EM):

Instrumento: Micromass Platform LCZ con HPLC Agilent Serie 1100; Columna: Thermo Hypersil GOLD 3 $\mu$  20 mm x 4 mm; Eluyente A: 11 agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, Eluyente B: 11 Acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; Gradiente: 0,0 min 100 % de A  $\rightarrow$  0,2 min 100 % de A  $\rightarrow$  2,9 min 30 % de A  $\rightarrow$  3,1 min 10 % de A  $\rightarrow$  5,5 min 10 % A; Horno: 50 °C; Flujo: 0,8 ml/min; Detección UV: 210 nm.

50

##### Método 4 (HPLC preparativa):

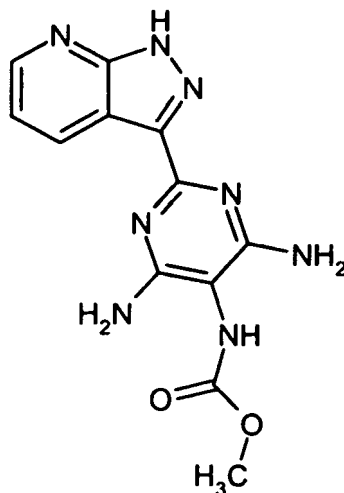
Columna: Kromasil 100 C18, 5  $\mu$ m, 250 mm x 20 mm; Eluyente A: ácido trifluoroacético al 0,2 % en agua, Eluyente B: Acetonitrilo; A : B 60 : 40 isocrático; Flujo: 25 ml/min; Volumen de inyección 500  $\mu$ l, Temperatura 30 °C.

Método 5 (HPLC preparativa):

Columna: Grom-Sil 120 ODS-4HE, 10  $\mu\text{m}$ , 250 mm x 30 mm; Eluyente A: ácido fórmico al 0,1 % en agua, Eluyente B: Acetonitrilo; Flujo: 50 ml/min; Gradiente: 0-3 min 10 % de B, 3-27 min 10 %  $\rightarrow$  95 % de B, 27-34 min 95 % de B, 34-38 min 10 % de .

5 Compuesto de partida**Ejemplo 1A**

[4,6-Diamino-2-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)pirimidin-5-il]carbamato de metilo



10 En un matraz de 1 l se condensaron 540 ml de amoníaco con enfriamiento con hielo seco. Se añadió en porciones a aproximadamente  $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$  8,1 g (352,6 mmol) de sodio y se dejó agitar durante 0,5 h a  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Después se añadieron 36,0 g (88,1 mmol) de {4,6-diamino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pirimidin-5-il}carbamato de metilo (preparación: véase el documento WO 03/095451, ejemplo 5). La mezcla se agitó durante 5 h a la misma temperatura, entonces se mezcló con 28,3 g (528,9 mmol) de cloruro de amonio y se agitó durante 0,5 h más a  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Después se retiró el enfriamiento y se dejó reposar la mezcla sin agitación durante la noche, para que se evaporara el amoníaco. Al residuo se añadieron 750 ml de agua. Se agitó durante 0,5 h, entonces se aspiró el sólido y se secó a vacío.

20 Este producto bruto (34 g) se disolvió en una mezcla de 200 ml de metanol, 50 ml de THF y 50 ml de agua. La solución se ajustó con ácido trifluoroacético a pH 2 y se separó en porciones por medio de HPLC (Método 4). Se obtuvieron en total 11,3 g del producto de partida recuperado así como 17,8 g (51 % d. t.) de una fracción que contiene producto (pureza del 76 % (CL-EM)).

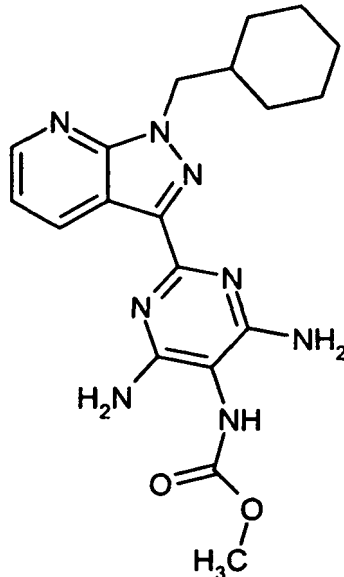
1 g de esta fracción se purificó de nuevo mediante HPLC preparativa (Método 5). Se obtuvieron 116 mg de producto con buena pureza (aproximadamente el 8 % d. t.).

