

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 524 587**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.11.2011 E 11788085 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.10.2014 EP 2635577**

54 Título: **6-Fluoro-1H-pirazol[4,3-b]piridinas sustituidas y su uso**

30 Prioridad:

04.11.2010 DE 102010043379

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
10.12.2014

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**FOLLMANN, MARKUS;
STASCH, JOHANNES-PETER;
REDLICH, GORDEN;
ACKERSTAFF, JENS;
GRIEBENOW, NILS;
KNORR, ANDREAS;
WUNDER, FRANK;
LI, VOLKHART, MIN-JIAN;
MITTENDORF, JOACHIM;
SCHLEMMER, KARL-HEINZ y
JAUTELAT, ROLF**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 524 587 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

6-Fluoro-1H-pirazol[4,3-b]piridinas sustituidas y su uso

La presente solicitud se refiere a nuevas 6-fluoro-1H-pirazol[4,3-b]piridinas sustituidas, procedimientos para su preparación, su uso solas o en combinación para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades así como su uso para la preparación de medicamentos y tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, de forma particular para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades coronarias.

Uno de los sistemas de transmisión celular más importantes en células de mamíferos es el guanosin-monofosfato cíclico (GMPc). Junto con monóxido de nitrógeno (NO) que se libera del endotelio y transmite señales hormonales y mecánicas, forma el sistema NO/GMPc. Las guanilatociclasas catalizan la biosíntesis de GMPc de guanosintrifosfato (GTP). Los representantes conocidos hasta ahora de esta familia pueden dividirse tanto según características estructurales como también según el tipo de ligandos en dos grupos: las guanilatociclasas particuladas, estimulables con péptidos natriuréticos y las guanilatociclasas solubles estimulables con NO. Las guanilatociclasas solubles se componen de dos subunidades y contienen con alta probabilidad un hemo por heterodímero, que es una parte del centro regulatorio. Este presenta un significado central para el mecanismo de activación. El NO puede unirse al átomo de hierro del hemo y aumentar claramente de este modo la actividad del enzima. Las preparaciones sin hemo no pueden estimularse por el contrario con NO. También el monóxido de carbono (CO) tiene la posibilidad de unirse al átomo central de hierro del hemo, siendo la estimulación con CO claramente menor que con NO.

Mediante la formación de GMPc y de la regulación resultante de este de fosfodiesterasas, canales de iones y proteinquininas, la guanilatociclasa juega un papel decisivo en distintos procesos fisiológicos, de forma particular en la relajación y proliferación de células de músculo liso, de agregación y adhesión de plaquetas, de transmisión de señal neuronal así como en enfermedades que se basan en una alteración de los procesos citados previamente. En condiciones patofisiológicas se puede suprimir el sistema NO/GMPc, lo por ejemplo puede conducir a hipertensión arterial, a una activación de plaquetas, a una proliferación celular múltiple, disfunción del endotelio, arterioesclerosis, angina de pecho, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, trombosis, apoplejía y disfunción sexual.

Una posibilidad de tratamiento independiente de NO que tiende a la influencia de la ruta de señal de GMPc en organismos para tales enfermedades es debido a la alta eficiencia que se espera y a los pocos efectos secundarios un enfoque muy prometedor.

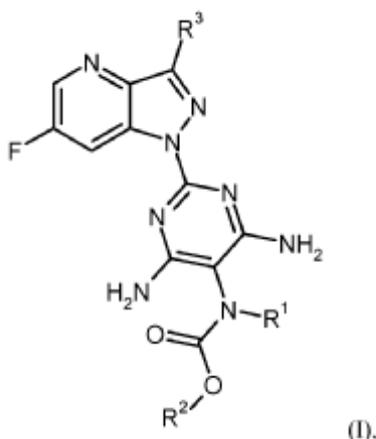
Para la estimulación terapéutica de guanilatociclasa soluble se usaron hasta ahora exclusivamente compuestos como nitratos orgánicos, cuyo efecto se basa en NO. Este se forma mediante bioconversión y activa la guanilatociclasa soluble mediante ataque al átomo central de hierro del hemo. Además de los efectos secundarios el desarrollo de tolerancia constituye las desventajas decisivas de este modo de tratamiento.

En los últimos años se describieron algunas sustancia que estimulan la guanilatociclasa soluble directamente, es decir, sin liberación previa de NO, 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 difenil-yodo [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).

El documento WO 2008/031513 da a conocer entre otros 1H-pirazol[4,3-b]piridina como estimuladores del guanilatociclasa soluble para el tratamiento de enfermedades coronarias. En el documento WO 2005/030121 se describen otros pirazoles condensados para el tratamiento de enfermedades de cáncer. Los documentos WO 2011/119518 y WO 201 1/115804 dan a conocer pirimidinas sustituidas con carbamato para el tratamiento de enfermedades circulatorias.

Fue objetivo de la presente invención la preparación de nuevas sustancias que actúan como estimuladores de la guanilatociclasa soluble y un presenten un perfil terapéutico igual o mejor frente a los compuestos conocidos del estado de la técnica, como por ejemplo en lo referente a sus propiedades *in vivo*, como por ejemplo su comportamiento farmacocinético y/o farmacodinámico y/o su relación dosis-efecto.

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



en la que

R¹ representa hidrógeno o alquilo (C₁-C₄),

5 en donde alquilo (C₁-C₄) puede estar sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente uno de otro seleccionados del grupo de flúor y trifluorometilo,

R² representa alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇) o un heterociclo de 4 a 7 miembros,

en donde alquilo (C₁-C₄) puede estar sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente uno de otro seleccionados del grupo de flúor, trifluorometilo y cicloalquilo (C₃-C₇),

R³ representa alquilo (C₁-C₆) o bencilo,

10 en donde alquilo (C₁-C₆) está sustituido con un sustituyente trifluorometilo,

en donde alquilo (C₁-C₆) puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes flúor,

y

en donde bencilo está sustituido con 1 a 3 sustituyentes flúor,

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

15 Son compuestos de acuerdo con la invención los compuestos de fórmula (I) y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, los compuestos comprendidos en la fórmula (I) de las fórmulas citadas a continuación y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, así como los compuestos comprendidos en la fórmula (I) citados como ejemplos de realización a continuación y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, a menos que en los compuestos citados a continuación comprendidos en la fórmula (I) no se trate ya de sales, solvatos y solvatos de las sales.

20 Como sales, se prefieren en el marco de la presente invención sales fisiológicamente inocuas de los compuestos de acuerdo con la invención. Están comprendidas también sales que no son adecuadas por sí mismas para aplicaciones farmacéuticas, pero que pueden usarse, por ejemplo, para el aislamiento o la purificación de compuestos de acuerdo con la invención.

25 Las sales fisiológicamente inocuas de los compuestos de acuerdo con la invención comprenden sales de adición de ácido de ácidos minerales, ácidos carboxílicos y ácidos sulfónicos, por ejemplo, sales de 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.

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

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

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden existir en función de su estructura en diferentes formas estereoisoméricas, es decir, en configuración de isómeros de configuración o dado el caso también como isómeros de conformación (enantiómeros y/o diastereómeros, incluyendo aquellos en atropisómeros). La presente invención comprende por tanto los enantiómeros y diastereómeros y sus mezclas respectivas. A partir de tales mezclas de enantiómeros y/o diastereómeros se pueden aislar los componentes individuales estereoisoméricos de forma conocida; preferiblemente se usan para ello procedimientos cromatográficos, de forma particular la cromatografía por HPLC en fase aciral o quiral.

En tanto los compuestos de acuerdo con la invención puedan existir en formas tautoméricas, la presente invención comprende formas tautoméricas conjuntas.

La presente invención comprende también todas las variantes isotópicas adecuadas de los compuestos de acuerdo con la invención. En una variante isotópica de un compuesto de acuerdo con la invención se entiende a este respecto un compuesto en el que se intercambia al menos un átomo dentro del compuesto de acuerdo con la invención con otro átomo del mismo orden, pero con otra masa atómica que la masa atómica que se da habitualmente o predominantemente en la naturaleza. Ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en un compuesto de acuerdo con la invención son aquellos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro, bromo y yodo como ^2H (deuterio), ^3H (tritio), ^{12}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{33}P , ^{34}S , ^{36}S , ^{38}S , ^{60}S , ^{18}F , ^{12}C , ^{82}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{129}I y ^{131}I . Variantes isotópicas determinadas de un compuesto de acuerdo con la invención, como de forma particular aquellas en las que se incorporan uno o varios isótopos radioactivos, pueden ser de uso, por ejemplo, para la investigación del mecanismo de acción o de la distribución de principios activos en el cuerpo; debido a la capacidad de producción y detección comparativamente fácil son adecuados en particular compuestos marcados con isótopos de ^3H o de ^{14}C . Adicionalmente la incorporación de isótopos como, por ejemplo, de deuterio, puede conducir a determinadas ventajas terapéuticas como consecuencia de una mayor estabilidad metabólica del compuesto como, por ejemplo, una prolongación del semiperiodo de desintegración en el cuerpo o una reducción de la dosis efectiva requerida; tales modificaciones de los compuestos de acuerdo con la invención pueden representar por tanto dado el caso también una forma de realización preferida de la presente invención. Se pueden preparar variantes isotópicas de los compuestos de acuerdo con la invención según los procedimientos conocidos por el especialista en la técnica, de este modo según los procedimientos descritos más abajo y las prescripciones reproducidas en los ejemplos de realización, se usan modificaciones isotópicas correspondientes de los reactivos y/o compuestos de partida respectivos.

Además la presente invención comprende también profármacos de compuestos de acuerdo con la invención. El término "profármacos" se refiere a este respecto a compuestos que pueden ser activos o inactivos biológicamente, pero durante su tiempo de residencia en el cuerpo se transforman dando compuestos de acuerdo con la invención (por ejemplo, metabólicamente o hidrolíticamente).

En el marco de la presente invención los sustituyentes tienen, en tanto no se especifique de otra forma, el siguiente significado:

Alquilo representa en el marco de la invención un resto alquilo lineal o ramificado con 1 a 4 átomos de carbono. A modo de ejemplo y preferiblemente son de citar: metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, iso-butilo, 1-metilpropilo, terc-butilo.

Cicloalquilo representa en el marco de la invención un carbociclo monocíclico saturado con 3 a 7 átomos de carbono del anillo. A modo de ejemplo y preferiblemente son de citar: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

Heterociclo representa en el marco de la invención un heterociclo saturado con un total de 4 a 7 átomos de anillo, que contiene uno o dos heteroátomos de anillo del grupo de N, O y/o S y está unido por un átomo de carbono del anillo. A modo de ejemplo son de citar: azetidino, pirrolidino, pirazolidino, tetrahidrofuranilo, piperidino, piperazino, tetrahidropirano, morfolino, tiomorfolino y azepano. Se prefieren azetidino, pirrolidino, tetrahidrofuranilo, piperidino, piperazino, tetrahidropirano y morfolino. Especialmente preferidos son azetidino, pirrolidino, piperidino y morfolino.

Halógeno representa en el marco de la invención flúor, cloro, bromo y yodo.

Si los restos en los compuestos de acuerdo con la invención están sustituidos, los restos pueden estar sustituidos, a menos que se especifique otra cosa, una o varias veces. En el marco de la presente invención, es válido que para todos los restos que aparecen varias veces su significado sea independiente entre sí. Se prefiere una sustitución con uno, dos o tres sustituyentes iguales o distintos.

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

R^1 representa hidrógeno, metilo o etilo,

en donde metilo puede estar sustituido con un sustituyente trifluorometilo,

R² representa metilo, etilo, iso-propilo, ciclopropilo, ciclobutilo u oxetanilo,

en donde metilo y etilo pueden estar sustituidos con uno o dos sustituyentes independientemente uno de otro seleccionados del grupo de flúor, trifluorometilo y ciclopropilo,

R³ representa 3,3,3-trifluoroprop-1-ilo, 3,3,4,4,4-pentafluorobut-1-ilo o bencilo,

- 5 en donde bencilo está sustituido con 1 ó 2 sustituyentes flúor,
así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Son especialmente preferidos en el marco de la presente invención compuestos de fórmula (I), en la que

R¹ representa hidrógeno, metilo, etilo o 2,2,2-trifluoroetilo,

R² representa metilo, etilo o ciclopropilmetilo,

- 10 R³ representa 2-fluorobencilo,

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

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

R¹ representa hidrógeno, metilo o etilo,

en donde metilo puede estar sustituido con un sustituyente trifluorometilo,

- 15 R² representa metilo, etilo, iso-propilo, ciclopropilo, ciclobutilo u oxetanilo,

en donde metilo y etilo pueden estar sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente uno de otro del grupo de flúor, trifluorometilo y ciclopropilo,

R³ representa 2-fluorobencilo,

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

- 20 Se prefieren en el marco de la presente invención también compuestos de fórmula (I), en la que

R¹ representa hidrógeno, metilo, etilo o 2,2,2-trifluoroetilo,

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

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

R² representa metilo, etilo o ciclopropilmetilo,

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

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

R³ representa 2-fluorobencilo,

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

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

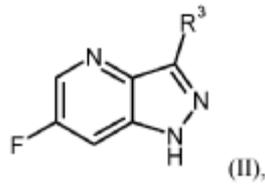
- 30 R³ representa 3,3,3-trifluoroprop-1-ilo, 3,3,4,4,4-pentafluorobut-1-ilo o bencilo,

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

Las definiciones de restos dadas individualmente en las combinaciones respectivas o combinaciones preferidas de restos se reemplazan independientemente de las combinaciones dadas respectivamente de los restos discrecionalmente también con definiciones de restos de otras combinaciones.

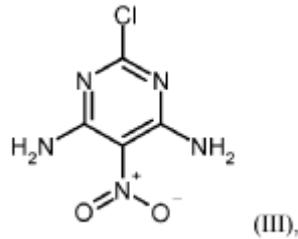
- 35 Son especialmente preferidas combinaciones de dos o más de los intervalos anteriormente citados.

Otro objetivo de la invención es un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la invención, caracterizado porque reacciona un compuesto de fórmula (II)

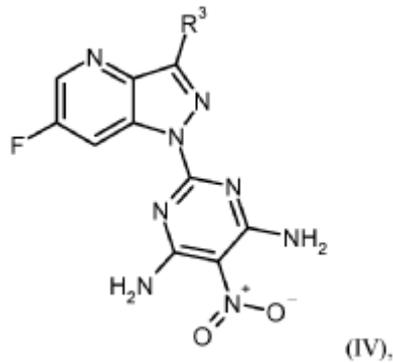


en la que R³ tiene el significado dado anteriormente,

[A] en un disolvente inerte en presencia de una base adecuada con el compuesto de fórmula (III)

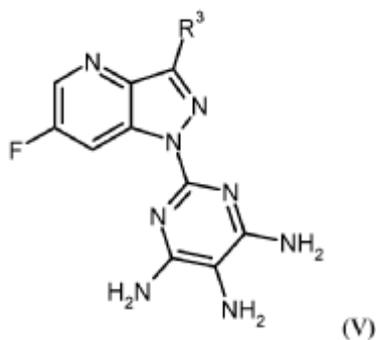


5 dando un compuesto de fórmula (IV)



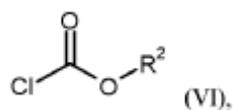
en el que R³ tiene el significado dado anteriormente,

este se reduce luego en un disolvente inerte con un agente reductor adecuado dando un compuesto de fórmula (V)



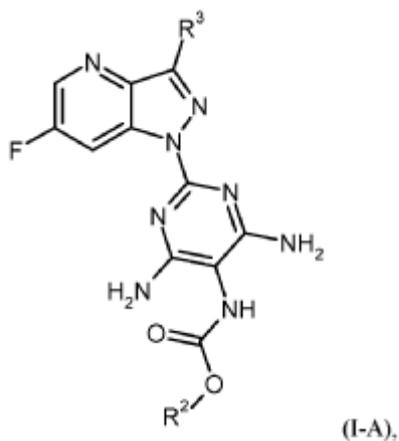
10 en la que R³ tiene el significado dado anteriormente,

este reacciona a continuación en presencia de una base adecuada con o sin disolvente con un compuesto de fórmula (VI)



en la que R² tiene el significado dado anteriormente,

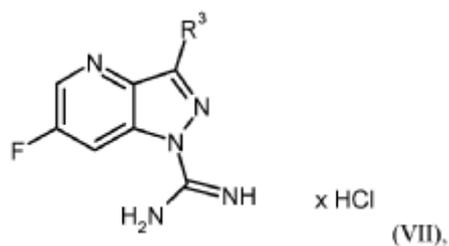
15 dando un compuesto de fórmula (I-A)



en la que R^2 y R^3 tienen respectivamente los significados dados anteriormente,

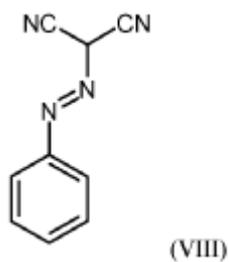
o

- 5 [B] se transforma un compuesto de fórmula (II) en un disolvente inerte en condiciones ácidas con aminoacetonitrilo en un compuesto de fórmula (VII)



