

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 536 894**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/416 (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 11782103 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.02.2015 EP 2635576**

54 Título: **Carbamatos sustituidos con bencilo y su uso**

30 Prioridad:

04.11.2010 DE 102010043380

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

29.05.2015

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**FOLLMANN, MARKUS;
STASCH, JOHANNES-PETER;
REDLICH, GORDEN;
ACKERSTAFF, JENS;
GRIEBENOW, NILS;
LINDNER, NIELS;
WUNDER, FRANK y
LI, VOLKHART, MIN-JIAN**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 536 894 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

Carbamatos sustituidos con bencilo y su uso

La presente solicitud representa nuevos carbamatos sustituidos con bencilo, a procedimientos para su preparación, a su uso en solitario o en combinación para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades así como a su uso para la preparación de medicamentos para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, en particular para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades cardiovasculares.

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

Mediante la formación de GMPc y la regulación resultante a partir de esto de fosfodiesterasas, canales iónicos y proteína cinasas, la guanilatociclasa desempeña un papel determinante en diferentes procesos fisiológicos, particularmente en la relajación y proliferación de células de músculo liso, la agregación y adhesión plaquetaria, la transmisión neuronal de señales así como en afecciones que se basan en una alteración de los procesos que se han mencionado anteriormente. En condiciones fisiopatológicas, el sistema NO/GMPc puede estar suprimido, lo que puede conducir, por ejemplo, a un aumento de la presión sanguínea, a una activación de las plaquetas, una proliferación celular aumentada, disfunción endotelial, arteriosclerosis, angina de pecho, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, trombosis, apoplejía y disfunción sexual.

Una posibilidad de tratamiento independiente de NO que tiene como fin la influencia en la ruta de señal de GMPc en organismos para tales afecciones es un enfoque prometedor a causa de la elevada eficacia esperada y los reducidos efectos secundarios.

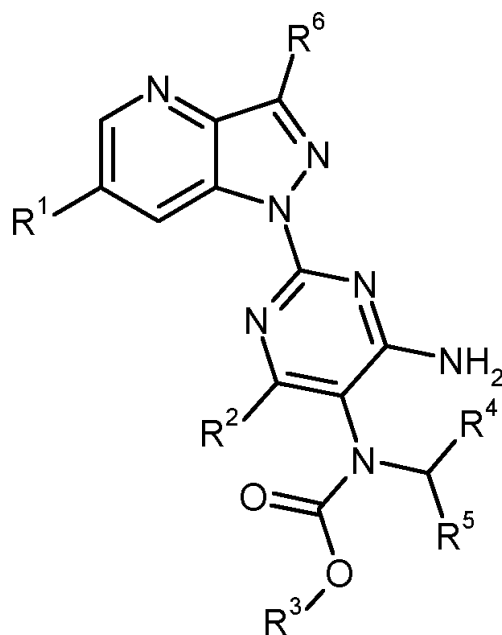
Para la estimulación terapéutica de la guanilatociclasa soluble hasta ahora se han usado exclusivamente compuestos tales como nitratos orgánicos, cuyo efecto se basa en NO. Éste se forma mediante bioconversión y activa la guanilatociclasa soluble mediante ataque en el átomo central del hierro del hemo. Además de los efectos secundarios, la generación de tolerancia pertenece a las desventajas determinantes de esta forma de tratamiento.

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

El documento WO 2008/031513 desvela, entre otras cosas, 1H-pirazolo[4,3-b]piridinas como estimuladores de la guanilatociclasa soluble para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares. En el documento WO 2005/030121 se describen pirazoles condensados para el tratamiento de enfermedades cancerosas. El documento WO 02/42300 describe pirazolopiridinas con sustituyentes carbamato para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares. El documento WO 2011/119518 y el documento WO 2011/115804 desvelan pirimidinas sustituidas con carbamato para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares.

El objetivo de la presente invención era facilitar nuevas sustancias que actuaran como potentes estimuladores de la guanilatociclasa soluble y que, por tanto, fuesen adecuadas para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades cardiovasculares.