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  = 14,8 (s.a., 1H), 13,3-12,5 (s.a., 2 H), 8,91 (d,  $J$  = 8,1 Hz, 1H), 8,71 (d,  $J$  = 4,7 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,46 (dd,  $J$  = 8,1, 4,7 Hz, 1H), 3,66 (s, 3H).

25 CL-EM (Método 3):  $R_t$  = 2,11 min.; EM (ESIpos):  $m/z$  = 301  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

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

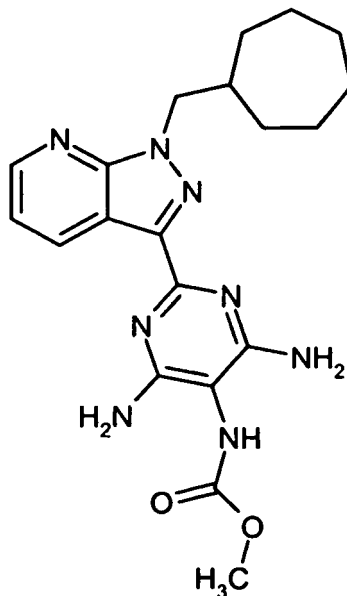
[4,6-Diamino-2-(1-ciclohexilmetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)pirimidin-5-il]carbamato de metilo



- 5 Se dispusieron 330 mg (1,1 mmol) del compuesto del ejemplo 1A y 212 mg (1,2 mmol) de bromometilciclohexano en 5 ml de dimetilformamida, se mezcló con 389 mg (1,2 mmol) de carbonato de cesio y se agitó la mezcla resultante durante la noche a TA. Se añadieron 0,5 ml de cloruro de sodio 1 N y se separó la solución total a través de HPLC (Método 5). Las fracciones correspondientes se liberaron de los componentes volátiles en el evaporador rotatorio y se secó el residuo a alto vacío. Se obtuvieron 60 mg (19 % d. t.) del compuesto objetivo.
- 10 RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  = 9,03 (d, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,28 (dd, 1H), 6,16 (s. a., 4H), 4,35 (d, 2H), 3,63 (s, 3H), 2,00 (m, 1H), 1,69-1,46 (m, 5H), 1,19-1,10 (m, 3H), 1,08-0,98 (m, 2H).
- CL-EM (Método 1):  $R_t$  = 1,61 min; EM (ESIpos):  $m/z$  = 397  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Ejemplo 2**

[4,6-Diamino-2-(1-cicloheptilmetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)pirimidin-5-il]-carbamato de metilo



- 15 Se dispusieron 300 mg (1,0 mmol) del compuesto del ejemplo 1A y 224 mg (1,1 mmol) de metanosulfonato de cicloheptilmetilo (preparación: véase J. Med. Chem. 2000, 43(26), 5017-5029) en 5 ml dimetilformamida, se



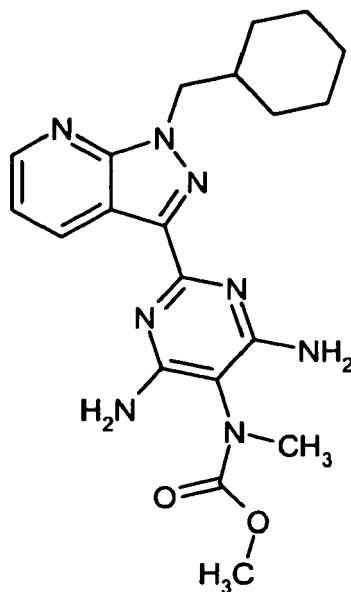
mezclaron con 354 mg (1,1 mmol) de carbonato de cesio y se agitó la mezcla resultante durante la noche a TA. Se añadieron 0,5 ml de cloruro de sodio 1 N y se separó la solución total a través de HPLC (Método 5). Las fracciones correspondientes se concentraron en el evaporador rotatorio y se secó el residuo a alto vacío. Se obtuvieron 2,8 mg (0,7 % d. t.) del compuesto objetivo.