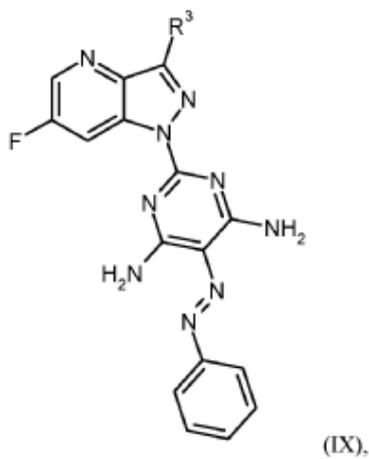
en la que R^3 tiene el significado dado anteriormente,

este reacciona a continuación en un disolvente inerte en presencia de una base adecuada con el compuesto de fórmula (VIII)



10

dando un compuesto de fórmula (IX)

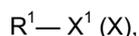


en la que R^3 tiene el significado dado anteriormente,

y este a continuación se reduce en un disolvente inerte en presencia de un agente reductor adecuado dando un compuesto (V), y este reacciona a continuación según el procedimiento [A] dando un compuesto (I-A),

o

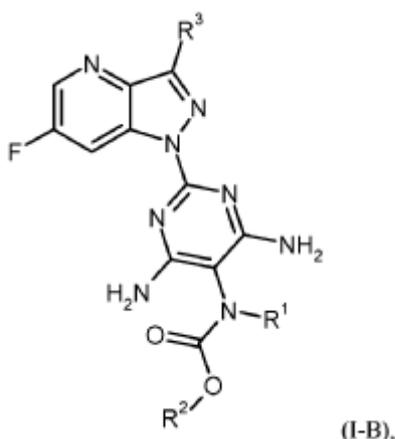
- 5 [C] reacciona un compuesto de fórmula (I-A) en un disolvente inerte con un compuesto de fórmula (X)



en la que R^1 tiene el significado dado anteriormente, y

X^1 representa un grupo saliente adecuado, como por ejemplo, halógeno, tosilato o mesilato, de forma particular bromo o yodo,

- 10 dando un compuesto de fórmula (I-B)



en la que R^1 , R^2 y R^3 tienen respectivamente los significados dados anteriormente,

dado el caso los compuestos resultantes de fórmulas (I-A) y (I-B) se transforman dado el caso con los (i) disolventes y/o (ii) ácidos o bases correspondientes en sus solvatos, sales y/o solvatos de las sales.

- 15 Los compuestos de fórmulas (I-A) y (I-B) forman juntos el grupo de compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la invención.

Disolventes inertes para la etapa de procedimiento (II) + (III) \rightarrow (IV) son por ejemplo alcoholes como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol o terc-butanol, éteres como dietiléter, dioxano, tetrahidrofurano, glicoldimetiléter o dietilenglicoldimetiléter, hidrocarburos como benceno, xileno, tolueno, hexano, ciclohexano o fracciones de petróleo, u otros disolventes como dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), N,N'-dimetilpropileno urea (DMPU), dimetilacetamida, N-metilpirrolidona (NMP), piridina, acetonitrilo, sulfolano o también agua. Es igualmente posible usar mezclas de los disolventes citados. Se prefiere dioxano.

Bases adecuadas para la etapa de procedimiento (II) + (III) \rightarrow (IV) son hidruros alcalinos como hidruro de sodio, hidróxidos alcalinos como por ejemplo hidróxido de litio, sodio o potasio, carbonatos alcalinos como carbonato de litio, sodio, potasio o cesio, hidrogenocarbonatos alcalinos como hidrogenocarbonato de sodio o de potasio, alcoholatos alcalinos como metanolato de sodio o de potasio, etanolato de sodio o de potasio o terc-butilato de potasio, amidas como amida sódica, bis-(trimetilsilil)amida de litio, sodio o de potasio o diisopropilamida de litio, compuestos organometálicos como butillitio o fenillitio, o aminas orgánicas como trietilamina, diisopropilammina, piridina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) o 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN). Se prefiere bis-(trimetilsilil)amida de litio o hidruro de sodio.

La reacción (II) + (III) \rightarrow (IV) se lleva a cabo en general en un intervalo de temperatura de +20 °C a +180 °C, preferiblemente de +50 °C a +120 °C, dado el caso en un microondas. La reacción puede realizarse a presión elevada o reducida (por ejemplo, de 50 kPa a 500 kPa (de 0,5 a 5 bar)). En general se trabaja a presión normal.

Las reducciones (IV) \rightarrow (V) y (IX) \rightarrow (V) se realizan en presencia de un catalizador adecuado en un disolvente inerte, en un intervalo de temperatura de +20 °C a +40 °C en presión normal de hidrógeno.

Disolventes inertes para las reducciones (IV) \rightarrow (V) y (IX) \rightarrow (V) son por ejemplo alcoholes como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol o terc-butanol, éteres como dietiléter, dioxano, tetrahidrofurano, glicoldimetiléter o dietilenglicoldimetiléter, u otros disolventes como dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), NN'-

dimetilpropilen-urea (DMPU), N-metilpirrolidona (NMP), piridina, acetonitrilo o también agua. Es igualmente posible usar mezclas de los disolventes citados. Se prefieren DMF y piridina.

Catalizadores adecuados para las reacciones (IV) → (V) y (IX) → (V) son, por ejemplo, paladio sobre carbón activo, platino sobre carbón, hidróxido de paladio o níquel Raney.

- 5 Las reducciones (IV) → (V) y (IX) → (V) pueden realizarse con un metal o sal de metal como, por ejemplo, hierro, cinc o cloruro de estaño (II) en un ácido adecuado como, por ejemplo, ácido clorhídrico / ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico o ácido acético en un intervalo de temperatura de +20 °C a +140 °C.

10 Disolventes inertes para la etapa de procedimiento (V) + (VI) → (I-A) son por ejemplo alcoholes como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol o terc-butanol, éteres como dietiléter, dioxano, tetrahidrofurano, glicoldimetiléter o dietilenglicoldimetiléter, hidrocarburos halogenados como diclorometano, triclorometano, tetraclorometano, tricloroetileno o clorobenceno, hidrocarburos como benceno, xileno, tolueno, hexano, ciclohexano o fracciones de petróleo, u otros disolventes como dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), N,N'-dimetilpropilenurea (DMPU), N-metilpirrolidona (NMP), acetonitrilo o también agua. Es igualmente posible usar mezclas de los disolventes citados. Se prefieren dimetilformamida y tolueno así como una mezcla de
15 dimetilformamida y tolueno.

Bases adecuadas para la etapa de procedimiento (V) + (VI) → (I-A) son hidruros alcalinos como hidruro de sodio, hidróxidos alcalinos como por ejemplo hidróxido de litio, sodio o potasio, carbonatos alcalinos como carbonato de litio, sodio, potasio o cesio, hidrogenocarbonatos alcalinos como hidrogenocarbonato de sodio o de potasio, alcoholatos alcalinos como metanolato de sodio o de potasio, etanolato de sodio o de potasio o terc-butilato de potasio, amidas como amida sódica, bis-(trimetilsilil)amida de litio, sodio o de potasio o diisopropilamida de litio, compuestos organometálicos como butillitio o fenillitio, o aminas orgánicas como trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) o 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN). Se prefiere piridina.

20

La reacción (V) + (VI) → (I-A) se lleva a cabo en general en un intervalo de temperatura de +10 °C a +30 °C, preferiblemente de 0 °C a +20 °C. La reacción puede realizarse a presión normal, elevada o reducida (por ejemplo, de 50 kPa a 500 kPa (de 0,5 a 5 bar)). En general se trabaja a presión normal.

25

Disolventes inertes para la etapa de procedimiento (VII) + (VIII) → (IX) son alcoholes como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol o terc-butanol, éteres como dietiléter, dioxano, tetrahidrofurano, glicoldimetiléter o dietilenglicoldimetiléter, hidrocarburos como benceno, xileno, tolueno, hexano, ciclohexano o fracciones de petróleo, u otros disolventes como dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), N,N'-dimetilpropilenurea (DMPU), N-metilpirrolidona (NMP), piridina, acetonitrilo o también agua. Es igualmente posible usar mezclas de los disolventes citados. Se prefiere DMF.

30

Disolventes inertes para la etapa de procedimiento (II) → (VII) son alcoholes como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol o terc-butanol, éteres como dietiléter, dioxano, tetrahidrofurano, glicoldimetiléter o dietilenglicoldimetiléter, hidrocarburos como benceno, xileno, tolueno, hexano, ciclohexano o fracciones de petróleo, u otros disolventes como dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), N,N'-dimetilpropilenurea (DMPU), N-metilpirrolidona (NMP), piridina o también agua. Es igualmente posible usar mezclas de los disolventes citados. Se prefiere DMF.

35

Como ácidos son adecuados, por ejemplo, ácidos inorgánicos como ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, ácido polifosfórico o ácido fosfórico, ácidos orgánicos como ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido toluenosulfónico. Se prefiere ácido clorhídrico.

40

La reacción (II) → (VII) se lleva a cabo en general en un intervalo de temperatura de +10 °C a +30 °C, preferiblemente de 0 °C a +20 °C. La reacción puede realizarse a presión normal, elevada o reducida (por ejemplo, de 50 kPa a 500 kPa (de 0,5 a 5 bar)). En general se trabaja a presión normal.

45 Bases adecuadas para la etapa de procedimiento (VII) + (VIII) → (IX) son hidróxidos alcalinos como por ejemplo hidróxido de litio, sodio o potasio, carbonatos alcalinos como carbonato de litio, sodio, potasio o cesio, hidrogenocarbonatos alcalinos como hidrogenocarbonato de sodio o de potasio, alcoholatos alcalinos como metanolato de sodio o de potasio, etanolato de sodio o de potasio o terc-butilato de potasio, o aminas orgánicas como trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) o 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN). Se prefiere trietilamina.

50

La reacción (VII) + (VIII) → (IX) se lleva a cabo en general en un intervalo de temperatura de +20 °C a +150 °C, preferiblemente de +80 °C a +120 °C, dado el caso en un microondas. La reacción puede realizarse a presión normal, elevada o reducida (por ejemplo, de 50 kPa a 500 kPa (de 0,5 a 5 bar)). En general se trabaja a presión normal.

El compuesto de fórmula (VIII) puede sintetizarse de forma análoga a la bibliografía L.F.Cavaliere, J.F.Tanker, A. Bendich, J.Am.Chem.Soc, 1949, 71, 533.

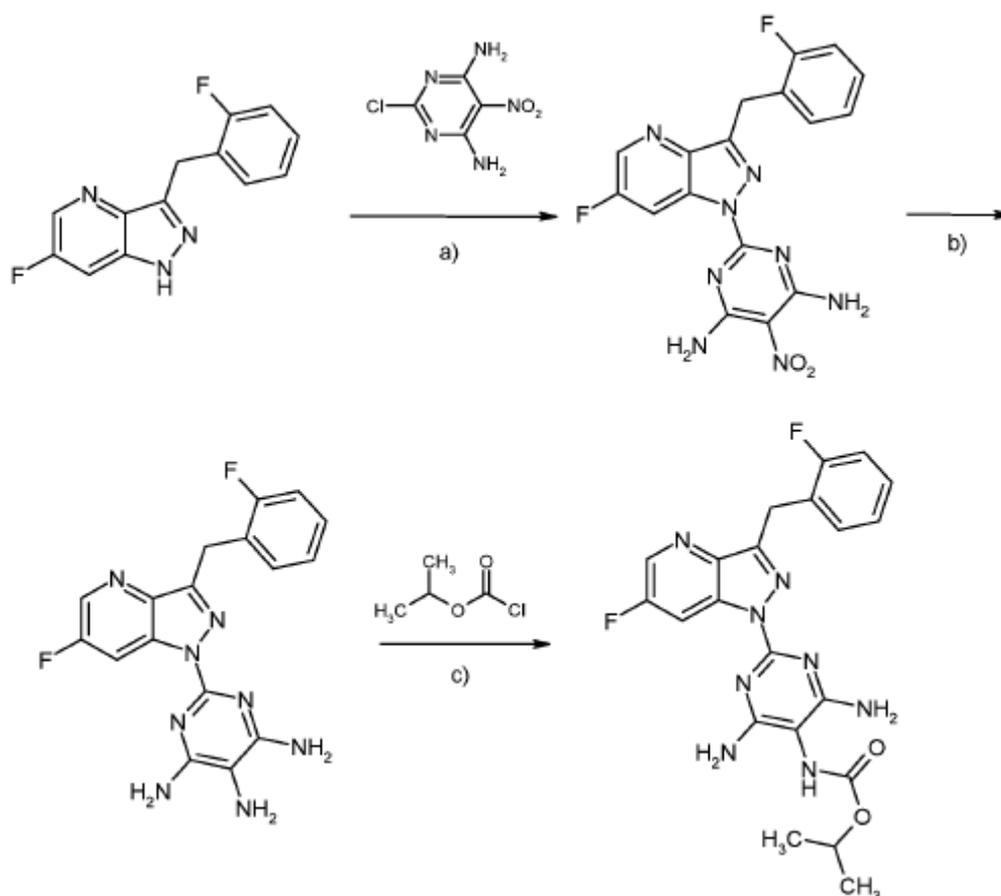
5 Disolventes inertes para la etapa de procedimiento (I-A) + (X) \rightarrow (I-B) son por ejemplo alcoholes como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol o terc-butanol, éteres como dietiléter, dioxano, tetrahidrofurano, glicoldimetiléter o dietilenglicoldimetiléter, hidrocarburos halogenados como diclorometano, triclorometano, tetraclorometano, tricloroetileno o clorobenceno, hidrocarburos como benceno, xileno, tolueno, hexano, ciclohexano o fracciones de petróleo, u otros disolventes como dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), N,N'-dimetilpropilenurea (DMPU), N-metilpirrolidona (NMP), acetonitrilo o también agua. Es igualmente posible usar mezclas de los disolventes citados. Se prefiere THF.

10 Bases adecuadas para la etapa de procedimiento (I-A) + (X) \rightarrow (I-B) son hidruros alcalinos como hidruro de sodio, hidróxidos alcalinos como por ejemplo hidróxido de litio, sodio o potasio, carbonatos alcalinos como carbonato de litio, sodio, potasio o cesio, hidrogenocarbonatos alcalinos como hidrogenocarbonato de sodio o de potasio, alcoholatos alcalinos como metanolato de sodio o de potasio, etanolato de sodio o de potasio o terc-butolato de potasio, amidas como amida sódica, bis-(trimetilsilil)amida de litio, sodio o de potasio o diisopropilamida de litio, compuestos organometálicos como butillitio o fenillitio, o aminas orgánicas como trietilamina, diisopropilamina, piridina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) o 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN). Se prefiere bis-(trimetilsilil)amida de litio o hidruro de sodio.

20 La reacción (I-A) + (X) \rightarrow (I-B) se lleva a cabo en general en un intervalo de temperatura de -10 °C a +30 °C, preferiblemente de 0 °C a +20 °C. La reacción puede realizarse a presión normal, elevada o reducida (por ejemplo, de 50 kPa a 500 kPa (de 0,5 a 5 bar)). En general se trabaja a presión normal.