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



(I),

en la que

R¹ representa hidrógeno o flúor,

R² representa hidrógeno o amino,

5 R³ representa alquilo (C₁-C₄),

R⁴ representa hidrógeno, alquilo (C₁-C₄) o alcoxi-(C₁-C₄)-carbonilo,

R⁵ representa fenilo, tetrahidronaftalenilo, naftilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros, pudiendo estar sustituidos fenilo, tetrahidronaftalenilo, naftilo y heteroarilo de 5 a 10 miembros con 1 a 3 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, del grupo halógeno, nitro, ciano, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₆), hidroxilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, alcoxi (C₁-C₄), amino, mono-alquil-(C₁-C₄)-amino, di-alquil-(C₁-C₄)-amino, hidroxicarbonilo, alcoxi-(C₁-C₄)-carbonilo, aminocarbonilo, mono-alquil-(C₁-C₄)-aminocarbonilo, di-alquil-(C₁-C₄)-aminocarbonilo, cicloalquil-(C₃-C₇)-aminocarbonilo, fenilsulfonilmetilo, fenilo y fenoxi,

10

donde alquilo (C₁-C₆) puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado independientemente entre sí del grupo hidroxicarbonilo y alcoxi-(C₁-C₄)-carbonilo,

15

y

donde fenilo y fenoxi pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, del grupo halógeno y ciano,

R⁶ representa alquilo (C₁-C₆) o bencilo,

20

estando sustituido alquilo (C₁-C₆) con un sustituyente trifluorometilo, pudiendo estar sustituido alquilo (C₁-C₆) con 1 a 3 sustituyentes flúor,

y

estando sustituido bencilo con 1 a 3 sustituyentes flúor,

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

25

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

30

Como sales se prefieren en el marco de la presente invención sales fisiológicamente inocuas de los compuestos de acuerdo con la invención. También están comprendidas las sales que no son adecuadas para aplicaciones farmacéuticas en sí, que, sin embargo, se pueden usar, por ejemplo, para el aislamiento o la purificación de los compuestos de acuerdo con la invención.

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

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

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

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden existir, dependiendo de su estructura, en diferentes formas esteroisoméricas, es decir, en forma de isómeros de configuración o dado el caso también como isómeros conformacionales (enantiómeros y/o diastereómeros, incluyendo aquellos en atropoisómeros). La presente invención comprende, por tanto, los enantiómeros y diastereómeros y sus respectivas mezclas. De tales mezclas de enantiómeros y/o diastereómeros se pueden aislar de forma conocida los constituyentes esteroisoméricamente unitarios; preferentemente, para esto se usan procedimientos cromatográficos, en particular la cromatografía HPLC en fase aquiral o quiral.

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

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

Además, la presente invención también comprende profármacos de los compuestos de acuerdo con la invención. El término "profármacos" aquí indica compuestos que por sí mismos pueden ser biológicamente activos o inactivos; sin embargo, durante su tiempo de permanencia en el cuerpo se transforman en compuestos de acuerdo con la invención (por ejemplo, metabólica o hidrolíticamente).

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

Alquilo se refiere, en el marco de la invención, a un resto alquilo lineal o ramificado con 1 a 6 o 1 a 4 átomos de carbono. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, 1-metilpropilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo, *iso*-pentilo, 1-etilpropilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, *n*-hexilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 3,3-dimetilbutilo, 1-etilbutilo y 2-etilbutilo.

Alcoxi se refiere, en el marco de la invención, a un resto alcoxi lineal o ramificado con 1 a 4 átomos de carbono. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi, 1-metilpropoxi, *n*-butoxi, *iso*-butoxi y *terc*-butoxi.

Alcoxicarbonilo se refiere, en el marco de la invención, a un resto alcoxi lineal o ramificado con 1 a 4 átomos de carbono y un grupo carbonilo unido al oxígeno. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, *n*-propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo y *terc*-butoxicarbonilo.

5 Mono-alquilamino se refiere, en el marco de la invención, a un grupo amino con un sustituyente alquilo lineal o ramificado que presenta de 1 a 4 átomos de carbono. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: metilamino, etilamino, *n*-propilamino, isopropilamino y *terc*-butilamino.

10 Di-alquilamino se refiere, en el marco de la invención, a un grupo amino con dos sustituyentes alquilo lineales o ramificados iguales o distintos que presentan, respectivamente, de 1 a 4 átomos de carbono. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: *N,N*-dimetilamino, *N,N*-dietilamino, *N*-etil-*N*-metilamino, *N*-metil-*N-n*-propilamino, *N*-isopropil-*N-n*-propilamino y *N-terc*-butil-*N*-metilamino.