- 5 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8,82 (d, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,14 (s. a., 1H), 7,19 (dd, 1H), 6,0 (s. a., 1H), 5,35-5,05 (s. a., 3H), 4,44 (d, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,42 (m, 1H), 1,69-1,21 (m, 12H).

CL-EM (Método 1):  $R_t$  = 1,80 Min.; EM (ESIpos):  $m/z$  = 411  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Ejemplo 3

N-[4,6-Diamino-2-(1-ciclohexilmetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)pirimidin-5-il]-N-metil-carbamato de metilo



10

Se dispusieron 24 mg (61 mmol) del compuesto del ejemplo 1 en 1 ml de dimetilformamida y se mezclaron con aproximadamente 2,7 mg (70 mmol) de hidruro de sodio (60 % en aceite mineral) La mezcla resultante se agitó durante 10 min a TA, entonces se añadieron 6 ml (9 mmol) de yodometano y se agitó la reacción durante la noche. Se añadieron 0,5 ml de cloruro de sodio 1 N y se separó la mezcla total a través de HPLC (Método 5). Las fracciones correspondientes se concentraron en el evaporador rotatorio y se secó el residuo a alto vacío. Se obtuvieron 8 mg (32 % d. t.) del compuesto objetivo.

15

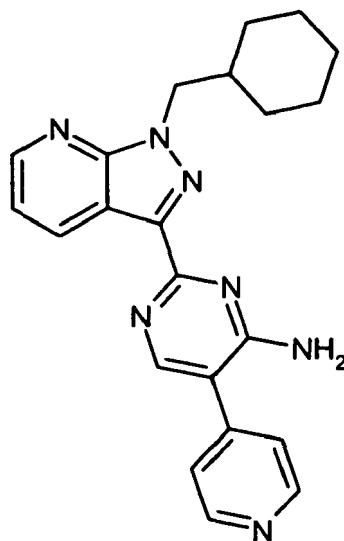
RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8,88 (dd, 1H), 8,55 (dd, 1H), 7,20 (dd, 1H), 4,84 (s.a., 4H), 4,49 (d, 2H), 3,70 (s.a., 3H), 3,20 (s, 3H), 2,20 (m, 1H), 1,69-1,60 (m, 3H), 1,56-1,51 (m, 2H), 1,22-1,03 (m, 5H).

CL-EM (Método 2):  $R_t$  = 1,62 Min.; EM (ESIpos):  $m/z$  = 411  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

20

**Ejemplo 4**

2-[1-(ciclohexilmetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina



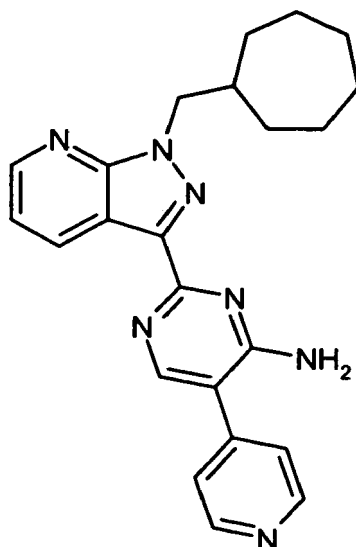
5 Se disolvieron 200 mg (0,691 mmol) de 2-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-5-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina (preparación: véase el documento WO 03/097063, ejemplo 35A) en 5 ml de DMF y se mezclaron con 248 mg (0,760 mmol) de carbonato de cesio así como 136 mg (0,760 mmol) de metilbromuro de ciclohexilo. La mezcla se agitó durante la noche a TA. Se añadió agua y se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron en el evaporador rotatorio. El residuo se fraccionó por medio de HPLC preparativa (Método 5). Las fracciones que contenían producto se reunieron, se concentraron en el evaporador rotatorio y el residuo se secó a alto vacío. Se obtuvieron 29 mg (11 % d. t.) del compuesto objetivo.

10 RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1,08-1,25 (m, 5H), 1,56-1,71 (m, 5H), 2,20-2,28 (m, 1H), 4,51 (d, 2H), 5,33 (s.a., 2H), 7,25 (dd, 1H), 7,46 (d, 2H), 8,40 (s, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,77 (s.a., 2H), 8,94 (d, 1H).