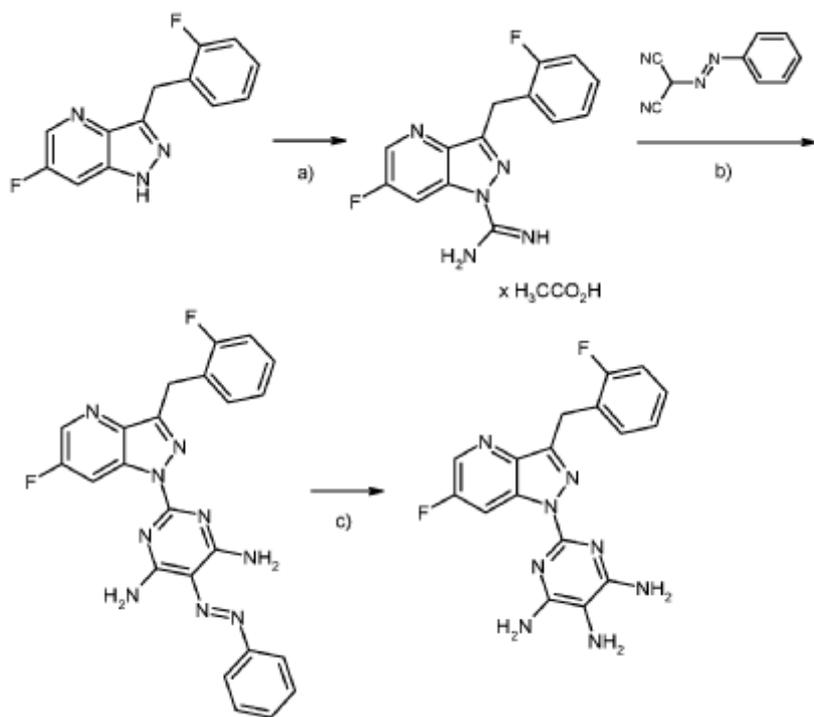
El procedimiento de preparación descrito se aclara a modo de ejemplo con los siguientes esquemas de síntesis:

Esquema 1



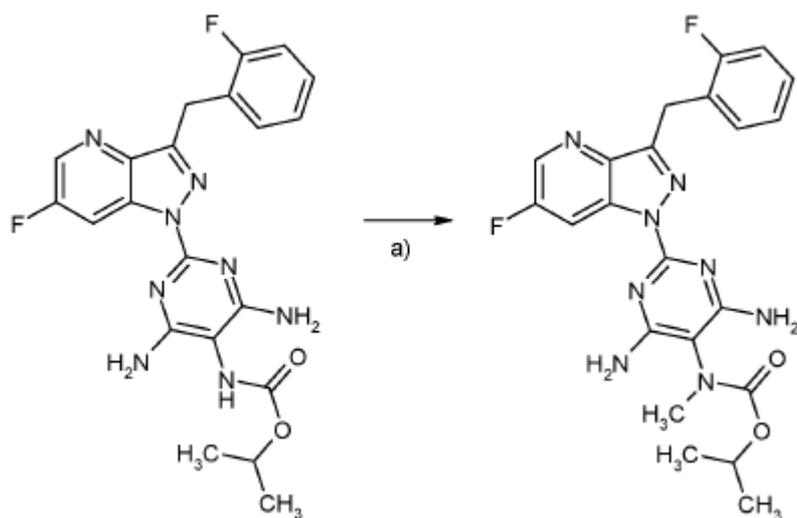
[a): NaH, DMF; b) H₂, Pd-C; c) piridina].

25 Esquema 2



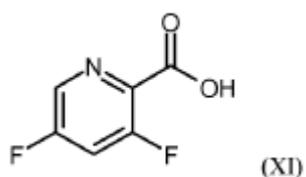
[a): aminoacetonitrilo, HCl, dioxano; b): trietilamina; c): H₂, Pd-C].

Esquema 3

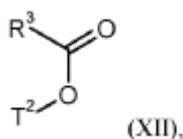


5 [a) LiHMDS, yoduro de metilo, THF].

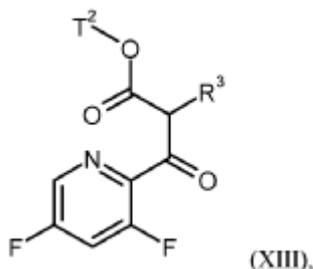
El compuesto de fórmula (II) se puede preparar transformando el compuesto de fórmula (XI)



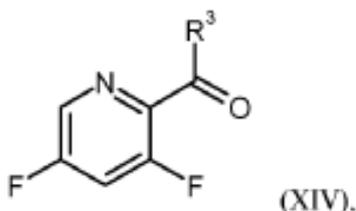
en primer lugar con cloruro de tionilo en el cloruro de ácido correspondiente, este reacciona luego en un disolvente inerte en presencia de una base adecuada con un compuesto de fórmula (XII)



en la que R³ tiene el significado dado anteriormente y
 representa alquilo (C₁-C₄),
 dando un compuesto de fórmula (XIII)



en la que R³ y T² presentan respectivamente los significados dados previamente,
 este se descarboxila a continuación en un disolvente inerte dando un compuesto de fórmula (XIV)



en la que R³ tiene el significado dado anteriormente,

y este se cicla luego en un disolvente inerte con la hidrazina hidratada.

Disolventes inertes para la etapa de procedimiento (XI) + (XII) → (XIII) son por ejemplo éteres como dietiléter, dioxano, tetrahydrofurano, glicoldimetiléter o dietilenglicoldimetiléter, hidrocarburos halogenados como diclorometano, triclorometano, tetraclorometano, tricloroetileno o clorobenceno, hidrocarburos como benceno, xileno, tolueno, hexano, ciclohexano o fracciones de petróleo, u otros disolventes como dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), N,N'-dimetilpropilenurea (DMPU), N-metilpirrolidona (NMP) o acetonitrilo. Es igualmente posible usar mezclas de los disolventes citados. Es igualmente posible usar mezclas de los disolventes citados. Se prefiere THF.

Bases adecuadas para la etapa de procedimiento (XI) + (XII) → (XIII) son hidruros alcalinos como hidruro de sodio, alcoholatos alcalinos como metanolato de sodio o de potasio, etanolato de sodio o de potasio o terc-butolato de potasio, amidas como amida sódica, bis-(trimetilsilil)amida de litio, sodio o de potasio o diisopropilamida de litio, compuestos organometálicos como butillitio o fenillitio. Se prefiere bis-(trimetilsilil)amida de litio.

La reacción (XI) + (XII) → (XIII) se lleva a cabo en general en un intervalo de temperatura de -78 °C a +30 °C, preferiblemente de -78 °C a +20 °C. La reacción puede realizarse a presión elevada o reducida (por ejemplo, de 50 kPa a 500 kPa (de 0,5 a 5 bar)). En general se trabaja a presión normal.

La descarboxilación (XIII) → (XIV) se realiza en un disolvente inerte con cloruro de litio o de sodio.

Disolventes inertes para la descarboxilación (XIII) → (XIV) son alcoholes como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, terc-butanol o 1,2-etanodiol, éteres como dietiléter, dioxano, tetrahydrofurano, glicoldimetiléter o dietilenglicoldimetiléter, hidrocarburos como benceno, xileno, tolueno, hexano, ciclohexano o fracciones de petróleo, u otros disolventes como dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), N,N'-dimetilpropilenurea (DMPU), N-metilpirrolidona (NMP), piridina, acetonitrilo o también agua. Es igualmente posible usar mezclas de los disolventes citados. Se prefiere una mezcla de DMSO y agua.

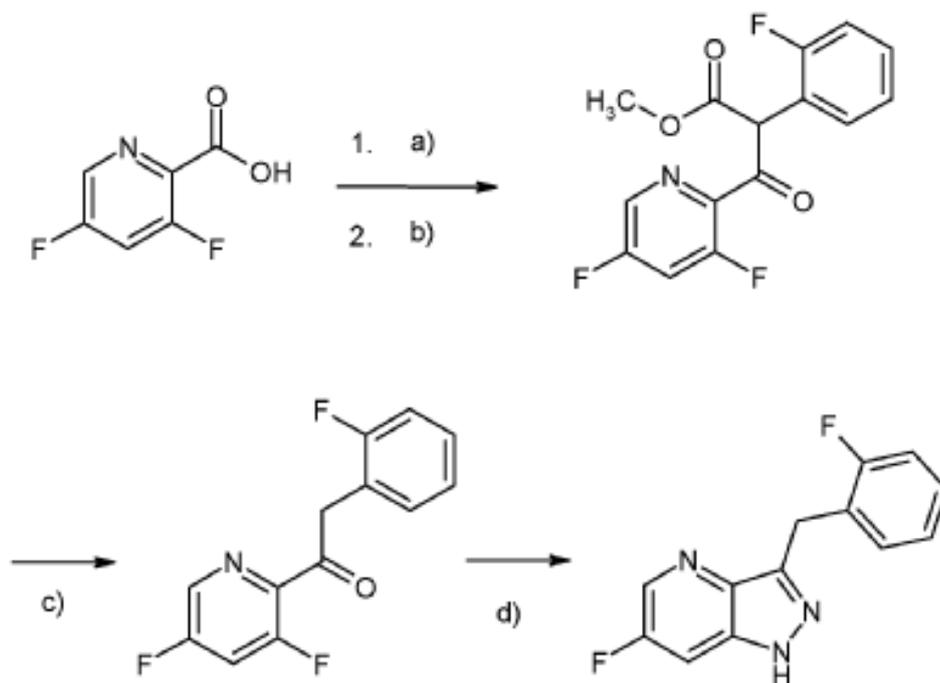
La reacción (XIII) → (XIV) se lleva a cabo en general en un intervalo de temperatura de +100 °C a +200 °C, preferiblemente de +120 °C a +160 °C, dado el caso en un microondas. La reacción puede realizarse a presión normal, elevada o reducida (por ejemplo, de 50 kPa a 500 kPa (de 0,5 a 5 bar)).

5 Disolventes inertes para la etapa de procedimiento (XIV) → (II) son alcoholes como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, terc-butanol o 1,2-etanodiol, éteres como dietiléter, dioxano, tetrahidrofurano, glicoldimetiléter o dietilenglicoldimetiléter, hidrocarburos como benceno, xileno, tolueno, hexano, ciclohexano o fracciones de petróleo, u otros disolventes como dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), N,N'-dimetilpropilenurea (DMPU), N-metilpirrolidona (NMP), piridina o acetonitrilo. Es igualmente posible usar mezclas de los disolventes citados. Se prefiere piridina dado el caso con adición de cantidades catalíticas de N,N-dimetilaminopiridina.

La reacción (XIV) → (II) se lleva a cabo en general en un intervalo de temperatura de +60 °C a +200 °C, preferiblemente de +120 °C a +180 °C. La reacción puede realizarse a presión normal, elevada o reducida (por ejemplo, de 50 kPa a 500 kPa (de 0,5 a 5 bar)). En general se trabaja a presión normal.

10 El procedimiento descrito previamente se aclara a modo de ejemplo con el siguiente esquema (esquema 4):

Esquema 4



[a): cloruro de tionilo; b): LiHMDS, éster metílico del ácido 2-fluorofenilacético; c): NaCl, agua; d): hidrazina, piridina].

15 Los compuestos de acuerdo con la invención actúan como estimuladores de la guanilatociclasa soluble, poseen propiedades farmacológicas valiosas y presentan un perfil farmacocinético y/o farmacodinámico mejorado. Estos son adecuados por tanto para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades en humanos y animales.

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

25 Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden usar por tanto en medicamentos para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades cardiovasculares como, por ejemplo, tensión arterial elevada, insuficiencia cardiaca aguda y crónica, enfermedad coronaria, angina de pecho estable e inestable, enfermedades vasculares periféricas y cardiacas, arritmias, trastornos del ritmo de aurículas y de las cámaras así como trastornos circulatorios como, por ejemplo, bloqueos atrio-ventriculares de grado I-III (bloqueo AB I-III), taquiarritmia supraventricular, fibrilación auricular, tremulación auricular, fibrilación ventricular, tremulación ventricular, taquiarritmias ventriculares, taquicardia de tipo Torsade de pointes, extrasístoles de aurículo y del ventrículo, extrasístoles juncionales auriculoventricular, síndrome sinusal, síncope, taquicardia por reentrada nodal auriculoventricular, síndrome de Wolff-Parkinson-White, síndrome coronario agudo (ACS), enfermedades cardiacas autoinmunes (pericarditis, endocarditis, valvulitis, aortitis, cardiomiopatías), choque cardiogénico, aneurismas, cardiomiopatía del bóxer (contracción ventricular prematura (PVC)), para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades tromboembólicas e isquemias como isquemia de miocardio, infarto de miocardio, derrame cerebral, choque, hipertrofia cardiaca, ataques transitorios e isquémicos, preeclampsia, enfermedades cardiovasculares inflamatorias, espasmos de arterias coronarias y arterias periféricas,

formación de edema como, por ejemplo, edema pulmonar, edema cerebral, edema renal o edema condicionado por insuficiencia cardiaca, trastornos de la circulación periférica, daños por reperfusión, trombosis arterial y venosa, microalbuminuria, debilidad del músculo cardiaco, disfunción del endotelio, para la prevención de restenosis como tras terapias de trombólisis, angioplastias percutánea-transluminal (PTA), angioplastias coronarias transluminarias (PTCA), trasplantes de corazón y operaciones de derivación, así como daños micro- y macrovasculares (vasculitis), nivel elevado de fibrinógeno y de LDL de menor densidad así como concentraciones elevadas de inhibidor de activador de plasminógeno (PAI-1), así como para el tratamiento y/o la profilaxis de disfunción eréctil y disfunción sexual femenina.

En el sentido de la presente invención, el término insuficiencia cardiaca comprende también formas patológicas más específicas o relacionadas como insuficiencia cardiaca descompensada, insuficiencia cardiaca derecha, insuficiencia cardiaca izquierda, insuficiencia global, cardiomiopatía isquémica, cardiomiopatía dilatativa, cardiomiopatía hipertrófica, cardiomiopatía idiopática, defectos cardiacos congénitos, defectos de válvula cardiaca, insuficiencia cardiaca en defectos de válvula cardiaca, estenosis de válvula mitral, insuficiencia de válvula mitral, estenosis de válvula aórtica, insuficiencia de válvula aórtica, estenosis de válvula tricúspide, insuficiencia de válvula tricúspide, estenosis de válvula pulmonar, insuficiencia de válvula pulmonar, defectos de válvula cardiaca combinados, inflamación de miocardio (miocarditis), miocarditis crónica, miocarditis aguda, miocarditis vírica, insuficiencia cardiaca diabética, cardiomiopatía tóxica por alcohol, enfermedades de depósito cardiacas, insuficiencia cardiaca diastólica, así como insuficiencia cardiaca sistólica.

Adicionalmente los compuestos de acuerdo con la invención se pueden usar también para el tratamiento y/o la profilaxis de arteriosclerosis, trastornos del metabolismo de las grasas, hipolipoproteinemias, dislipidemias, hipertrigliceridemias, hiperlipidemias, hipercolesterolemias, abetalipoproteinemia, sitosterolemia, xantomatosis, enfermedad de Tangier, adiposidad (adipositas), obesidad (obesitas) y de hiperlipidemias combinadas así como del síndrome metabólico.

Además los compuestos de acuerdo con la invención se pueden usar también para el tratamiento y/o la profilaxis fenómeno de Raynaud secundario, de trastornos de microcirculación, claudicatio, neuropatías periféricas y autónomas, microangiopatías diabéticas, retinopatías diabéticas, úlceras diabéticas en las extremidades, gangrena, síndrome de CREST, eritematosis, onicomiosis, enfermedades reumáticas así como favorecer la curación de heridas.

Adicionalmente son adecuados los compuestos de acuerdo con la invención para el tratamiento de enfermedades urológicas como, por ejemplo, síndrome de próstata benigno (BPS), hiperplasia de próstata benigno (BPH), agrandamiento de próstata benigno (BPE), trastorno de vaciado de vejiga (BOO), síndrome de vías urinarias inferiores (LUTS, incluyendo síndrome urológico felino (FUS)), enfermedades del sistema urogenital incluyendo vejiga sobreactiva neurógena (OAB) e (IC), incontinencia (UI) como por ejemplo incontinencia mixta, por apremio, por estrés o de rebose (MUI, UUI, SUI, OUI), dolores pélvicos, enfermedades benignas y malignas de órganos del sistema urogenital masculino y femenino.

Adicionalmente son adecuados los compuestos de acuerdo con la invención para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades renales, de forma particular de insuficiencia renal aguda y crónica, así como de fallo renal agudo y crónico. En el sentido de la presente invención el término insuficiencia renal comprende tanto formas de manifestación agudas como también crónicas de insuficiencia renal, así como también enfermedades renales subyacentes o acopladas como hipoperfusión renal, hipotonía intradialítica, uropatía obstructiva, glomerulopatías, glomerulonefritis, glomerulonefritis aguda, glomerulosclerosis, enfermedades tubulointersticiales, enfermedades nefropáticas como enfermedad renal primaria y congénita, inflamación renal, enfermedades renales inmunológicas como rechazo a trasplante de riñón, enfermedades renales inducidas por inmunocomplejo, nefropatías inducidas por sustancias tóxicas, nefropatías inducidas por agentes de contraste, nefropatías diabéticas y no diabéticas, pielonefritis, cistos renales, nefrosclerosis, nefrosclerosis hipertensiva y síndrome nefrótico, que se pueden caracterizar diagnósticamente por ejemplo por eliminación de creatinina y/o de agua anormalmente reducida, concentraciones en sangre anormalmente elevadas de urea, nitrógeno, potasio y/o creatinina, actividad modificada de enzimas renales como, por ejemplo, glutamilsintetasa, molaridad de la orina o cantidad de orina modificadas, elevada microalbuminuria, macroalbuminuria, lesiones en glomérulos y arteriolas, dilatación tubular, hiperfosfatemia y/o la necesidad urgente de diálisis. La presente invención comprende también el uso de compuestos de acuerdo con la invención para el tratamiento y/o la profilaxis de eventos consecuencia de una insuficiencia renal como, por ejemplo, nódulos en el pulmón, insuficiencia cardiaca, uremia, anemia, trastornos de electrolitos (por ejemplo, hipercalcemias, hiponatremias) y trastornos en el metabolismo de huesos y carbohidratos.