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

15 Di-alquilaminocarbonilo se refiere, en el marco de la invención, a un grupo amino que está enlazado a través de un grupo carbonilo y que presenta dos sustituyentes alquilo lineales o ramificados iguales o distintos con, respectivamente, de 1 a 4 átomos de carbono. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: *N,N*-dimetilaminocarbonilo, *N,N*-dietilaminocarbonilo, *N*-etil-*N*-metilaminocarbonilo, *N*-metil-*N-n*-propilaminocarbonilo, *N-n*-butil-*N*-metilaminocarbonilo y *N-terc*-butil-*N*-metilaminocarbonilo.

20 Cicloalquilaminocarbonilo se refiere, en el marco de la invención, a un grupo amino que está enlazado a través de un grupo carbonilo y que presenta un carbociclo saturado monocíclico con 3 a 7 átomos de carbono. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: ciclopropilaminocarbonilo, ciclobutilaminocarbonilo, ciclopentilaminocarbonilo, ciclohexil-aminocarbonilo y cicloheptilaminocarbonilo.

25 Heteroarilo se refiere, en el marco de la invención, a un heterociclo aromático (compuesto heteroaromático) mono- o dado el caso bicíclico con en total de 5 a 10 átomos de anillo que contiene hasta tres heteroátomos de anillo iguales o distintos de la serie N, O y/o S y que está enlazado a través de un átomo de carbono de anillo o dado el caso a través de un átomo de nitrógeno de anillo. A modo de ejemplo se mencionan: furilo, pirrolilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, indolilo, indazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, pirazolo[3,4-*b*]piridinilo. Se prefieren restos heteroarilo de 5 a 6 miembros monocíclicos con hasta tres heteroátomos de anillo de la serie N, O y/o S tales como, por ejemplo, furilo, tienilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo.

35 Halógeno se refiere, en el marco de la invención, a flúor, cloro, bromo y yodo.

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

40 En el marco de la presente invención se prefieren compuestos de Fórmula (I) en la que

R¹ representa hidrógeno o flúor,

R² representa hidrógeno o amino,

R³ representa alquilo (C₁-C₃),

R⁴ representa hidrógeno o metilo,

45 R⁵ representa fenilo, tienilo, tiazolilo, piridilo o quinolilo, pudiendo estar sustituidos fenilo, tienilo, tiazolilo, piridilo y quinolilo con 1 a 3 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, del grupo flúor, cloro, nitro, ciano, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₆), hidroxilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, metoxi, epoxi, amino, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, etilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, dietilaminocarbonilo, ciclopropilaminocarbonilo y ciclobutilaminocarbonilo,

50 pudiendo estar sustituido alquilo (C₁-C₆) con un sustituyente seleccionado independientemente entre sí del grupo hidroxycarbonilo, metoxicarbonilo y etoxicarbonilo,

R⁶ representa 3,3,3-trifluoroprop-1-ilo, 3,3,4,4,4-pentafluorobut-1-ilo o bencilo, estando sustituido bencilo con 1 o 2 sustituyentes flúor,

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

En el marco de la presente invención se prefieren en particular compuestos de Fórmula (I) en la que

R¹ representa hidrógeno o flúor,

R² representa hidrógeno o amino,

5 R³ representa metilo, etilo o *iso*-propilo,

R⁴ representa hidrógeno,

R⁵ representa fenilo, pudiendo estar sustituido fenilo con 1 sustituyente flúor,

R⁶ representa 2-fluorobencilo,

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

En el marco de la presente invención se prefieren también compuestos de Fórmula (I) en la que R¹ representa flúor, así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

En el marco de la presente invención se prefieren también compuestos de Fórmula (I) en la que R¹ representa hidrógeno, así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

15 En el marco de la presente invención se prefieren también compuestos de Fórmula (I) en la que R⁶ representa 2-fluorobencilo, así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

En el marco de la presente invención se prefieren también compuestos de Fórmula (I) en la que