CL-EM (Método 1):  $R_t$  = 1,84 Min.; EM (ESIpos):  $m/z$  = 386  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**15 Ejemplo 5**

2-[1-(cicloheptilmetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina



20 Se disolvieron 200 mg (0,691 mmol) de 2-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-5-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina (preparación: véase el documento WO 03/097063, ejemplo 35A) en 4 ml DMF y se mezclaron con 451 mg (1,383 mmol) de metanosulfonato de cicloheptilmetilo (preparación: véase el documento WO 96/05193, pág. 147). La mezcla se agitó durante la noche a TA. Se añadió agua y se extrajo tres

veces con diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron en el evaporador rotatorio. El residuo se fraccionó por medio de HPLC preparativa (Método 5). Las fracciones que contenían producto se reunieron y se concentraron en el evaporador rotatorio. El residuo se secó a alto vacío. Se obtuvieron 45 mg (16 % d. t.) del compuesto objetivo.

- 5 RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 1,21-1,66 (m, 12H), 2,24-2,34 (m, 1H), 4,40 (d, 2H), 7,17 (s.a., 2H), 7,36 (dd, 1H), 7,56 (d, 2H), 8,29 (s, 1H), 8,61 (dd, 1H), 8,68 (d, 2H), 9,01 (dd, 1H).

CL-EM (Método 1):  $R_t$  = 1,97 Min.; EM (ESIpos):  $m/z$  = 400  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### B. Evaluación de la acción farmacológica

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

##### 10 B-1. Efecto vasorrelajante *in vitro*

- Se aturdieron conejos mediante un golpe en la nuca y se les extrajo la sangre. Se extrajo la aorta, se liberó de tejido adherido, se cortó en anillos de 1,5 mm de ancho y se llevaron individualmente, con una pretensión a baños para órganos de 5 ml con solución de Krebs-Henseleit gaseada con carbógeno, a 37 °C, de la siguiente composición (en cada caso mM): NaCl: 119; KCl: 4,8;  $\text{CaCl}_2 \times 2 \text{H}_2\text{O}$ : 1;  $\text{MgSO}_4 \times 7 \text{H}_2\text{O}$ : 1,4;  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ : 1,2;  $\text{NaHCO}_3$ : 25; glucosa: 10.
- 15 La fuerza de contracción se registra con células Statham UC2, se amplifica, se digitaliza mediante un convertidor A/D (DAS-1802 HC, Keithley Instruments Múnich) y se registra en paralelo en un registrador de trazos continuos. Para generar una contracción se añade al baño fenilefrina de forma acumulativa y en concentración creciente. Después de varios ciclos de control se estudia la sustancia a analizar en cada ciclo adicional con una dosificación creciente respectiva y se compara la magnitud de la contracción con la magnitud de la contracción alcanzada en el último ciclo previo. A partir de ello se calcula la concentración necesaria para reducir la magnitud del valor control en un 50 % (valor de  $\text{Cl}_{50}$ ). El volumen de aplicación convencional es de 5  $\mu\text{l}$ , la proporción de DMSO en la solución del baño corresponde al 0,1 %.
- 20

Valores de  $\text{Cl}_{50}$  representativos para los compuestos de acuerdo con la invención se exponen en la siguiente tabla:

Nº de ejemplo	$\text{Cl}_{50}$ [nM]
1	870
5	1000

##### B-2. Efecto sobre línea celular de indicador de guanilato ciclasa recombinante

- 25 El efecto celular de los compuestos de acuerdo con la invención se determina en una línea celular de indicador de guanilato ciclasa recombinante, tal como se describe en F. Wunder y col., Anal. Biochem. 339, 104-112 (2005).

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

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

##### 30 Comprimido:

###### Composición:

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

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

###### Preparación:

- Se granula la mezcla de compuesto de acuerdo con la invención, lactosa y almidón con una solución al 5 % (m/m) de PVP en agua. Se mezcla el granulado con el estearato de magnesio durante 5 min después de secar. Se comprime esta mezcla con una prensa de comprimidos habitual (para el formato del comprimido, véase anteriormente). Se usa como valor de referencia para la compresión una fuerza de compresión de 15 kN.
- 40

Suspensión de administración oral:

Composición:

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

- 5 A una monodosis de 100 mg del compuesto de acuerdo con la invención le corresponden 10 ml de suspensión oral.