Adicionalmente son adecuados los compuestos de acuerdo con la invención también para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades asmáticas, hipertensión arterial pulmonar (PAH) y otras formas de hipertensión pulmonar (PH), de enfermedad obstructiva crónica (COPD), de síndrome de vías respiratorias agudas (ARDS), de daño del pulmón agudo (ALI), de deficiencia de alfa-1-antitripsina (AATD), de fibrosis pulmonar, de enfisema pulmonar (por ejemplo, enfisema pulmonar inducido por fumar cigarrillos) y de fibrosis quística (CF).

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 NO/GMPc. De forma

- particular son adecuados para la mejora de la percepción, capacidad de concentración, capacidad de aprendizaje o capacidad de memorización tras trastornos cognitivos como se dan en particular en situaciones /enfermedades / síndromes como “daño cognitivo suave”, trastornos de aprendizaje y memoria relacionados con la edad, pérdidas de memoria asociadas con la edad, demencia vascular, trauma craneoencefálico, apoplejía, demencia, que aparece tras casos de apoplejía (“demencia post-apoplejía”), trauma craneoencefálico post-traumático, trastornos de la concentración generales, trastornos de la concentración en niños con problemas de aprendizaje y memoria, enfermedad de Alzheimer, demencia con corpúsculos de Lewy, demencia con degeneración de lóbulos frontales incluyendo el síndrome de Pick, enfermedad de Parkinson, palsy nuclear progresiva, demencia con degeneración corticobasal, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), enfermedad de Huntington, desmielinización, esclerosis múltiple, degeneración talámica, demencia de Creutzfeld-Jacob, demencia por VIH, esquizofrenia con demencia o psicosis de Korsakoff. Estos son adecuados también para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades del sistema nervioso central como estados de miedo, tensión y depresión, disfunciones sexuales condicionadas por el sistema nervioso central y trastornos del sueño así como para la regulación de trastornos anormales de absorción de alimentos, consumo y drogas.
- 5
- 10
- 15 Adicionalmente son adecuados los compuestos de acuerdo con la invención también para la regulación del riego cerebral y representan agentes valiosos para combatir migraña. También son adecuados para la profilaxis y combate de las consecuencias de episodios de infarto cerebral (apoplexia cerebri) con apoplejía, isquemias cerebrales y del trauma craneoencefálico. Igualmente se pueden usar los compuestos de acuerdo con la invención para combatir estados de dolor y tinnitus.
- 20 Además los compuestos de acuerdo con la invención poseen efecto antiinflamatorio y se pueden usar por tanto como agentes antiinflamatorios para el tratamiento y/o la profilaxis de sepsis (SIRS), fallo múltiple de órganos (MODS, MOF), enfermedades inflamatorias renales, enfermedades inflamatorias de intestino crónicas (IBD, enfermedad de Crohn, UC), pancreatitis, peritonitis, enfermedades reumatoides, enfermedades de la piel inflamatorias así como enfermedades oculares inflamatorias.
- 25 Además los compuestos de acuerdo con la invención se pueden usar igualmente para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades autoinmunes.
- Adicionalmente los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades fibróticas de órganos internos como, por ejemplo, del pulmón, del corazón, de riñón, de los ganglios y en particular del hígado, así como fibrosis dermatológica y enfermedades fibróticas del ojo. En el sentido de la presente invención el término enfermedades fibróticas comprende de forma particular los siguientes términos fibrosis hepática, cirrosis hepática, fibrosis pulmonar, fibrosis del endomiocardio, nefropatía, glomerulonefritis, fibrosis hepática intersticial, daños fibróticos a consecuencia de diabetes, fibrosis de ganglios y enfermedades fibróticas similares, esclerodermia, morfea, queloide, formación de granos hipertróficos (también tras intervenciones quirúrgicas), naevi, retinopatía diabética y vitroretinopatía proliferativa.
- 30
- 35 Adicionalmente los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados para combatir formación de granos post-operatorios, por ejemplo, a consecuencia de operaciones de glaucoma.
- Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden usar igualmente en cosméticos en piel envejecida o agrietada.
- 40 Además los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados para el tratamiento y/o la profilaxis de hepatitis, neoplasma, osteoporosis, glaucoma y gasteroparesis.
- Otro objetivo de la presente invención es el uso de compuestos de acuerdo con la invención para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, de forma particular de enfermedades previamente citadas.
- Otro objeto de la presente invención son los compuestos de acuerdo con la invención para el uso en un procedimiento para el tratamiento y/o la profilaxis de insuficiencia cardiaca, angina de pecho, hipertensión, hipertensión pulmonar, isquemias, enfermedades vasculares, insuficiencia renal, enfermedades tromboembólicas, enfermedades fibróticas y arteriosclerosis.
- 45
- Otro objetivo de la presente invención es el uso de compuestos de acuerdo con la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, de forma particular de enfermedades previamente citadas.
- 50 Otro objetivo de la presente invención es un procedimiento para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, de forma particular de enfermedades previamente citadas, con uso de una cantidad efectiva de al menos uno de los compuestos de acuerdo con la invención.
- Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden usar solo o según necesidad 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, de forma particular para el
- 55

tratamiento y/o la profilaxis de las enfermedades citadas previamente. Como principios activos de combinación adecuados son de citar a modo de ejemplo y preferiblemente:

- nitratos orgánicos y donadores de NO como, por ejemplo, nitroprusida sódica, nitroglicerina, mononitrato de isosorbida, dinitrato de isosorbida, molsidomina o SIN-1, así como NO inhalativo;
- 5 • compuestos que inhiben la degradación de guanosinmonofosfato cíclico (GMPc) como, por ejemplo, inhibidores de fosfodiesterasas (PDE) 1, 2 y/o 5, de forma particular inhibidores de PDE 5 como sildenafil, vardenafil y tadalafil;
- agentes de efecto antitrombótico, por ejemplo y preferiblemente del grupo de inhibidores de agregación de trombocitos, de anticoagulantes o de sustancias profibrinolíticas;
- 10 • los principios activos que reducen la tensión arterial, a modo de ejemplo y preferiblemente del grupo de antagonistas de calcio, antagonistas de la angiotensina II, inhibidores de ACE, antagonistas de endotelina, inhibidores de renina, bloqueantes de receptores alfa, bloqueantes de receptores beta, antagonistas del receptor mineralcorticoide así como de diuréticos; y/o
- 15 • los principios activos que modifican el metabolismo de las grasas, a modo de ejemplo y preferiblemente del grupo de inhibidores de la HMG-CoA-reductasa, inhibidores de la síntesis del escualeno, inhibidores de ACAT, inhibidores de la CETP, inhibidores de MTP, agonistas de PPAR-alfa, PPAR-gamma y/o PPAR-delta, inhibidores de absorción de la colesterolina, inhibidores de lipasa, adsorbedores de ácido galénico poliméricos, inhibidores de reabsorción de ácido galénico y antagonistas de lipoproteína(a),

20 Con agentes de efecto antitrombótico se entienden preferiblemente compuestos del grupo de inhibidores de agregación de trombocitos, de anticoagulantes o de sustancias profibrinolíticas.

En una forma de realización preferida de la invención, se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un inhibidor de agregación de los trombocitos como, por ejemplo y preferiblemente, aspirina, clopidogrel, ticlopidina o dipiridamol.

25 En una forma de realización preferida de la invención, se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un inhibidor de trombina como, por ejemplo y preferiblemente, ximelagatrán, dabigatrán, melagatrán, bivalirudina o clexano.

En una forma de realización preferida de la invención, se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un antagonista GPIIb/IIIa como, por ejemplo y preferiblemente, tirofiban o abciximab.

30 En una forma de realización preferida de la invención, se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un inhibidor del factor Xa como, por ejemplo y preferiblemente, rivaroxabán (BAY 59-7939), DU-176b, apixabán, otamixabán, fidexabán, razaxabán, fondaparinux, idrapa-rinux, PMD-3112, YM-150, KFA-1982, EMD-503982, MCM-17, MLN-1021, DX 9065a, DPC 906, JTV 803, SSR-126512 o SSR-128428.

En una forma de realización preferida de la invención, se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con heparina o un derivado de heparina de bajo peso molecular (BPM).

35 En una forma de realización preferida de la invención, se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un antagonista de la vitamina K como, por ejemplo y preferiblemente, coumarina.

40 Con agentes que reducen la tensión arterial se entienden preferiblemente compuestos del grupo de antagonistas de calcio, antagonistas II de la angiotensina, inhibidores ACE, antagonistas del endotelio, inhibidores de renina, bloqueantes de receptores alfa, bloqueantes de receptores beta, antagonistas del receptor de corticoide mineral así como de los diuréticos.

En una forma de realización preferida de la invención, se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un antagonista de calcio como, por ejemplo y preferiblemente, nifedipina, amlodipina, verapamilo o diltiazem.

45 En una forma de realización preferida de la invención, se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un bloqueante de receptores alfa-1 como, por ejemplo y preferiblemente, prazosina.

50 En una forma de realización preferida de la invención, se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un bloqueante de receptores beta como, por ejemplo y preferiblemente, 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.

- En una forma de realización preferida de la invención, se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un antagonista AII de la angiotensina como, por ejemplo y preferiblemente, losartán, candesartán, valsartán, telmisartán o embursatán.
- 5 En una forma de realización preferida de la invención, se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un inhibidor ACE como, por ejemplo y preferiblemente, enalapril, captopril, lisinopril, ramipril, delapril, fosinopril, quinopril, perindopril o trandopril.
- En una forma de realización preferida de la invención, se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un antagonista de la endotelina como, por ejemplo y preferiblemente, bosentán, darusentán, ambrisentán o sitaxsentán.
- 10 En una forma de realización preferida de la invención, se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un inhibidor de renina como, por ejemplo y preferiblemente, aliskirén, SPP-600 o SPP-800.
- En una forma de realización preferida de la invención, se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un antagonista del receptor del corticoide mineral, como por ejemplo y preferiblemente espironolactona o eplerenona.
- 15 En una forma de realización preferida de la invención, se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un diurético como, por ejemplo y preferiblemente, furosemida.
- Con los agentes que modifican el metabolismo se entienden preferiblemente compuestos del grupo de inhibidores de CETP, agonistas del receptor de tiroides, inhibidores de colesterol sintasa como inhibidores de HMG-CoA-reductasa o inhibidores de escualenosintasa, de inhibidores de ACAT, inhibidores de MTP, agonistas de PPAR-alfa, de PPAR-gamma y/o de PPAR delta, inhibidores de absorción de colesterol, adsorbentes de ácido gálico poliméricos, inhibidores de resorción de ácido gálico, inhibidores de lipasa así como de antagonistas de lipoproteína (a).
- 20 En una forma de realización preferida de la invención, se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un inhibidor de CETP como, por ejemplo y preferiblemente, dalcetrapib, BAY 60-5521, anacetrapib o vacunas de CETP (CETi-1).
- 25 En una forma de realización preferida de la invención, se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un agonista del receptor de tiroides como, por ejemplo y preferiblemente, D-tiroxina, 3,5,3'-triodotironina (T3), CGS 23425 o axitiroma (CGS 26214).
- 30 En una forma de realización preferida de la invención, se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un inhibidor de HMG-CoA-reductasa de la clase de estatinas como, por ejemplo y preferiblemente, lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, rosuvastatina, cerivastatina o pitavastatina.
- En una forma de realización preferida de la invención, se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un inhibidor de la síntesis de escualeno como, por ejemplo y preferiblemente, BMS-188494 o TAK-475.
- 35 En una forma de realización preferida de la invención, se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un inhibidor de ACAT como, por ejemplo y preferiblemente, avasimiba, melinamida, pactimiba, eflucimiba o SMP-797.
- 40 En una forma de realización preferida de la invención, se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un inhibidor de MTP como, por ejemplo y preferiblemente, implitapida, BMS-201038, R-103757 o JTT-130.
- En una forma de realización preferida de la invención, se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un agonista de PPAR-gamma como, por ejemplo y preferiblemente, pioglitazona o rosiglitazona.
- 45 En una forma de realización preferida de la invención, se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un agonista de PPAR-gamma como, por ejemplo y preferiblemente, GW 501516 o BAY 68-5042.
- En una forma de realización preferida de la invención, se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un inhibidor de la absorción de colesterol como, por ejemplo y preferiblemente, ezetimiba, tiquesida o pamaquesida.
- 50 En una forma de realización preferida de la invención, se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un inhibidor de lipasa como, por ejemplo y preferiblemente, orlistato.

En una forma de realización preferida de la invención, se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un adsorbente polimérico de ácidos biliares como, por ejemplo y preferiblemente, colestiramina, colestipol, colesolvam, CholestaGel o colestimida.

5 En una forma de realización preferida de la invención, se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un inhibidor de la reabsorción de ácidos biliares como, por ejemplo y preferiblemente, inhibidores de ASBT (= IBAT) 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, se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un antagonista de la lipoproteína(a) como, por ejemplo y preferiblemente gemcabeno cálcico (CI-10127) o ácido nicotínico.

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

15 Los compuestos de acuerdo con la invención pueden actuar sistémicamente y/o localmente. Para este fin se pueden administrar de forma adecuada como, por ejemplo, por vía oral, parenteral, pulmonar, nasal, sublingual, lingual, bucal, rectal, dérmica, transdérmica, conjuntival, por el oído o como implante o prótesis endovascular.

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

20 Para la administración por vía oral son adecuadas formas de administración de liberación rápida y/o modificada de compuestos de acuerdo con la invención, que funcionan según el estado de la técnica, que contienen los compuestos de acuerdo con la invención en forma cristalina y/o amorfa y/o disuelta como, por ejemplo, comprimidos (comprimidos no recubiertos o recubiertos, por ejemplo, con recubrimientos resistentes a jugo gástrico o de solubilización retardada o insolubles, que controlan la liberación del compuesto de acuerdo con la invención), comprimidos que se deshacen rápidamente en la cavidad bucal o películas/obleas, películas/liofilizados, cápsulas (por ejemplo, cápsulas de gelatina dura o blanda), grageas, gránulos, pellas, polvos, emulsiones, suspensiones, aerosoles o soluciones.

25 La administración por vía parenteral se puede efectuar evitando una etapa de resorción (por ejemplo, por vía intravenosa, intraarterial, intracardiaca, intraespinal o intralumbar) o con inclusión de una resorción (por ejemplo, por vía intramuscular, subcutánea, intracutánea, percutánea o intraperitoneal). Para la administración por vía parenteral son adecuadas como formas de administración, entre otras, preparaciones para inyección e infusión en forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, liofilizados o polvos estériles.

30 Para las otras formas de administración de este tipo son adecuados, por ejemplo, formas medicinales de inhalación (entre otras, inhaladores de polvo, nebulizadores), gotas, soluciones o pulverizaciones para la nariz, comprimidos para administrar lingual, sublingual o bucalmente, películas/obleas o cápsulas, supositorios, preparaciones para los oídos u ojos, cápsulas vaginales, suspensiones acuosas (lociones, mezclas para agitar), suspensiones lipófilas, pomadas, cremas, sistemas terapéuticos transdérmicos (por ejemplo, emplastos), leches, pastas, espumas, polvos, implantes o prótesis endovasculares.

Se prefieren la administración por vía oral o parenteral, especialmente la administración por vía oral.

40 Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden transformar en las formas de administración indicadas. Esto se puede efectuar de forma conocida mediante mezcla con coadyuvantes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente adecuados. A estos coadyuvantes pertenecen, entre otros, vehículos (por ejemplo, celulosa microcristalina, lactosa, manitol), disolventes (por ejemplo, polietilenglicoles líquidos), emulsionantes y 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 como, por ejemplo, óxido de hierro) y correctores del sabor y/u olor.