R⁵ representa fenilo, pudiendo estar sustituido fenilo con 1 sustituyente flúor,

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

20 En el marco de la presente invención se prefieren también compuestos de Fórmula (I) en la que

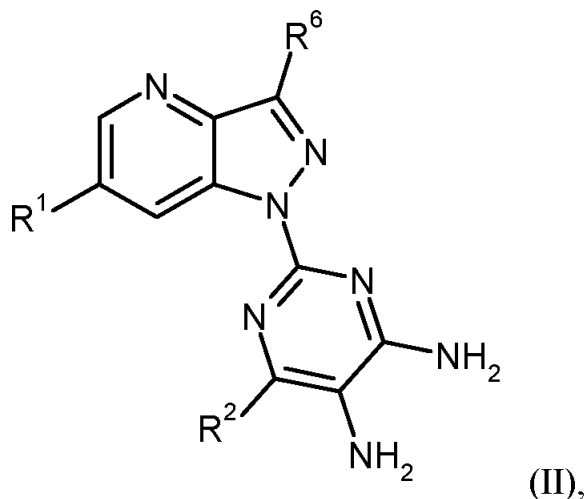
R⁶ representa 3,3,3-trifluoroprop-1-ilo o 3,3,4,4,4-pentafluorobut-1-ilo,

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

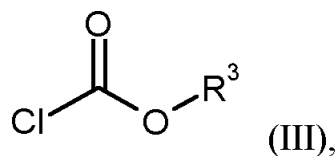
Las definiciones de restos indicadas en particular en las respectivas combinaciones o combinaciones preferentes de restos se sustituyen, independientemente de las combinaciones respectivas indicadas de los restos, de forma discrecional también por definiciones de restos de otras combinaciones.

25 Son muy particularmente preferentes combinaciones de dos o varios de los intervalos preferentes que se han mencionado anteriormente.

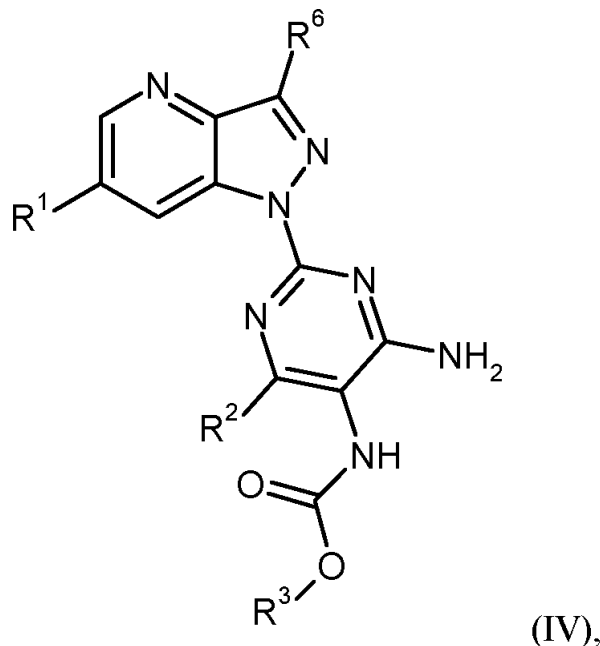
Otro objetivo de la invención es un procedimiento para la preparación de los compuestos de acuerdo con la invención de Fórmula (I), caracterizado por que un compuesto de Fórmula (II)



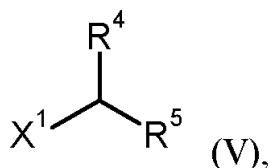
en la que R^1 , R^2 y R^6 tienen, respectivamente, los significados que se han indicado anteriormente se hace reaccionar en presencia de una base adecuada con un compuesto de Fórmula (III)



5 en la que R^3 tiene el significado que se ha indicado anteriormente, hasta dar un compuesto de Fórmula (IV)



en la que R^1 , R^2 , R^3 y R^6 tienen, respectivamente, los significados que se han indicado anteriormente y a continuación el mismo se hace reaccionar con un compuesto de Fórmula (V)



10 en la que R^4 y R^5 tienen, respectivamente, los significados que se han indicado anteriormente y

X^1 representa un grupo de salida adecuado tal como, por ejemplo, mesilato, tosilato o halógeno, en particular bromo o yodo,

y

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

La reacción (II) + (III) \rightarrow (IV) se puede realizar en un disolvente inerte o sin disolvente. Son disolventes inertes para la etapa del procedimiento (II) + (III) \rightarrow (IV), por ejemplo, alcoholes tales como metanol, etanol, *n*-propanol, isopropanol, *n*-butanol o *terc*-butanol, éteres tales como éter de dietilo, dioxano, tetrahidrofurano, dimetiléter de glicol o dimetiléter de dietilenglicol, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, triclorometano, tetraclorometano, tricloroetileno o clorobenceno, hidrocarburos tales como benceno, xileno, tolueno, hexano, ciclohexano o fracciones de petróleo u otros disolventes tales como dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), *N,N'*-dimetilpropilenurea (DMPU), *N*-metilpirrolidona (NMP), acetonitrilo o incluso agua. Asimismo es posible emplear mezclas de los disolventes mencionados. Se prefieren dimetilformamida y tolueno así como una mezcla de dimetilformamida y tolueno.