Preparación:

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

Solución de administración oral:

- 10 Composición:

500 mg del compuesto de acuerdo con la invención, 2,5 g de polisorbato y 97 g de polietilenglicol 400. A una monodosis de 100 mg del compuesto de acuerdo con la invención le corresponden 20 g de solución oral.

Preparación:

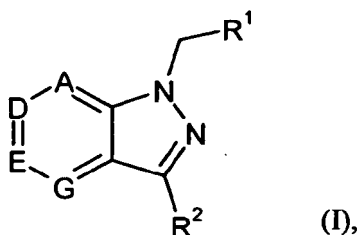
- 15 Se suspende el compuesto de acuerdo con la invención en la mezcla de polietilenglicol y polisorbato con agitación. Se continúa el proceso de agitación hasta la disolución completa del compuesto de acuerdo con la invención.

Solución i.v.:

- 20 Se disuelve el compuesto de acuerdo con la invención a una concentración inferior a la solubilidad de saturación en un disolvente fisiológicamente compatible (por ejemplo, solución isotónica cloruro de sodio, solución de glucosa al 5 % y/o solución de PEG 400 al 30 %). Se esteriliza por filtración la solución y se rellenan recipientes de solución inyectable estériles y exentos de pirógenos.

## REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I)



en la que

A representa CR<sup>3</sup> o N,

en donde

R<sup>3</sup> representa hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), trifluorometilo, amino, alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y trifluorometoxilo,

D representa CR<sup>4</sup> o N,

en donde

R<sup>4</sup> representa hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), trifluorometilo, amino, alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y trifluorometoxilo,

E representa CR<sup>5</sup> o N,

en donde

R<sup>5</sup> representa hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), trifluorometilo, amino, alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y trifluorometoxilo,

G representa CR<sup>6</sup> o N,

en donde

R<sup>6</sup> representa hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), trifluorometilo, amino, alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y trifluorometoxilo, con la condición de que como máximo 2 de los grupos A, D, E y G representen N,

R<sup>1</sup> representa cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>),

en donde cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de flúor y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

R<sup>2</sup> representa pirrolinilo, dihidropirazolilo, imidazolinilo, dihidrooxazolilo, dihidroisoxazolilo, dihidro-1,2,4-triazolilo, dihidro-1,2,4-oxadiazolilo, dihidro-1,3,4-oxadiazolilo, dihidro-1,2,4-tiadiazolilo, dihidropiraniilo, 1,4-dihidropiridilo, tetrahidropirimidinilo, 1,3-oxazinilo, furilo, tienilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo o triazinilo,

en donde pirrolinilo, dihidropirazolilo, imidazolinilo, dihidrooxazolilo, dihidroisoxazolilo, dihidro-1,2,4-triazolilo, dihidro-1,2,4-oxadiazolilo, dihidro-1,3,4-oxadiazolilo, dihidro-1,2,4-tiadiazolilo, dihidropiraniilo, 1,4-dihidropiridilo, tetrahidropirimidinilo, 1,3-oxazinilo, furilo, tienilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo y triazinilo pueden estar sustituidos con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de halógeno, azido, nitro, ciano, -R<sup>7</sup>, -C(=O)-R<sup>7</sup>, -C(=O)-OR<sup>7</sup>, -C(=O)-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -O-(C=O)<sub>n</sub>-R<sup>7</sup>, -O-C(=O)-OR<sup>7</sup>, -O-C(=O)-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -S(O)<sub>p</sub>-R<sup>7</sup>, -SO<sub>2</sub>-OR<sup>7</sup>, -SO<sub>2</sub>-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NR<sup>7</sup>-(C=O)<sub>n</sub>-R<sup>8</sup>, -NR<sup>7</sup>-SO<sub>2</sub>-R<sup>8</sup>, -NR<sup>7</sup>-C(=O)-OR<sup>8</sup>, -NR<sup>9</sup>-C(=O)-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> y -NR<sup>9</sup>-SO<sub>2</sub>-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>,