45 Por lo general ha mostrado ser ventajoso administrar en administración por vía parenteral cantidades de aproximadamente 0,001 a 1 mg/kg, preferiblemente de aproximadamente 0,01 a 0,5 mg/kg de peso corporal para la consecución de resultados efectivos. En administración por vía oral la dosificación alcanza de aproximadamente 0,01 a 100 mg/kg, preferiblemente de aproximadamente 0,01 a 20 mg/kg y con muy especial preferencia de 0,1 a 10 mg/kg de peso corporal.

50 No obstante se puede requerir dado el caso desviarse de las cantidades citadas y concretamente en función del peso corporal, vía de administración, comportamiento individual frente al principio activo, tipo de preparación y momento temporal o intervalo en el que se realiza la aplicación. De este modo puede ser suficiente en algunos casos con menores cantidades de la cantidad mínima citada previamente, mientras que en otros casos se debe superar los límites superiores citados anteriormente. En casos de administración de mayores cantidades puede ser recomendable distribuir estas en varias tomas individuales durante el día.

Los ejemplos de realización siguientes aclaran la invención. La invención no se ve limitada a los ejemplos.

Los datos en porcentaje en los siguientes ensayos y ejemplos son, en tanto no se indique otra cosa, porcentajes en peso; las partes son partes en peso. Las relaciones de disolvente, relaciones de dilución y datos de concentración de soluciones líquido/líquido se refieren respectivamente al volumen.

5 **A. Ejemplos**

Abreviaturas y acrónimos:

	ac.	solución acuosa
	cal.	Calculado
	conc.	concentrado
10	CL/EM	espectrometría de masas acoplada con cromatografía líquida
	DCI	ionización química directa (en EM)
	DMF	dimetilformamida
	DMSO	dimetilsulfóxido
	d. Th.	del valor teórico (en rendimiento)
15	eq.	equivalente(s)
	ESI	ionización por electropulverización (en EM)
	EM	espectrometría de masas
	enc.	encontrado
	Et	etilo
20	h	hora(s)
	HPLC	cromatografía líquida de alta resolución
	HRMS	espectrometría de masas de alta resolución
	LiHMDS	hexametildisilazida de litio
	Me	metilo
25	min	minuto(s)
	RMN	espectrometría de resonancia nuclear
	Pd ₂ dba ₃	tris-(dibencilidenacetona)-dipaladio
	Ph	fenilo
	RT	temperatura ambiente
30	R _t	tiempo de retención (en HPLC)
	THF	tetrahidrofurano
	UV	espectrometría ultravioleta
	v/v	relación volumen a volumen (de una solución)
	XPHOS	diciclohexil-(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)-fosfina

35 **Procedimientos de CL/EM:**

Procedimiento 1 (CL-EM):

Instrumento: sistema Waters ACQUITY SQD UPLC; columna: Waters Acquity UPLC HSS T3 1,8 μ 50 x 1 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,25 ml de ácido fórmico al 99 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,25 ml de ácido fórmico

al 99 %; gradiente: 0,0 min 90 % de A → 1,2 min 5 % de A → 2,0 min 5 % de A; estufa: 50 °C; flujo: 0,40 ml/min; detección UV: 210 - 400 nm.

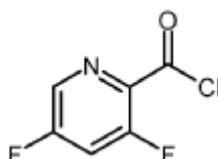
Procedimiento 2 (CL-EM):

- 5 Instrumento: Micromass Quattro Micro MS con HPLC Agilent Serie 1100; columna: Thermo Hypersil GOLD 3 μ 20 mm x 4 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min 100 % de A → 3,0 min 10 % de A → 4,0 min 10 % de A → 4,01 min 100 % de A (flujo 2,5 ml/min) → 5,00 min 100 % de A; estufa: 50 °C; flujo: 2 ml/min; detección UV: 210 nm.

Compuestos de partida e intermedios:

Ejemplo 1A

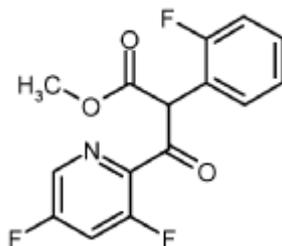
- 10 Cloruro de 3,5-difluoropiridin-2-carbonilo



Se calentó una suspensión de 5,00 g (31,4 mmol) de ácido 3,5-difluoropiridin-2-carboxílico en cloruro de tionilo (21 ml) 5 h a reflujo. Se concentró la solución, se recogió el residuo dos veces en poco tolueno y se concentró de nuevo. Se obtuvo 3,80 g de un sólido, que se hizo reaccionar directamente sin más purificación.

- 15 **Ejemplo 2A**

Metil-3-(3,5-difluoropiridin-2-il)-2-(2-fluorofenil)-3-oxopropanoato



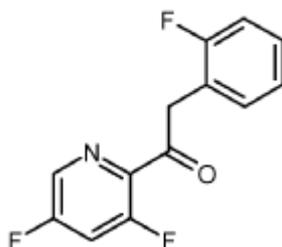
- 20 Se dispusieron en THF (30 ml) en argón 21,4 ml (21,4 mmol) de hexametildisilazida de litio (1,0 M en THF) y se goteó a -78 °C una solución de 3,00 g (17,8 mmol) de éster metílico del ácido 2-fluorofenilacético en THF (15 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante 1 h a -78° C y a continuación se goteó una solución de 3,80 g (21,4 mmol) del compuesto del ejemplo 1A en THF (15 ml). Se agitó la solución durante 1 h a -78° C, luego se llevó a RT y se añadió en porciones solución de cloruro de amonio acuosa saturada. Se diluyó la mezcla con agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Se secaron las fases orgánicas reunidas en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. Se agitó el residuo con MTBE, se separó el sólido por filtración y se concentró el filtrado. Cromatografía en gel de sílice (eluyente: ciclohexano-acetato de etilo 30: 1, 20:1) del residuo dieron 3,66 g (87 % de pureza, 57 % del valor teórico) del compuesto del título. El producto bruto se hizo reaccionar sin más purificación.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,05$ min; EM (ESIpos): $m/z = 310$ (M+H)⁺

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 3,66 (s, 3H), 6,25 (s, 1H), 7,20 - 7,28 (m, 4H), 7,31 - 7,38 (m, 1H), 8,15 - 8,23 (m, 1H), 8,68 - 8,71 (m, 1H).

- 30 **Ejemplo 3A**

1-(3,5-Difluoropiridin-2-yl)-2-(2-fluorofenil)etanona



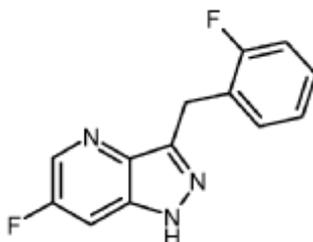
Se dispusieron en DMSO (37 ml) 11,65 g (37,67 mmol) del compuesto del ejemplo 2A. A continuación se añadieron 2,42 g (41,44 mmol) de cloruro de sodio así como agua (7 ml) y se agitó la mezcla durante 30 minutos a 150° C en microondas. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo, se lavó la fase orgánica tres veces con agua así como una vez con solución de cloruro de sodio acuosa saturada, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. Se obtuvo 9,07 g (89 %, 85 % del valor teórico) del compuesto deseado como sólido, que se hizo reaccionar sin más purificación.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,05$ min; EM (ESIpos): $m/z = 252$ (M+H)⁺

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 4,53$ (s, 2H), 7,15 - 7,22 (m, 2H), 7,30 - 7,37 (m, 2H), 8,11 - 8,18 (m, 1H), 8,70 - 8,72 (m, 1H).

10 **Ejemplo 4A**

6-Fluoro-3-(2-fluorobencil)-1H-pirazol[4,3-b]piridina



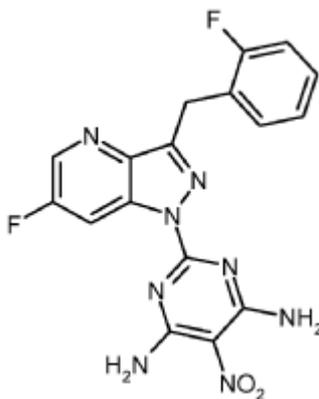
Se dispusieron en piridina (84 ml) 9,07 g (32,4 mmol) del compuesto del ejemplo 3A. A continuación se añadieron 8,10 g (162 mmol) de hidrazina hidratada así como 19,8 mg (0,162 mmol) de 4-dimetilaminopiridina y se calentó la mezcla durante 30 min a reflujo. Se diluyó la mezcla de reacción a RT con acetato de etilo y se lavó cuatro veces con solución de ácido cítrico acuosa al 10 %. Se lavó la fase orgánica a continuación con solución de cloruro de sodio acuosa saturada, se secó sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. Se adicionó al residuo MTBE y se separó el sólido por filtración. Se secó este a alto vacío y se obtuvo 1,79 g (79 %, 18 % del valor teórico) del compuesto del título. Se concentró el filtrado y se obtuvieron otros 4,86 g (61 %, 37 % del valor teórico) del compuesto del título. Se reunieron las dos fracciones y se hizo reaccionar sin más purificación.

CL-EM (procedimiento 2): $R_t = 1,87$ min; EM (ESIpos): $m/z = 246$ (M+H)⁺

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 4,33$ (s, 2H), 7,06 - 7,12 (m, 1H), 7,12 - 7,19 (m, 1H), 7,22 - 7,29 (m, 1H), 7,29 - 7,35 (m, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,84 - 7,89 (m, 1H), 8,48 - 8,51 (s a, 1H).

Ejemplo 5A

25 2-[6-Fluoro-3-(2-fluorobencil)-1H-pirazol[4,3-b]piridin-1-il]-5-nitropirimidin-4,6-diamina

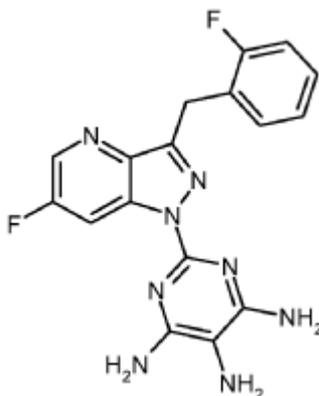


Se disolvieron en DMF (3,5 ml) 156 mg (aproximadamente 66 % de pureza, 0,636 mmol) del compuesto del ejemplo 4A, a continuación se añadieron 28 mg (0,70 mmol) de hidruro de sodio (60 % en aceite de mineral) y se agitó la mezcla durante 2 h a RT. Se incorporaron después 115 mg (0,604 mmol) de 2-cloro-5-nitropirimidin-4,6-diamina (síntesis: Helvetica Chimica Acta (1951), 34, 835-40) y se agitó la mezcla de reacción durante 1 h a 80° C. Tras enfriamiento a RT se añadió la mezcla a agua. Se filtró la suspensión así obtenida, se lavó el sólido varias veces con agua y a continuación se secó a alto vacío. Se obtuvo 196 mg (77 % del valor teórico) del compuesto del título como sólido.

CL-EM (procedimiento 2): $R_t = 2,13$ min; EM (ESIpos): $m/z = 399$ (M+H)⁺

Ejemplo 6A

2-[6-Fluoro-3-(2-fluorobencil)-1H-pirazol[4,3-b]piridin-1-ilo]pirimidin-4,5,6-triamina



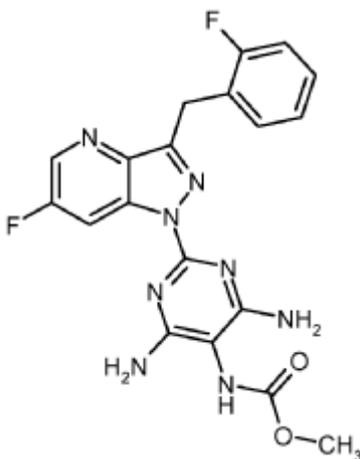
- 5 Se dispusieron en piridina (22 ml) 196 mg (0,492 mmol) del compuesto del ejemplo 5A, a continuación se añadieron 74 mg de paladio sobre carbón (10 % en p/p) y se hidrogenó la mezcla durante la noche a presión normal de hidrógeno. A continuación se filtró la mezcla de reacción por tierra de diatomeas, se lavó con etanol y se concentró el filtrado. Se agitó el residuo con etanol a 50° C, se separó el sólido por filtración y se secó a alto vacío. Se obtuvo 107 mg (58 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 0,85$ min; EM (ESIpos): $m/z = 369$ (M+H)⁺

- 10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3,76$ (s, 2H), 4,39 (s, 2H), 6,12 (s, 4H), 7,07 - 7,14 (m, 1H), 7,14 - 7,21 (m, 1H), 7,23 - 7,31 (m, 1H), 7,31 - 7,37 (m, 1H), 8,58 - 8,62 (m, 1H), 8,94 (dd, 1H).

Ejemplos de realización:**Ejemplo 1**

{4,6-Diamino-2-[6-fluoro-3-(2-fluorobencil)-1H-pirazol[4,3-b]piridin-1-il]pirimidin-5-il}carbamato de metilo



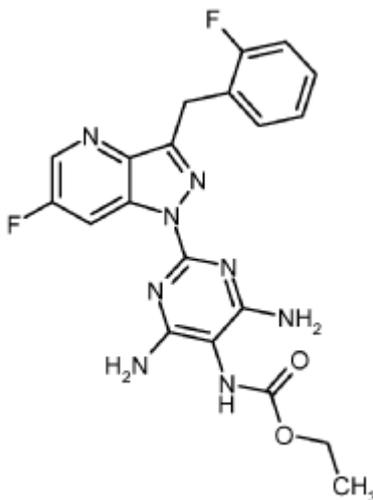
- 15 Se dispusieron en piridina (55 ml) en argón 1,00 g (2,72 mmol) del compuesto del ejemplo 6A, se enfrió la mezcla a 0° C y a continuación se gotearon 228 (2,72 mmol) de éster metílico del ácido clorofórmico (solución en 10 ml de diclorometano). Se agitó adicionalmente la mezcla de reacción durante la noche a RT y a continuación se concentró. Se agitó el residuo con etanol, se separó el sólido por filtración y se secó a 50° C a alto vacío. Se obtuvo 873 mg (75 % del valor teórico) del compuesto del título como sólido de color beige. Se concentró de nuevo el filtrado, y la purificación mediante HPLC de fase inversa preparativa (gradiente de acetonitrilo:agua (+0,1 % de ácido fórmico)) del residuo dieron otros 180 mg (16 % del valor teórico) del compuesto del título.
- 20

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 0,88$ min; EM (ESIpos): $m/z = 427$ (M+H)⁺

- 25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, mezcla de rotámeros): δ [ppm] = 3,48 - 3,67 (m, 3H), 4,40 (s, 2H), 6,45 (s a, 4H), 7,08 - 7,14 (m, 1H), 7,15 - 7,21 (m, 1H), 7,24 - 7,31 (m, 1H), 7,31 - 7,37 (m, 1H), 7,60 (s a, 0,2H), 7,90 (s a, 0,8H), 8,61 - 8,65 (m, 1H), 9,04 (dd, 1H).

Ejemplo 2

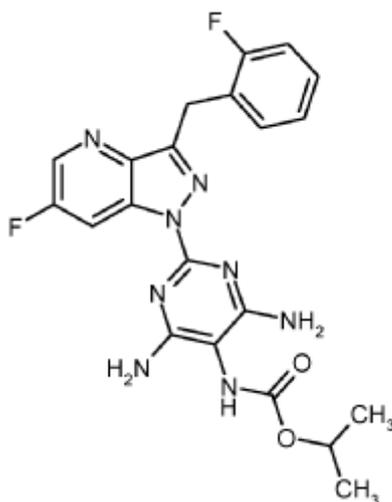
{4,6-Diamino-2-[6-fluoro-3-(2-fluorobencil)-1H-pirazol[4,3-b]piridin-1-il]pirimidin-5-il}carbamato de etilo



- 5 Se dispusieron en piridina (10 ml) en argon 300 mg (0,814 mmol) del compuesto del ejemplo 6A, se enfrió la mezcla a 0° C y a continuación se gotearon 78 (0,814 mmol) de éster etílico del ácido clorofórmico. Se agitó la mezcla de reacción durante 1 h a 0° C y a continuación se concentró. Se separó el residuo mediante HPLC de fase inversa preparativa (gradiente de acetonitrilo:agua (+0,1 % de ácido fórmico)) y se concentraron las fracciones de producto. Se obtuvo 77 mg (21 % del valor teórico) del compuesto del título.
- 10 CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 0,92$ min; EM (ESIpos): $m/z = 441$ (M+H)⁺.
 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, mezcla de rotámeros): $\delta = 1,05 - 1,29$ (m, 3H), 3,99 - 4,11 (m, 2H), 4,40 (s, 2H), 6,44 (s a, 4H), 7,08 - 7,13 (m, 1H), 7,15 - 7,21 (m, 1H), 7,24 - 7,31 (m, 1H), 7,31 - 7,37 (m, 1H), 7,55 (s a, 0,25H), 7,88 (s a, 0,75H), 8,61 - 8,65 (m, 1H), 9,02 - 9,08 (m, 1H).