25 Son bases adecuadas para la etapa del procedimiento (II) + (III) \rightarrow (IV) hidruros de metal alcalino tales como hidruro de sodio, hidróxidos de metal alcalino tales como, por ejemplo, hidróxido de litio, sodio o potasio, carbonatos de

5 metal alcalino tales como carbonato de litio, sodio, potasio o cesio, hidrogenocarbonatos de metal alcalino tales como hidrogenocarbonato de sodio o potasio, alcoholatos de metal alcalino tales como metanolato de sodio o potasio, etanolato de sodio o potasio o *terc*-butilato de potasio, amidas tales como amida de sodio, bis-(trimetilsilil)amida de litio, sodio o potasio o diisopropilamida de litio, compuestos organometálicos tales como butillitio o fenillitio o aminas orgánicas tales 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.

La reacción (II) + (III) → (IV) se lleva a cabo en general en un intervalo de temperaturas de -10 °C a +30 °C, preferentemente de 0 °C a +20 °C. La reacción se puede realizar a presión normal, aumentada o disminuida (por ejemplo, de 50 a 500 kPa (de 0,5 a 5 bar). En general se trabaja a presión normal.

10 Son disolventes inertes para la etapa del procedimiento (IV) + (V) → (I), por ejemplo, alcoholes tales como metanol, etanol, *n*-propanol, isopropanol, *n*-butanol o *terc*-butanol, éteres tales como éter de dietilo, dioxano, tetrahidrofurano, dimetiléter de glicol o dimetiléter de dietilenglicol, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, triclorometano, tetraclorometano, tricloroetileno o clorobenceno, hidrocarburos tales como benceno, xileno, tolueno, hexano, ciclohexano o fracciones de petróleo u otros disolventes tales como dimetilformamida (DMF),
15 dimetilsulfóxido (DMSO), *N,N'*-dimetilpropilenurea (DMPU), *N*-metilpirrolidona (NMP), acetonitrilo o incluso agua. Asimismo es posible emplear mezclas de los disolventes mencionados. Se prefiere THF.