en donde

n representa un número 0 o 1,

p representa un número 0, 1 o 2,

R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> representan en cada caso independientemente entre sí hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), cicloalqueno (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), heterociclilo de 4 a 8 miembros o heteroarilo de 5 a 10 miembros,

en donde R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> por su parte pueden estar sustituidos con de 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de halógeno, azido, nitro, ciano, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilcarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilcarboniloxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxicarbonilo, alcoxicarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), aminocarbonilo,

mono-alquilaminocarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), di-alquilaminocarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxilo, trifluorometoxilo, alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), oxo, mercapto, alquiltio (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), amino, mono-alquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), di-alquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), formilamino, alquilcarbonilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxicarbonilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), cicloalqueno (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) así como heterociclilo de 4 a 8 miembros,

o

R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> junto con el resto, al que ambos están unidos en cada caso, forman un heterociclo de 4 a 8 miembros,

o

R<sup>7</sup> y R<sup>9</sup> junto con el resto, al que ambos están unidos en cada caso, forman un heterociclo de 4 a 8 miembros,

así como sus N-óxidos, sales, solvatos, sales de los N-óxidos y solvatos de los N-óxidos y sales.

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

A representa CR<sup>3</sup> o N,  
en donde

R<sup>3</sup> representa hidrógeno,

5 D representa CR<sup>4</sup> o N,  
en donde

R<sup>4</sup> representa hidrógeno,

E representa CR<sup>5</sup> o N,  
en donde

10 R<sup>5</sup> representa hidrógeno,

G representa CR<sup>6</sup> o N,  
en donde

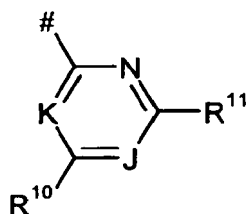
R<sup>6</sup> representa hidrógeno,

con la condición de que como máximo 2 de los grupos A, D, E y G signifiquen N,

15 R<sup>1</sup> representa ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo,

en donde ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de flúor y metilo,

R<sup>2</sup> representa un grupo de fórmula



20 en la que

# representa el sitio de unión al heterobicyclo,

K representa CH o N,

J representa CR<sup>12</sup>, N o N<sup>+</sup>-O<sup>-</sup>,

en donde

25 R<sup>12</sup> representa halógeno, nitro, ciano, -R<sup>7</sup>, -C(=O)-R<sup>7</sup>, -C(=O)-OR<sup>7</sup>, -C(=O)-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -O-(C=O)<sub>n</sub>-R<sup>7</sup>, -O-C(=O)-OR<sup>7</sup>, -O-C(=O)-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -S(O)<sub>p</sub>-R<sup>7</sup>, -SO<sub>2</sub>-OR<sup>7</sup>, -SO<sub>2</sub>-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NR<sup>7</sup>-(C=O)<sub>n</sub>-R<sup>8</sup>, -NR<sup>7</sup>-SO<sub>2</sub>-R<sup>8</sup>, -NR<sup>7</sup>-C(=O)-OR<sup>8</sup>, -NR<sup>9</sup>-C(=O)-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> y -NR<sup>9</sup>-SO<sub>2</sub>-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>,

en donde

n representa el número 0 o 1,

30 p representa el número 0 o 2,

R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> representan en cada caso independientemente entre sí hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), cicloalqueno (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), fenilo, heterociclo de 5 a 7 miembros o heteroarilo de 5 o 6 miembros,

en donde R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> por su parte pueden estar sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de flúor, cloro, ciano, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxilo,

35 trifluorometoxilo, alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), oxo, amino, mono-alquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y di-alquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> junto con el resto, al que ambos están unidos en cada caso, forman un heterociclo de 5 a 7 miembros,

o

R<sup>7</sup> y R<sup>9</sup> junto con el resto, al que ambos están unidos en cada caso, forman un heterociclo de 5 a 7 miembros,

40 así como sus N-óxidos, sales, solvatos, sales de los N-óxidos y solvatos de los N-óxidos y sales.