Ejemplo 3

- 15 {4,6-Diamino-2-[6-fluoro-3-(2-fluorobencil)-1H-pirazol[4,3-b]piridin-1-il]pirimidin-5-il}carbamato de isopropilo



Se preparó la sustancia de forma análoga a la síntesis del ejemplo 2 a partir del ejemplo 6A.

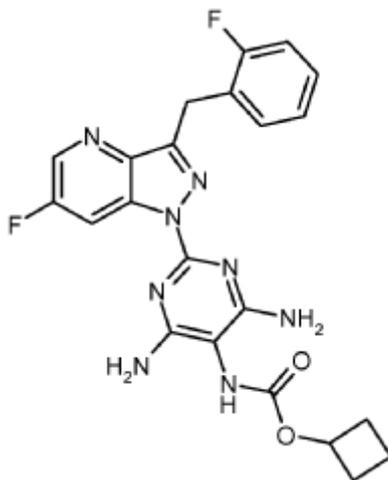
Rendimiento: 88 mg (24 % del valor teórico)

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 0,97$ min; EM (ESIpos): $m/z = 455$ (M+H)⁺.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , mezcla de rotámeros): δ [ppm] = 1,07 - 1,29 (m, 6H), 4,40 (s, 2H), 4,77 - 4,86 (m, 1H), 6,39 (s a, 4H), 7,08 - 7,13 (m, 1H), 7,15 - 7,21 (m, 1H), 7,24 - 7,31 (m, 1H), 7,31 - 7,37 (m, 1H), 7,48 (s a, 0,25H), 7,81 (s a, 0,75H), 8,61 - 8,65 (m, 1H), 9,05 (dd, 1H).

Ejemplo 4

5 {4,6-Diamino-2-[6-fluoro-3-(2-fluorobencil)-1H-pirazol[4,3-b]piridin-1-il]pirimidin-5-il}carbamato de ciclobutilo



10 Se dispusieron en diclorometano (4,1 ml) en argon 64 μl (0,81 mmol) de alcohol ciclobutílico, luego se adicionaron 161 mg (0,54 mmol) de carbonato de bis(triclorometilo) y se enfrió la mezcla a 0° C. A continuación se gotearon 53 (0,65 mmol) de piridina y se agitó la mezcla de reacción durante 30 minutos a 0° C. Luego se añadieron 200 mg (0,54 mmol) del compuesto del ejemplo 6A y se diluyó la mezcla con 1,4 ml de piridina. Se agitó la mezcla de reacción durante la noche a RT, a continuación se adicionó solución de hidrogenocarbonato de sodio acuosa saturada y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Se secaron las fases orgánicas reunidas sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. Se purificó el residuo mediante HPLC de fase inversa preparativa (gradiente de acetonitrilo:agua (+0,1 % de ácido fórmico)) y se concentraron las fracciones de producto.

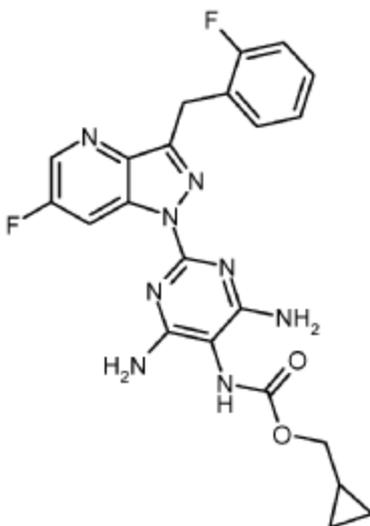
15 Rendimiento: 194 mg (77 % del valor teórico)

CL-EM (procedimiento 1): R_t = 0,99 min; EM (ESIpos): m/z = 467 (M+H) $^+$.

20 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , mezcla de rotámeros): D5 [ppm] = 1,47 - 1,64 (m, 1H), 1,66 - 1,80 (m, 1H), 1,83 - 2,17 (m, 0,5H), 2,20 - 2,33 (m, 1,5H), 4,40 (s, 2H), 4,80 - 4,93 (m, 1H), 6,42 (a 4H), 7,07 - 7,14 (m, 1H), 7,14 - 7,22 (m, 1H), 7,23 - 7,31 (m, 1H), 7,31 - 7,38 (m, 1H), 7,47 - 7, (m, 0,25H), 7,82 - 7,92 (m, 0,75H), 8,59 - 8,65 (m, 1H), 9,00 - 9,08 (m, 1H).

Ejemplo 5

{4,6-Diamino-2-[6-fluoro-3-(2-fluorobencil)-1H-pirazol[4,3-b]piridin-1-il]pirimidin-5-il}carbamato de ciclopropilmetilo



Se preparó la sustancia de forma análoga a la síntesis del ejemplo 4 con uso de ciclopropilmetanol.

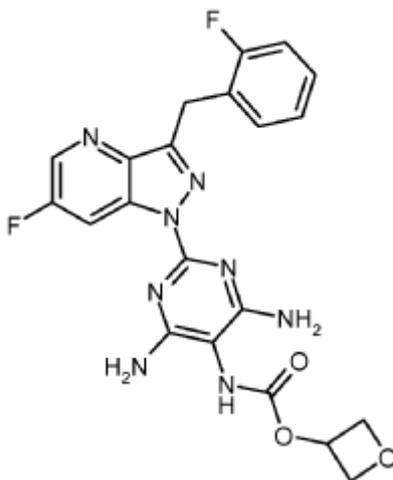
Rendimiento: 191 mg (41 % del valor teórico)

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 0,97$ min; EM (ESIpos): $m/z = 467$ (M+H)⁺.

5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, mezcla de rotámeros): δ [ppm] = 0,18 - 0,36 (m, 2H), 0,37 - 0,59 (m, 2H), 1,08 - 1,19 (m, 1H), 3,82 - 3,88 (m, 2H), 4,40 (s, 2H), 6,42 (s a, 4H), 7,08 - 7,14 (m, 1H), 7,14 - 7,21 (m, 1H), 7,23 - 7,31 (m, 1H), 7,31 - 7,37 (m, 1H), 7,56 (s a, 0,25H), 7,94 (s a, 0,75H), 8,60 - 8,65 (m, 1H), 9,01 - 9,08 (m, 1H).

Ejemplo 6

{4,6-Diamino-2-[6-fluoro-3-(2-fluorobencil)-1H-pirazol[4,3-b]piridin-1-il]pirimidin-5-il}carbamato de oxetan-3-ilo



10 Se dispusieron en diclorometano (6,2 ml) en argon 60,4 μ l (0,98 mmol) de 3-hidroxioxetano, luego se adicionaron 0,5 eq de carbonato de bis(triclorometilo) y se enfrió la mezcla a 0° C. A continuación se goteó 79 μ l (0,98 mmol) de piridina, se lleva la mezcla de reacción a RT y se agitó durante 1 h. Después se enfrió de nuevo a 0° C y finalmente se añadió una solución de 334 mg (0,815 mmol) del compuesto del ejemplo 6A en piridina (2 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante la noche a RT, a continuación se adicionó solución de hidrogenocarbonato de sodio acuosa saturada y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Se secaron las fases orgánicas reunidas sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. Se separó el residuo mediante HPLC de fase inversa preparativa (gradiente de acetonitrilo:agua (+0,1 % de ácido fórmico)) y se concentraron las fracciones de producto. Se sometió el producto bruto así obtenido a cromatografía en gel de sílice (diclorometano:metanol 100:1, 30:1) y a continuación se purificó de nuevo mediante HPLC preparativa (gradiente de acetonitrilo:agua (+0,1 % de ácido fórmico)).

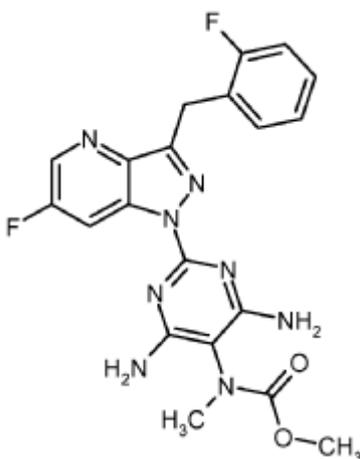
20 Rendimiento: 19 mg (5 % del valor teórico)

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 0,87$ min; EM (ESIpos): $m/z = 469$ (M+H)⁺.

25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, mezcla de rotámeros): δ [ppm] = 4,40 (s, 1H), 4,43 - 4,48 (m, 0,5H), 4,61 - 4,66 (m, 1,5H), 4,67 - 4,73 (m, 0,5H), 4,75 - 4,82 (m, 1,5H), 5,26 - 5,38 (m, 1H), 6,45 - 6,63 (m, 4H), 7,07 - 7,14 (m, 1H), 7,15 - 7,22 (m, 1H), 7,24 - 7,31 (m, 1H), 7,31 - 7,37 (m, 1H), 7,78 - 7,82 (m, 0,25H), 8,12 - 8,18 (m, 0,75H), 8,61 - 8,66 (m, 1H), 9,01 - 9,09 (m, 1H).

Ejemplo 7

{4,6-Diamino-2-[6-fluoro-3-(2-fluorobencil)-1H-pirazol[4,3-b]piridin-1-il]pirimidin-5-il}metilcarbamato de metilo



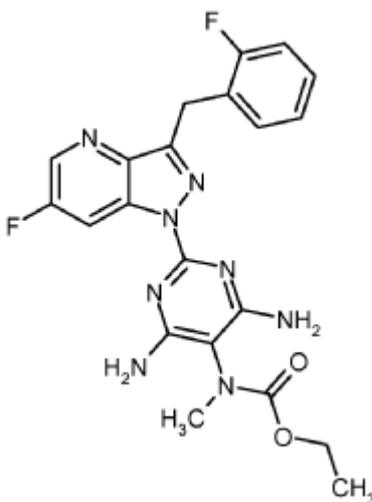
5 Se disponen en THF (3,3 ml) en argon 50 mg (0,12 mmol) del compuesto del ejemplo 1, se enfrió la mezcla a -20 °C y a continuación se gotearon 0,13 ml (0,13 mmol) de amida de bis(trimetilsilil)sodio (1,0 M en THF). Se agitó durante 30 minutos a -20° C y a continuación se gotearon 6,6 (0,11 mmol) de yodometano. Se agitó la mezcla de reacción otros 10 minutos a -20° C así como durante la noche a RT. Después se goteó otro 1,0 eq de yodometano como solución en 1,0 ml de THF y se agitó de nuevo durante la noche a RT. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo y se lavó dos veces con solución de hidrogenocarbonato de sodio acuosa saturada. Se secó la fase orgánica en sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. Se separó el residuo mediante HPLC de fase inversa preparativa (gradiente de acetonitrilo:agua(+0,1 % de ácido fórmico)) y se concentraron las fracciones de producto. Se obtuvo 13 mg (25 % del valor teórico) del compuesto del título como sólido.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 0,95$ min; EM (ESIpos): $m/z = 441$ (M+H)⁺.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, mezcla de rotámeros): δ [ppm]= 2,99 (s, 3H), 3,53 (s, 2,1H), 3,65 (s, 0,9H), 4,40 (s, 2H), 6,63 - 6,70 (m, 4H), 7,08 - 7,13 (m, 1H), 7,15 - 7,21 (m, 1H), 7,23 - 7,36 (m, 2H), 8,61 - 8,65 (m, 1H), 9,04 (dd, 1H).

15 **Ejemplo 8**

{4,6-Diamino-2-[6-fluoro-3-(2-fluorobencil)-1H-pirazol[4,3-b]piridin-1-il]pirimidin-5-il}metilcarbamato de etilo



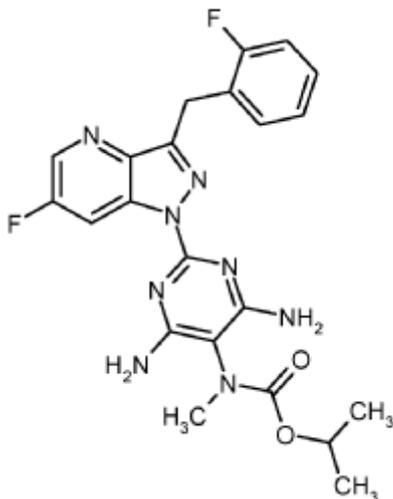
Se preparó el compuesto de forma análoga a la síntesis del ejemplo 7 con uso de yodometano y del compuesto del ejemplo 2. Se obtuvo 18 mg (38 % del valor teórico) del compuesto del título como sólido.

20 CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 0,99$ min; EM (ESIpos): $m/z = 455$ (M+H)⁺.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, mezcla de rotámeros): δ [ppm]= 1,09 (t, 2H), 1,27 (t, 1H), 2,99 (s, 3H), 4,09 (c, 1,5H), 4,07 (c, 0,5H), 4,40 (s, 2H), 6,59 - 6,69 (m, 4H), 7,08 - 7,13 (m, 1H), 7,15 - 7,21 (m, 1H), 7,24 - 7,29 (m, 1H), 7,30 - 7,37 (m, 1H), 8,61 - 8,64 (m, 1H), 9,01 - 9,07 (m, 1H).

Ejemplo 9

{4,6-Diamino-2-[6-fluoro-3-(2-fluorobencil)-1H-pirazol[4,3-b]piridin-1-il]pirimidin-il}metilcarbamato de isopropilo



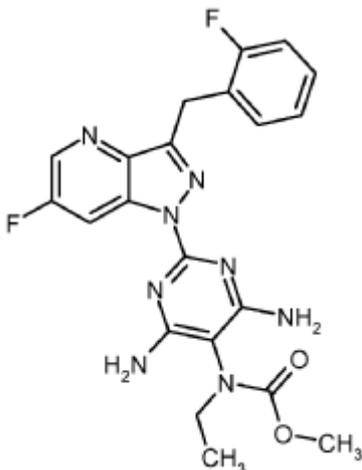
Se preparó el compuesto de forma análoga a la síntesis del ejemplo 7 con uso de yodometano y del compuesto del ejemplo 3. Se obtuvo 28 mg (48 % del valor teórico) del compuesto del título como sólido.

5 CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 0,99$ min; EM (ESIpos): $m/z = 469$ (M+H)⁺.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, mezcla de rotámeros): δ [ppm] = 1,10 (d, 4,5H), 1,27 (d, 1,5H), 2,98 (s, 3H), 4,39 (s, 2H), 4,75 - 4,84 (m, 1H), 6,55 - 6,66 (m, 4H), 7,08 - 7,14 (m, 1H), 7,15 - 7,21 (m, 1H), 7,24 - 7,37 (m, 2H), 8,61 - 8,65 (m, 1H), 9,02 - 9,08 (m, 1H).

Ejemplo 10

10 {4,6-Diamino-2-[6-fluoro-3-(2-fluorobencil)-1H-pirazol[4,3-b]piridin-1-il]pirimidin-5-il}etilcarbamato de metilo



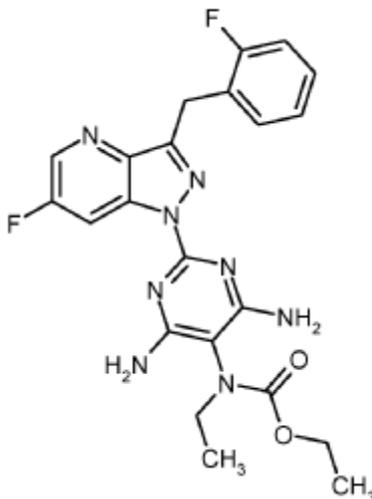
15 Se dispusieron en THF (9,5 ml) en argón 142 mg (0,33 mmol) del compuesto del ejemplo 1, se enfrió la mezcla a 0° C y a continuación se gotearon 0,33 ml (0,33 mmol) de amida de bis(trimetilsilil)sodio (1,0 M in THF). Se agitó durante 30 minutos a 0° C y a continuación se gotearon 35 μ l (0,43 mmol) de yodoetano. Se agitó la mezcla de reacción durante la noche a RT. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo y se lavó dos veces con solución de hidrogenocarbonato de sodio acuosa saturada. Se secó la fase orgánica en sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. Se sometió el residuo a cromatografía en gel de sílice (eluyente diclorometano: metanol 60: 1) y se concentró las fracciones de producto. Se obtuvo 89 mg (59 % del valor teórico) del compuesto del título como sólido.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,01$ min; EM (ESIpos): $m/z = 455$ (M+H)⁺.