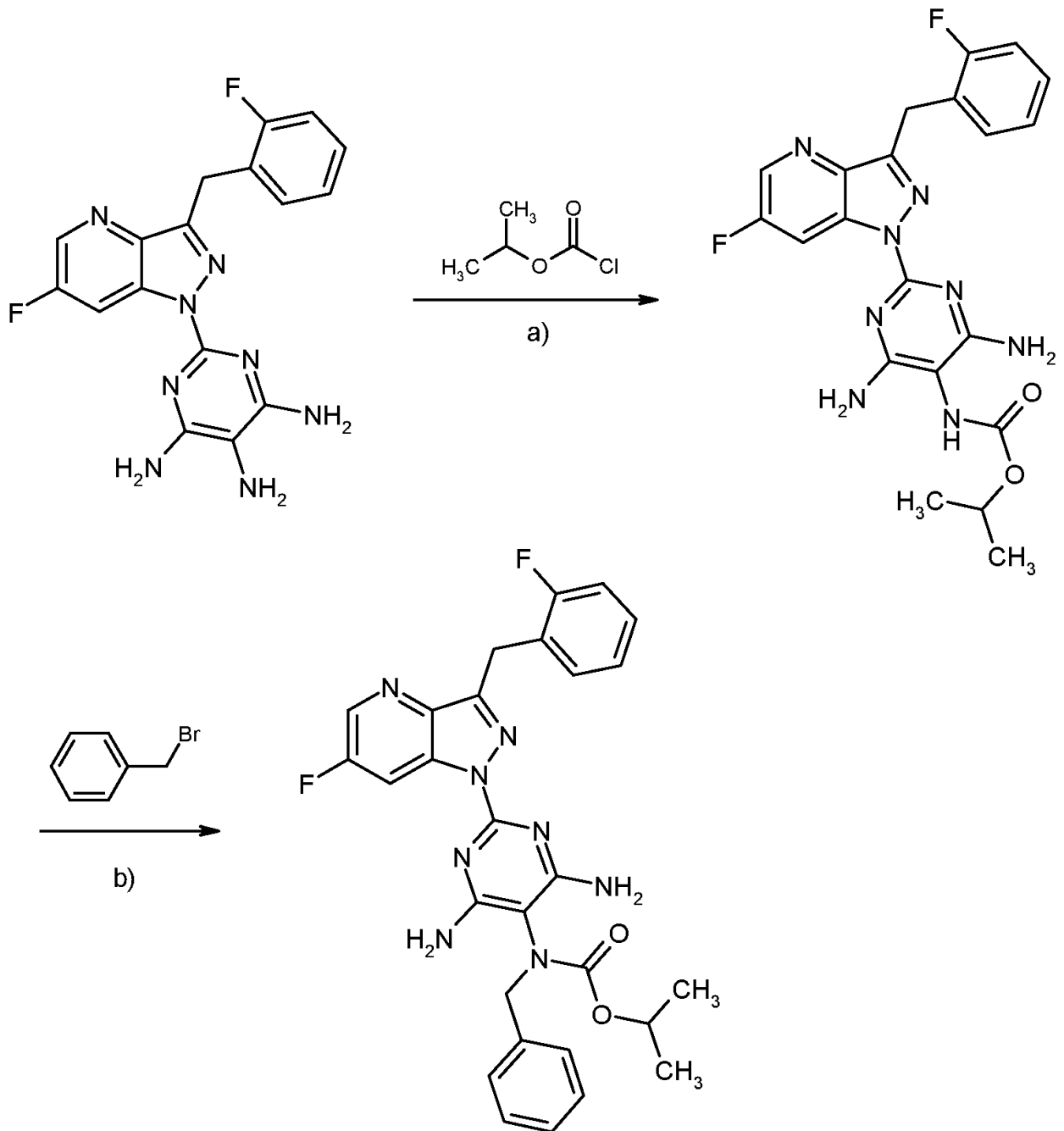
20 Son bases adecuadas para la etapa del procedimiento (IV) + (V) → (I) hidruros de metal alcalino tales como hidruro de sodio, hidróxidos de metal alcalino tales como, por ejemplo, hidróxido de litio, sodio o potasio, carbonatos de metal alcalino tales como carbonato de litio, sodio, potasio o cesio, hidrogenocarbonatos de metal alcalino tales como hidrogenocarbonato de sodio o potasio, alcoholatos de metal alcalino tales como metanolato de sodio o potasio, etanolato de sodio o potasio o *terc*-butilato de potasio, amidas tales como amida de sodio, bis-(trimetilsilil)amida de litio, sodio o potasio o diisopropilamida de litio, compuestos organometálicos tales como butillitio o fenillitio o aminas orgánicas tales 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 bis-(trimetilsilil)amida de litio o hidruro de sodio.
25

La reacción (IV) + (V) → (I) se lleva a cabo en general en un intervalo de temperaturas de -10 °C a +30 °C, preferentemente de 0 °C a +20 °C. La reacción se puede realizar a presión normal, aumentada o disminuida (por ejemplo de 50 a 500 kPa (de 0,5 a 5 bar). Generalmente se trabaja a presión normal.

30 Los compuestos de las Fórmulas (III) y (V) están disponibles en el mercado, son conocidas por la bibliografía o se pueden preparar en analogía con procedimientos conocidos por la bibliografía.

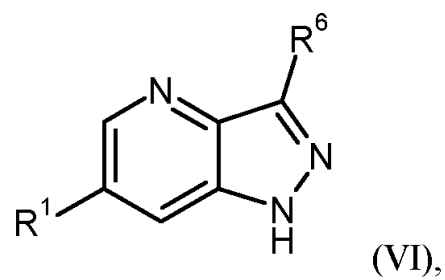
El procedimiento de preparación que se ha descrito anteriormente se aclara a modo de ejemplo mediante el siguiente esquema de síntesis (Esquema 1):

Esquema 1

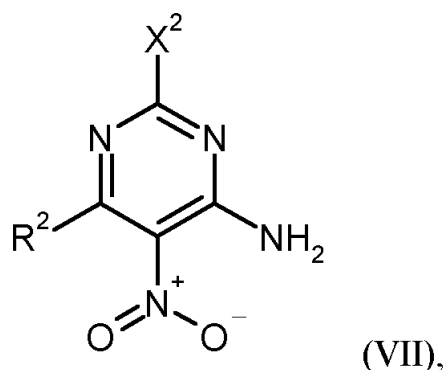


[a): piridina; b): NaH, THF].