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

A representa N,

D representa CR<sup>4</sup>,

en donde

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

E representa CR<sup>5</sup>,

en donde

R<sup>5</sup> representa hidrógeno,

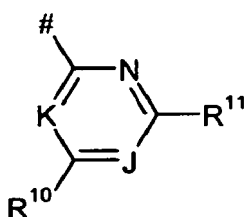
G representa CR<sup>6</sup>,

50 en donde

R<sup>6</sup> representa hidrógeno,

R<sup>1</sup> representa ciclohexilo o cicloheptilo,

R<sup>2</sup> representa un grupo de fórmula



en la que

# representa el sitio de unión al heterobicyclo,

K representa N,

5 J representa CR<sup>12</sup> o N,

en donde

R<sup>12</sup> representa hidrógeno, -R<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>-(C=O)<sub>n</sub>-R<sup>8</sup>, -NR<sup>7</sup>-C(=O)-OR<sup>8</sup> o piridilo,

en donde

n representa el número 1,

10 R<sup>7</sup> representa hidrógeno, trifluorometilo o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), en donde alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) por su lado puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo de flúor, trifluorometilo, hidroxilo y metoxilo,

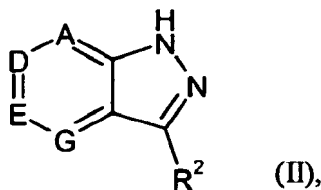
R<sup>8</sup> representa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>),

en donde alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) por su parte pueden estar sustituidos con un sustituyente seleccionado del grupo de flúor, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxilo, metoxilo y oxo,

15 o

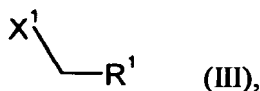
R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> junto con el resto, al que ambos están unidos en cada caso, forman un heterociclo de 5 a 7 miembros, así como sus N-óxidos, sales, solvatos, sales de los N-óxidos y solvatos de los N-óxidos y sales.

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



20

en la que A, D, E, G y R<sup>2</sup> en cada caso tienen los significados indicados en las reivindicaciones 1 a 3, en un disolvente inerte en presencia de una base adecuada con un compuesto de fórmula (III)



25 en la que R<sup>1</sup> tiene el significado indicado en las reivindicaciones 1 a 3

y

X<sup>1</sup> representa un grupo saliente adecuado, tal como tosilato, mesilato o halógeno, en particular bromo, dado el caso el compuesto resultante de fórmula (I) modificado según procedimientos habituales de la bibliografía

30 adicionalmente en el alcance indicado anteriormente de los restos y sustituyentes individuales y los compuestos resultantes de fórmula (I) convertidos dado el caso con los (i) disolventes y/o (ii) bases o ácidos correspondientes en sus solvatos, sales y/o solvatos de las sales.

5. Compuesto de fórmula (I), tal como se define en una de las reivindicaciones 1 a 3, para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades.

6. Compuesto de fórmula (I), tal como se define en una de las reivindicaciones 1 a 3, para su uso en un procedimiento para el tratamiento y/o la prevención de insuficiencia cardiaca, angina de pecho, hipertensión, hipertensión pulmonar, isquemias, enfermedades vasculares, enfermedades tromboembólicas y arteriosclerosis.

35

7. Uso de un compuesto de fórmula (I), tal como se define en una de las reivindicaciones 1 a 3, para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de insuficiencia cardiaca, angina de pecho, hipertensión, hipertensión pulmonar, isquemias, enfermedades vasculares, enfermedades tromboembólicas y arteriosclerosis.

8. Medicamento que contiene un compuesto de fórmula (I), tal como se define en una de las reivindicaciones 1 a 3, en combinación con un excipiente inerte, no tóxico, farmacéuticamente adecuado.

40

9. Medicamento que contiene un compuesto de fórmula (I), tal como se define en una de las reivindicaciones 1 a 3, en combinación con un principio activo adicional seleccionado del grupo que consiste en nitratos orgánicos, donadores de NO, inhibidores de la GMPc-PDE, agentes de acción antitrombótica, agentes que bajan la tensión arterial así como agentes que alteran el metabolismo lipídico.
- 5 10. Medicamento de acuerdo con la reivindicación 8 o 9 para el tratamiento y/o la prevención de insuficiencia cardíaca, angina de pecho, hipertensión, hipertensión pulmonar, isquemias, enfermedades vasculares, enfermedades tromboembólicas y arteriosclerosis.