20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, mezcla de rotámeros): δ [ppm] = 1,06 (t, 3H), 3,43 - 3,53 (m, 2H), 3,54 (s, 2H), 3,67 (s, 1H), 4,40 (s, 2H), 6,54 - 6,63 (m, 4H), 7,08 - 7,13 (m, 1H), 7,15 - 7,21 (m, 1H), 7,24 - 7,36 (m, 2H), 8,60 - 8,64 (m, 1H), 9,05 (dd, 1H).

Ejemplo 11

{4,6-Diamino-2-[6-fluoro-3-(2-fluorobencil)-1H-pirazol[4,3-b]piridin-1-il]pirimidin-5-il}etilcarbamato de etilo



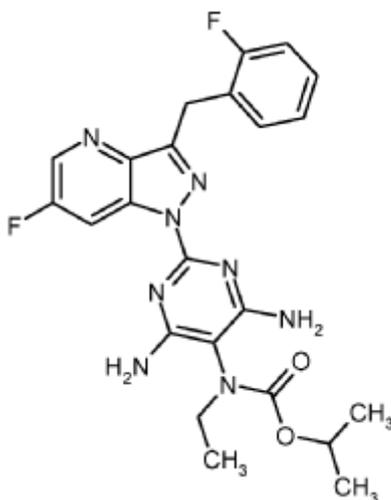
5 Se preparó el compuesto de forma análoga a la síntesis del ejemplo 10 y uso del compuesto del ejemplo 2. El compuesto se aisló mediante HPLC de fase inversa preparativa (gradiente de acetonitrilo:agua (+0,1 % de ácido fórmico)). Se obtuvo 38 mg (35 % del valor teórico) del compuesto del título como sólido.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,05$ min; EM (ESIpos): $m/z = 469$ (M+H)⁺.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, mezcla de rotámeros): δ [ppm] = 1,02 - 1,14 (m, 5H), 1,27 (t, 1H), 3,41 - 3,54 (m, 2H), 3,98 - 4,14 (m, 2H), 4,40 (s, 2H), 6,49 - 6,60 (m, 4H), 7,08 - 7,13 (m, 1H), 7,15 - 7,21 (m, 1H), 7,23 - 7,37 (m, 2H), 8,61 - 8,64 (m, 1H), 9,03 - 9,09 (m, 1H).

10 **Ejemplo 12**

{4,6-Diamino-2-[6-fluoro-3-(2-fluorobencil)-1H-pirazol[4,3-b]piridin-1-il]pirimidin-5-il}etilcarbamato de isopropilo



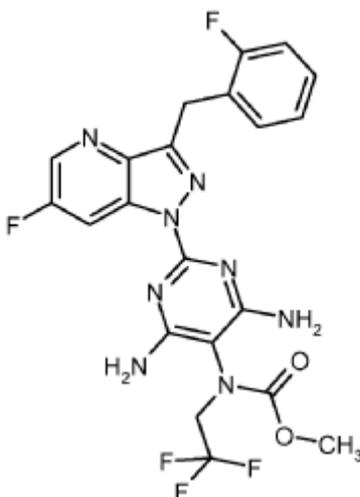
Se preparó el compuesto de forma análoga a la síntesis del ejemplo 10 y uso del compuesto del ejemplo 3. Se obtuvo 64 mg (56 % del valor teórico) del compuesto del título como sólido.

15 CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,07$ min; EM (ESIpos): $m/z = 483$ (M+H)⁺.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, mezcla de rotámeros): δ [ppm] = 1,02 - 1,15 (m, 7,5H), 1,23 - 1,30 (m, 1,5H), 3,38 - 3,54 (m, 2H), 4,40 (s, 2H), 4,78 - 4,87 (m, 1H), 6,45 - 6,58 (m, 4H), 7,08 - 7,14 (m, 1H), 7,15 - 7,22 (m, 1H), 7,23 - 7,37 (m, 2H), 8,60 - 8,65 (m, 1H), 9,03 - 9,11 (m, 1H).

Ejemplo 13

20 {4,6-Diamino-2-[6-fluoro-3-(2-fluorobencil)-1H-pirazol[4,3-b]piridin-1-il]pirimidin-5-il}(2,2,2-trifluoroetil)carbamato de metilo



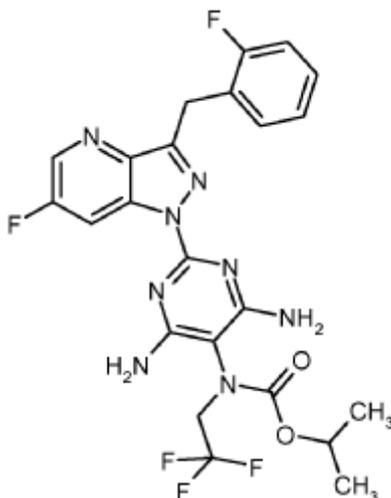
Se dispusieron en THF (9,5 ml) en argon 142 mg (0,33 mmol) del compuesto del ejemplo 1, se enfrió la mezcla a 0° C y a continuación se añadieron 13 mg (0,33 mmol) de hidruo de sodio (suspensión al 60 % en aceite de mineral). Se agitó durante 30 min a 0 °C y a continuación se gotearon 96 µl (0,67 mmol) de sulfonato de 2,2,2-trifluoretiltriclorometano. Se agitó la mezcla de reacción durante la noche a RT. A continuación se diluyó con acetato de etilo y se lavó la fase orgánica dos veces con solución de hidrogenocarbonato de sodio acuosa saturada. Se secó la fase orgánica en sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. Se sometió el residuo a cromatografía en gel de sílice (eluyente diclorometano : metanol 60: 1) y se concentró las fracciones de producto. Se purificó el producto bruto así obtenido mediante HPLC de fase inversa preparativa (gradiente de acetonitrilo:agua (+0,1 % de ácido fórmico)), a continuación se suspende en acetonitrilo/agua y finalmente se secó por liofilización. Se obtuvo 68 mg (40 % del valor teórico) del compuesto del título como sólido.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,05$ min; EM (ESIpos): $m/z = 509$ (M+H)⁺.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3,60 - 3,75 (m, 3H), 4,05 - 4,17 (m, 2H), 4,40 (s, 2H), 6,61 - 6,73 (m, 4H), 7,08 - 7,13 (m, 1H), 7,15 - 7,21 (m, 1H), 7,24 - 7,36 (m, 2H), 8,61 - 8,65 (m, 1H), 9,02 - 9,08 (m, 1H).

15 **Ejemplo 14**

{4,6-Diamino-2-[6-fluoro-3-(2-fluorobencil)-1H-pirazol[4,3-b]piridin-1-il]pirimidin-5-il}(2,2,2-trifluoretil)carbamato de isopropilo



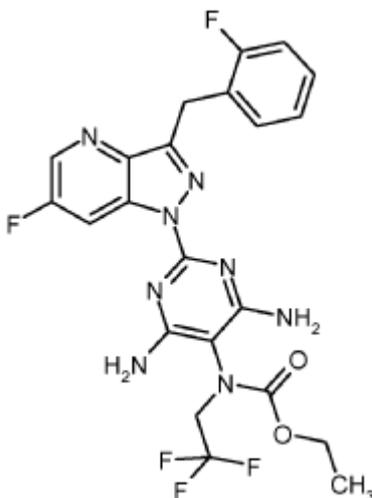
20 La preparación se realizó de forma análoga a la síntesis del ejemplo 13 con uso del compuesto del ejemplo 3. El producto bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa preparativa (gradiente de acetonitrilo:agua (+0,1 % de ácido fórmico)) y a continuación DC preparativa (eluyente diclorometano : metanol 20:1). Se obtuvo 38 mg (30 % del valor teórico) del compuesto del título como sólido.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,13$ min; EM (ESIpos): $m/z = 537$ (M+H)⁺.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,09 - 1,33 (m, 6H), 4,03 - 4,16 (m, 2H), 4,40 (s, 2H), 4,81 - 4,91 (m, 1H), 6,52 - 6,67 (s a, 4H), 7,08 - 7,13 (m, 1H), 7,14 - 7,21 (m, 1H), 7,24 - 7,37 (m, 2H), 8,61 - 8,66 (m, 1H), 9,03 - 9,10 (m, 1H).

Ejemplo 15

- 5 {4,6-Diamino-2-[6-fluoro-3-(2-fluorobencil)-1H-pirazol[4,3-b]piridin-1-il]pirimidin-5-il}(2,2,2-trifluoroetil)carbamato de etilo



- 10 La preparación se realizó de forma análoga a la síntesis del ejemplo 13 con uso del compuesto del ejemplo 2. El producto bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa preparativa (gradiente de acetonitrilo : agua (+0,1 % de ácido fórmico)). Se obtuvo 32 mg (26 % del valor teórico) del compuesto del título como sólido.

CL-EM (procedimiento 1): R_t = 1,11 min; EM (ESIpos): m/z = 523 (M+H) $^+$.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,08 - 1,32 (m, 3H), 4,03 - 4,20 (m, 4H), 4,40 (s, 2H), 6,64 (s a, 4H), 7,07 - 7,14 (m, 1H), 7,14 - 7,21 (m, 1H), 7,24 - 7,37 (m, 2H), 8,61 - 8,65 (m, 1H), 9,03 - 9,09 (m, 1H).

B. Valoración de actividad farmacológica

- 15 El efecto farmacológico de los compuestos de acuerdo con la invención se puede mostrar en los siguientes ensayos

B-I. Efecto relajante de vasos in vitro

- 20 Se adormecen conejos mediante golpe en el cuello y se les desangra. Se extrae la aorta, se libera del tejido adherido, se corta en anillo de 1,5 mm de espesor y se llevan individualmente a una pre-tensión en 5 ml de baño para órganos con solución de Krebs-Henseleit gasificada con Carbogen calentada a 37° C de la siguiente composición (respectivamente en mM): cloruro de sodio: 119; cloruro de potasio: 4,8; cloruro de calcio dihidratado: 1; sulfato de magnesio heptahidratado: 1,4; hidrogenofosfato de potasio: 1,2; hidrogenocarbonato de sodio: 25; glucosa: 10. Se registra la fuerza de contracción con células UC2 de Statham, se refuerza y se digitaliza la señal mediante transductor A/D (DAS-1802 HC, Keithley Instruments Munich) así mismo se registra en paralelo en un registrador de líneas. Para la generación de una contracción se añade fenilefrina al baño acumulativamente en
- 25 concentración creciente. Tras varios ciclos de control se añade la sustancia que se investiga en cada paso adicional en dosificación respectivamente creciente y se comparan las alturas de la contracción con la altura de la contracción conseguida en el último paso. A partir de esto se calcula la concentración que se requiere para reducir la altura del valor de control un 50 % (valor Cl_{50}). El volumen de aplicación convencional es de 5 μl , de la proporción de DMSO en la solución del baño corresponde a 0,1 %.

- 30 Se indican en la tabla siguiente (tabla 1) valores de Cl_{50} representativos para los compuestos de acuerdo con la invención 1:

Tabla 1:

Ejemplo nº	CI ₅₀ [nM]
1	1380
2	763
7	194
8	286
13	178

B-2. Efecto de líneas celulares reporteras de guanilatociclasa recombinante

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

Se indican en la tabla siguiente (tabla 2) valores representativos (MEC = concentración efectiva mínima) para los compuestos de acuerdo con la invención:

Tabla 2:

Ejemplo nº	MEC [µM]
1	0,3
2	0,3
7	0,1
8	0,1
13	0,1

10

B-3. Medida de tensión arterial radiotelemétrica en ratas espontáneamente hipertensivas despiertas

Para la medida de la tensión arterial descrita a continuación en ratas despiertas se usa un sistema telemétrico adquirido en el mercado de la compañía DATA SCIENCES INTERNATIONAL DSI, EEUU.

El sistema se compone de 3 componentes principales:

- 15 - Emisor implantable (transmisor de telemetría Physiotel®)
 - Receptor (Physiotel® Receiver), que están conectado por un Multiplexer (DSI Data Exchange Matrix) con un
 - ordenador de adquisición de datos.

Los dispositivos de telemetría hacen posible un registro continuo de tensión arterial, frecuencia cardiaca y tejido movimiento corporal en animales despiertos en su hábitat habitual.

20 Material animal

Los experimentos se llevan a cabo en ratas espontáneamente hipertensas, hembra, crecidas (SHR Okamoto) con un peso corporal de >200 g. Se cruzaron SHR/NCrl de Okamoto Kyoto School of Medicine, 1963 de ratas Wistar Kyoto Ratten macho con tensión arterial muy elevada y hembras con tensión arterial ligeramente alta y se aportan al F13 de U.S. National Institutes of Health.

- 25 Los animales de ensayo se mantienen tras implante del emisor en jaulas Makroion de tipo 3. Estos tienen acceso libre a alimento y a agua.

El ritmo día-noche en el laboratorio se cambia por iluminación de la sal a partir de 6:00 horas por la mañana y 19:00 horas por la tarde.

Implante de emisor

5 Los emisores de telemetría usados TA11 PA - C40 se implantan quirúrgicamente a los animales de ensayo al menos 14 días antes del primer ensayo en condiciones asépticas. Los animales así instrumentalizados se pueden usar repetidamente tras curación de las heridas y puesta a punto del implante.

10 Para el implante se narcotizan los animales en ayunas con pentobabital (nembupal, Sanofi: 50 mg/kg i.p.) y se rasura la parte del vientre de forma extensa y se desinfecta. Tras apertura de la cavidad del vientre a lo largo de la línea alba se usa el catéter de medida relleno de líquido del sistema por encima de la bifurcación hacia el cráneo descendiendo a la aorta y se fija con adhesivo para tejido (VetBonD TM, 3M). La carcasa del emisor se fija intraperitonealmente a la musculatura de la pared del vientre y se cierra la herida en capas.

Se administra post-operativamente un antibiótico (tardomiocel COMP Bayer 1 ml/kg s.c.) para la profilaxis frente a infección.

Sustancias y soluciones

15 En tanto no se describa de otro modo se administran por vía oral las sustancias que se investigan respectivamente a un grupo de animales (n = 6) por sonda exofágica. Correspondientemente se disuelven en un volumen de aplicación de 5 ml/kg de peso corporal las sustancias de ensayo en mezclas de disolventes adecuados o se suspenden en tilosa al 0,5 %.

Se usa un grupo de animales tratado con disolvente como control.

Transcurso del ensayo

20 El dispositivo de medida por telemetría disponible está configurado para 24 animales. Cada ensayo se registra en un número de ensayos (V año mes día).

A las ratas instrumentalizadas que viven se les asigna respectivamente un antena receptora propia (1010 Receiver, DSI).

25 Los emisores implantados se pueden activar con un conmutador magnético incorporado desde el exterior. Estos se conectan en el transcurso del ensayo para el envío. Las señales emitidas pueden registrarse en línea mediante un sistema de adquisición de datos (Dataquest TM A.R.T. para WINDOWS, DSI) y se procesan en correspondencia. El archivo de los datos se realiza respectivamente en un directorio abierto a tal fin que lleva el número de ensayo.

En operativa convencional se miden por cada 10 segundos de duración:

- tensión arterial sistólica (SBP)
- 30 - tensión arterial diastólica (DBP)
- tensión arterial media (MAP)
- frecuencia cardiaca (HR)
- actividad (ACT).

35 El registro de valores medidos se repite controlado por computador a intervalos de 5 minutos. Los datos fuente recogidos como valor absoluto se corrigen en el diagrama con la presión barométrica medida realmente (monitor de presión ambiental referencia; APR-1) y se facilitan como datos individuales. Se obtienen detalles técnicos adicionales de la extensa documentación de la compañía fabricante (DSI).

En tanto no se describa de otro modo se realiza la administración de las sustancias de ensayo en el día del ensayo a las 9:00 horas. A continuación de la aplicación se miden los parámetros anteriormente descritos durante 24 horas.

40 Evaluación

Una vez finalizado el ensayo se clasifican los datos individuales obtenidos con el software de análisis (DATAQUEST TM A. R.T. TM ANALYSIS). Como valores nulos se consideran aquí 2 horas antes de la aplicación, de modo que los datos seleccionados comprenden el intervalo de tiempo desde las 7:00 horas del día del ensayo hasta las 9:00 horas del día siguiente.