El compuesto de la Fórmula (II) se puede preparar al hacerse reaccionar el compuesto de la Fórmula (VI)

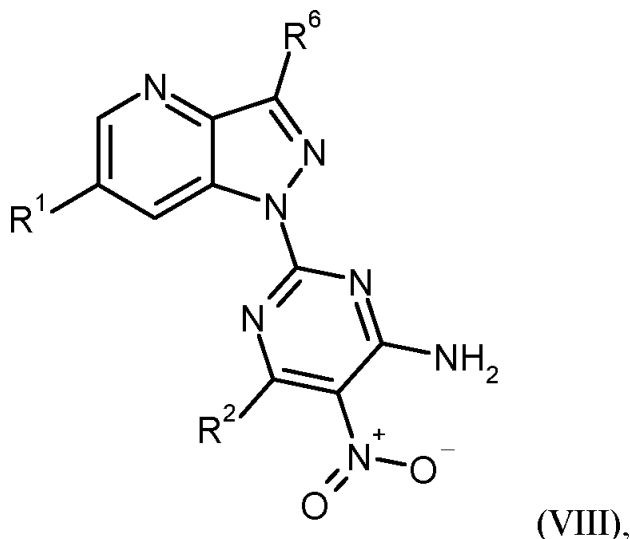


en la que R^1 y R^6 tienen, respectivamente, los significados que se han indicado anteriormente, en un disolvente inerte en presencia de una base adecuada por un compuesto de Fórmula (VII)



en la que R^2 tiene el significado que se ha indicado anteriormente y

- 5 X^2 representa un grupo de salida adecuado tal como, por ejemplo, halógeno, mesilato, tosilato o triflato, hasta dar un compuesto de Fórmula (VIII)



- 10 en la que R^1 , R^2 y R^6 tienen, respectivamente, los significados que se han indicado anteriormente, y al reducir el mismo a continuación en un disolvente inerte con un reductor adecuado hasta dar un compuesto de Fórmula (II).

- 15 Son disolventes inertes para la etapa del procedimiento (VI) + (VII) \rightarrow (VIII), por ejemplo, alcoholes tales como metanol, etanol, *n*-propanol, isopropanol, *n*-butanol o *terc*-butanol, éteres tales como éter de dietilo, dioxano, tetrahydrofurano, dimetiléter de glicol o dimetiléter de dietilenglicol, hidrocarburos tales como benceno, xileno, tolueno, hexano, ciclohexano o fracciones de petróleo u otros disolventes tales como dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), *N,N'*-dimetilpropilenurea (DMPU), dimetilacetamida, *N*-metilpirrolidona (NMP), piridina, acetonitrilo, sulfolano o incluso agua. Asimismo es posible emplear mezclas de los disolventes mencionados. Se prefiere dioxano o DMF.

- 20 Son bases adecuadas para la etapa del procedimiento (VI) + (VII) \rightarrow (VIII) hidruros de metal alcalino tales como hidruro de sodio, hidróxidos de metal alcalino tales como, por ejemplo, hidróxido de litio, sodio o potasio, carbonatos de metal alcalino tales como carbonato de litio, sodio, potasio o cesio, hidrogenocarbonatos de metal alcalino tales como hidrogenocarbonato de sodio o potasio, alcoholatos de metal alcalino tales como metanolato de sodio o potasio, etanolato de sodio o potasio o *terc*-butilato de potasio, amidas tales como amida de sodio, bis-(trimetilsilil)amida de litio, sodio o potasio o diisopropilamida de litio, compuestos organometálicos tales como butillitio o fenillitio o aminas orgánicas tales 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 bis-(trimetilsilil)amida de litio o hidruro de sodio.

La reacción (VI) + (VII) \rightarrow (VIII) se lleva a cabo en general en un intervalo de temperaturas de 0 °C a +120 °C, preferentemente de +20 °C a +80 °C, dado el caso en un microondas. La reacción se puede realizar a presión

normal, aumentada o disminuida (por ejemplo de 50 a 500 kPa (de 0,5 a 5 bar). Generalmente se trabaja a presión normal.