45 Los datos se procesan para un tiempo predeterminable con determinación del valor medio (promedio de 15 minutos) y se transmiten como fichero de texto a un soporte de datos. Se transfieren los valores medidos así pre-ordenados y comprimidos a hojas de Excel y se representan tabulados. El archivo de los datos obtenidos se realiza por día de

ensayo en un directorio propio, que porta el número de ensayo. Se ordenan los resultados y protocolos de ensayo en forma de papel según numeración y se archivan en directorios.

Bibliografía

- 5 Klaus Witte, Kai Hu, Johanna Swiatek, Claudia Müssig, Georg Ertl y Björn Lemmer: Experimental heart failure in rats: effects on cardiovascular circadian rhythms and on myocardial β -adrenergic signaling. *Cardiovasc Res* 47 (2): 203-405, 2000; Kozo Okamoto: Spontaneous hypertension in rats. *Int Rev Exp Pathol* 7: 227- 270, 1969; Maarten van den Buuse: Circadian Rhythms of Blood Pressure, Heart Rate, and Locomotor Activity in Spontaneously Hypertensive Rats as Measured With Radio-Telemetry. *Physiology & Behavior* 55(4): 783-787, 1994.

B-4. Determinación de magnitudes farmacocinéticas tras toma por vía intravenosa y oral

10 Los parámetros farmacocinéticos de la sustancia se determinan en ratones CD-1 macho, ratas Wister macho y perros Beagle hembra. El volumen de aplicación es en ratones de 1 ml/kg, en ratas de 5 ml/kg y en perros de 0,5 ml/kg. La toma por vía intravenosa se realiza en ratones y ratas mediante una formulación de plasma/DMSO (99/1) específica de la especie y en perros mediante agua/PEG400/etanol (50/40/10). A las ratas se les dispone para la extracción de sangre de forma sencilla antes de la toma de sustancia un catéter de silicona en la vena yugular derecha. La operación se realiza un día antes del ensayo con narcosis por isoflurano y con toma de un analgésico (carprofeno, 5 mg/kg s.c.). La toma de sustancia se lleva a cabo en ratones con bolo por vía intravenosa y en ratas y perros mediante infusión de 15 minutos. La extracción de sangre se realiza en ratones después de 0, 0,033, 0,083, 0,17, 0,5, 1, 2, 3, 4, 6, 7 y 24 horas así como en perros y ratas después de 0, 0,083, 0,25, 0,28 0,33, 0,42, 0,75, 1, 2, 3, 4, 6, 7 y 24 horas. La toma por vía oral de la sustancia disuelta mediante sonda exofágica se lleva a cabo en todas las especies basándose en una formulación de agua//PEG400/etanol (50/40/10). La extracción de sangre en ratas y perros se realiza aquí tras 0, 0,083, 0,17, 0,5, 0,75, 1, 2, 3, 4, 6, 7 y 24 horas. A parte de esto tiene lugar la toma por vía oral como suspensión mediante una formulación de tilosa al 0,5 %. La sangre se dirige en la extracción a tubillos heparinizados. De este modo se obtiene mediante centrifugación el plasma sanguíneo y dado el caso se conserva para procesamiento posterior a -20° C.

25 A las muestras desconocidas, muestras de calibración y QC se añade un patrón interno (ZK 228859) y prosigue una precipitación de proteínas con acetonitrilo en exceso. Tras adición de un tampón de acetato de sodio (0,01 M, pH 6,8) y agitación subsiguiente se centrifuga a 1000g y se mide el sobrenadante mediante CL-EM/EM (API 4000, AB Sciex). La separación cromatográfica se lleva a cabo en un HPLC 1100 de Agilent. El volumen de inyección es de 10 μ l. Como columna de separación se usa una Luna 5 μ C8(2) 100A 50x2 mm de la compañía Phenomenex aclimatada a 40° C. Se hace pasar un gradiente de eluyente binario a 400 μ l/min (A: tampón de acetato de amonio 0,01 M pH 6,8, B: 0,1 % de ácido fórmico en acetonitrilo): 0 min. (90 % de A), 1 min. (90 % de A), 3,50 min. (15 % de A), 4,50 min (15 % de A), 4,60 (90 % de A), 7 min (90 % de A). La temperatura de la fuente de iones es de 500 °C. Se usan los siguientes parámetros de equipo de EM: Curtain Gas 20 unidades, voltaje de pulverización de iones 5 kV, gas 1/2 35 unidades, gas CAD 40 unidades. La cuantificación de las sustancias se realiza en función de las alturas o superficies de pico a partir de cromatogramas de iones extraídos de experimentos de MRM específicos.

A partir de las evoluciones de concentración en plasma – tiempo determinadas se calculan las magnitudes farmacocinéticas como AUC, C_{max} , $t_{1/2}$ (tiempo de vida media) y CL (aclaramiento) mediante el programa de cálculo farmacocinético validado KinEx (vers. 2.5 y 3).

40 Debido a que se lleva a cabo la cuantificación de sustancia en plasma se debe determinar la distribución de la sustancia en sangre/plasma para poder ajustar en correspondencia los parámetros farmacocinéticos. Para ello se incubaba una cantidad definida de sustancia en sangre completa heparinizada de la especie correspondiente durante 20 minutos en el mezclador Taumel-rollen. Tras centrifugación a 1000g se mide la concentración en plasma (véase anteriormente) y se determina con la formación de cocientes el valor c_b/c_p .

Tras toma por vía intravenosa de 0,3 mg/kg del ejemplo 1 en ratas se obtuvieron los siguientes valores:

Ejemplo	1
AUC _{norm} [kg*h/l]	4,62
C _{L sangre} [l/h/kg]	0,33
$t_{1/2}$ [h]	1,38

45

C. Ejemplos de realización para composiciones farmacéuticas

Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden transformar como sigue en preparaciones farmacéuticas:

Comprimidos:

Composición:

5 100 mg del compuesto de acuerdo con la invención, 50 mg de lactosa (monohidratada), 50 mg de almidón de maíz (nativo), 10 mg de polivinilpirrolidona (PVP 25) (compañía BASF, Ludwigshafen, Alemania) y 2 mg de estearato de magnesio.

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

Preparación:

10 Se granulan la mezcla del compuesto de acuerdo con la invención, lactosa y almidón con una solución de PVP al 5 % (m/m) en agua. Tras el secado, se mezcla el granulado con el estearato de magnesio durante 5 minutos. Se comprime esta mezcla con una prensa de comprimidos habitual (para formato del comprimido, véase anteriormente) Como valor nominal para la compresión, se usa una fuerza de prensa de 15 kN.

Suspensión administrable por vía oral:

Composición:

15 1.000 mg del compuesto de acuerdo con la invención, 1.000 mg de etanol (al 96 %), 400 mg de Rhodigel® (goma xantana de la compañía FMC, Pennsylvania, EE.UU.) y 99 g de agua.

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

Preparación:

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

Solución administrable por vía oral:

Composición:

25 500 mg del compuesto de acuerdo con la invención, 2,5 g de polisorbato y 97 g de polietilenglicol 400. Una monodosis de 100 mg del compuesto de acuerdo con la invención corresponde a 20 g de solución para vía oral.

Preparación:

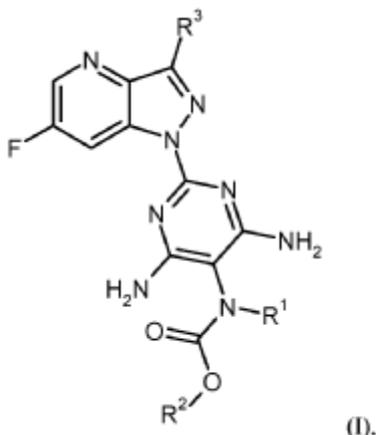
Se suspende el compuesto de acuerdo con la invención en la mezcla de polietilenglicol y polisorbato con agitación. El proceso de agitación se continúa hasta la disolución completa del compuesto de acuerdo con la invención.

Solución por vía i.v.:

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

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I)



5 en la que

R^1 representa hidrógeno o alquilo (C_1-C_4),

en donde alquilo (C_1-C_4) puede estar sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente uno de otro seleccionados del grupo de flúor y trifluorometilo,

R^2 representa alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_7) o un heterociclo de 4 a 7 miembros,

10 en donde alquilo (C_1-C_4) puede estar sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente uno de otro seleccionados del grupo de flúor, trifluorometilo y cicloalquilo (C_3-C_7),

R^3 representa alquilo (C_1-C_6) o bencilo,

en donde alquilo (C_1-C_6) está sustituido con un sustituyente trifluorometilo,

en donde alquilo (C_1-C_6) puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes flúor,

15 y

en donde bencilo está sustituido con 1 a 3 sustituyentes flúor,

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

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

R^1 representa hidrógeno, metilo o etilo,

20 en donde metilo puede estar sustituido con un sustituyente trifluorometilo,

R^2 representa metilo, etilo, iso-propilo, ciclopropilo, ciclobutilo u oxetanilo,

en donde metilo y etilo pueden estar sustituidos con uno o dos sustituyentes independientemente uno de otro seleccionados del grupo de flúor, trifluorometilo y ciclopropilo,

R^3 representa 3,3,3-trifluoroprop-1-ilo, 3,3,4,4,4-pentafluorobut-1-ilo o bencilo,

25 en donde bencilo está sustituido con 1 ó 2 sustituyentes flúor,

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

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

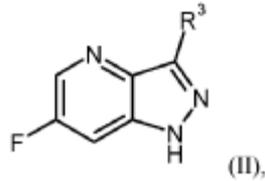
R^1 representa hidrógeno, metilo, etilo o 2,2,2-trifluoroetilo,

R^2 representa metilo, etilo o ciclopropilmetilo,

30 R^3 representa 2-fluorobencilo,

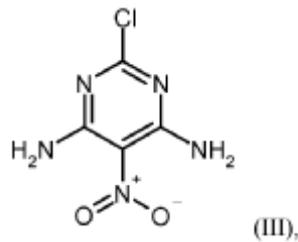
así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

4. Procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I), como se definen en las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por que se hace reaccionar un compuesto de fórmula (II)

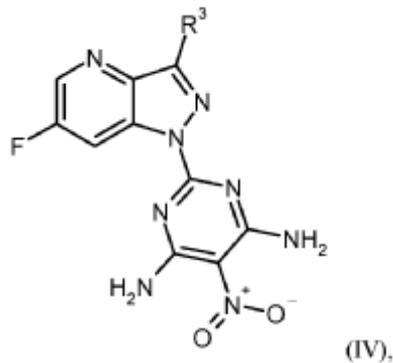


5 en la que R³ tiene el significado dado en las reivindicaciones 1 a 3,

[A] en un disolvente inerte en presencia de una base adecuada con el compuesto de fórmula (III)

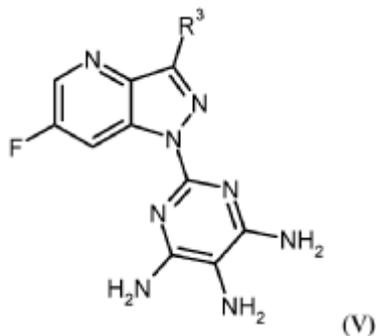


dando un compuesto de fórmula (IV)



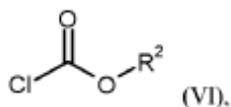
10 en el que R³ tiene el significado dado en las reivindicaciones 1 a 3,

este se reduce luego en un disolvente inerte con un agente reductor adecuado dando un compuesto de fórmula (V)

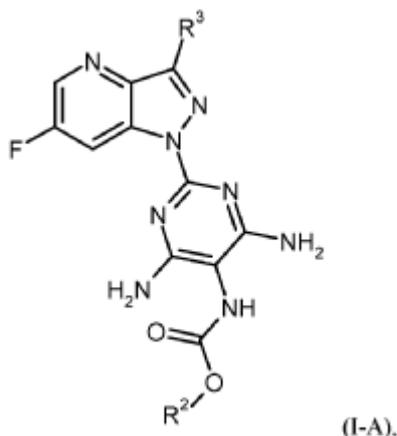


en la que R³ tiene el significado dado en las reivindicaciones 1 a 3,

15 este reacciona a continuación en presencia de una base adecuada con o sin disolvente con un compuesto de fórmula (VI)

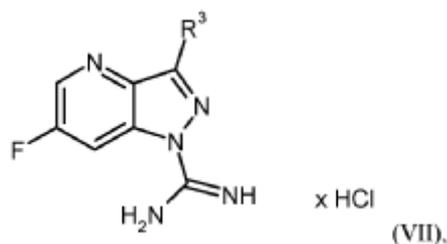


en la que R² tiene el significado dado en las reivindicaciones 1 a 3,
dando un compuesto de fórmula (I-A)



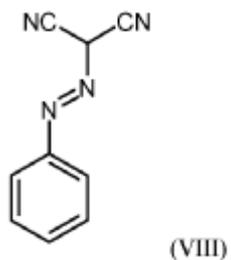
- 5 en la que R² y R³ tienen respectivamente los significados dados en las reivindicaciones 1 a 3,
o

[B] se transforma un compuesto de fórmula (II) en un disolvente inerte en condiciones ácidas con aminoacetonitrilo
en un compuesto de fórmula (VII)

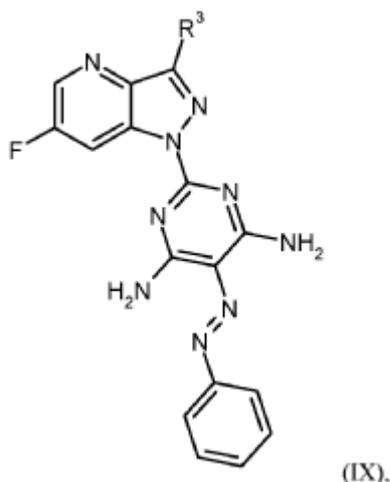


- 10 en la que R³ tiene el significado dado en las reivindicaciones 1 a 3,

este reacciona a continuación en un disolvente inerte en presencia de una base adecuada con el compuesto de
fórmula (VIII)



dando un compuesto de fórmula (IX)

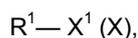


en la que R^3 tiene el significado dado en las reivindicaciones 1 a 3,

y este a continuación se reduce en un disolvente inerte en presencia de un agente reductor adecuado dando un compuesto (V), y este reacciona a continuación según el procedimiento [A] dando un compuesto (I-A),

5 o

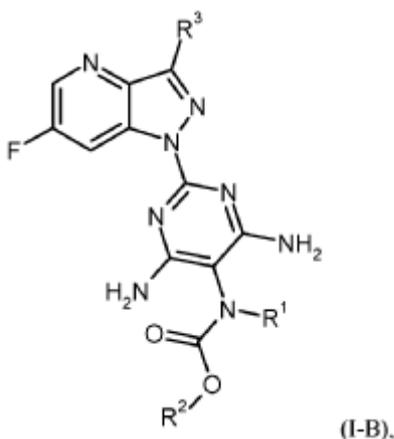
[C] se hace reaccionar un compuesto de fórmula (I-A) en un disolvente inerte con un compuesto de fórmula (X)



en la que R^1 tiene el significado dado en las reivindicaciones 1 a 3, y

10 X^1 representa un grupo saliente adecuado, como por ejemplo, halógeno, tosilato o mesilato, de forma particular bromo o yodo,

dando un compuesto de fórmula (I-B)



en la que R^1 , R^2 y R^3 tienen respectivamente los significados dados en las reivindicaciones 1 a 3,

15 y los compuestos resultantes de fórmulas (I-A) y (I-B) se transforman dado el caso con los (i) disolventes y/o (ii) ácidos o bases correspondientes en sus solvatos, sales y/o solvatos de las sales.

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

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

7. Uso de un compuesto de fórmula (I), como se define en una de las reivindicaciones 1 a 3, para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de insuficiencia cardiaca, angina de pecho, hipertensión,

hipertonía pulmonar, isquemias, enfermedades vasculares, insuficiencia renal, enfermedades tromboembólicas, enfermedades fibróticas y arteriosclerosis.

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

5 9. Medicamento que contiene un compuesto de fórmula (I), como se define en una de las reivindicaciones 1 a 3, en combinación con un principio activo adicional seleccionado del grupo constituido por nitratos orgánicos, donadores de NO, inhibidores de GMPc-PDE, agentes de efecto antitrombótico, agentes que reducen la tensión arterial así como los agentes que modifican el metabolismo de las grasas.

10 10. Medicamento según las reivindicaciones 8 ó 9 para el tratamiento y/o la profilaxis de insuficiencia cardiaca, angina de pecho, hipertonía, hipertonía pulmonar, isquemias, enfermedades vasculares, insuficiencia renal, enfermedades tromboembólicas, enfermedades fibróticas y arteriosclerosis.