La reducción (VIII) → (II) se realiza en presencia de un catalizador adecuado en un disolvente inerte en un intervalo de temperaturas de +20 °C a +40 °C a presión normal de hidrógeno.

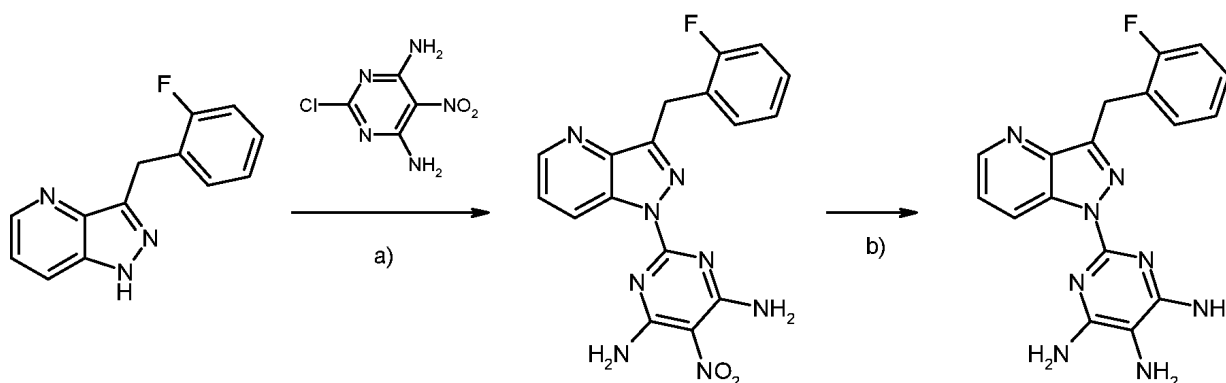
- 5 Son disolventes inertes para la reducción (VIII) → (II), por ejemplo, alcoholes tales como metanol, etanol, *n*-propanol, isopropanol, *n*-butanol o *terc*-butanol, éteres tales como éter de dietilo, dioxano, tetrahidrofurano, dimetiléter de glicol o dimetiléter de dietilenglicol u otros disolventes tales como dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), *N,N'*-dimetilpropilenurea (DMPU), *N*-metilpirrolidona (NMP), piridina, acetonitrilo o incluso agua. Asimismo es posible emplear mezclas de los disolventes mencionados. Se prefiere DMF y piridina.
- 10 Son catalizadores adecuados para la reacción (VIII) → (II), por ejemplo, paladio sobre carbón activado, platino sobre carbón, hidróxido de paladio o níquel Raney.

La reducción (VIII) → (II) se puede realizar como alternativa con un metal o una sal de metal tal como, por ejemplo, hierro, cinc o cloruro de estaño (II) en un ácido adecuado tal como, por ejemplo, cloruro de hidrógeno/ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico o ácido acético en un intervalo de temperaturas de +20 °C a +140 °C.

- 15 Los compuestos de la Fórmula (VI) son conocidos por la bibliografía (véase, por ejemplo, el documento WO 2008/031513 Ejemplo 4A), se pueden preparar en analogía con procedimientos conocidos por la bibliografía o tal como se describe en la presente parte experimental (Ejemplo 3A a 6A).

El procedimiento que se ha descrito anteriormente se aclara a modo de ejemplo mediante el siguiente esquema de síntesis (Esquema 2):

- 20 Esquema 2:



[a): NaH, DMF; b) H₂, Pd-C].

- 25 Los compuestos de acuerdo con la invención **actúan como potentes estimuladores de la guanilatociclasa soluble**, poseen valiosas propiedades farmacológicas y, por tanto, son adecuados para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades en seres humanos y animales.

- Los compuestos de acuerdo con la invención causan una relajación vascular y una inhibición de la agregación de los trombocitos y conducen a una reducción de la presión sanguínea así como a un aumento del flujo sanguíneo coronario. Estos efectos están mediados por una directa estimulación de la guanilatociclasa soluble y un aumento intracelular de GMPc. Además, los compuestos de acuerdo con la invención refuerzan el efecto de sustancias que aumentan el nivel de GMPc tales como, por ejemplo, EDRF (factor relajante derivado de endotelio), donadores de NO, protoporfirina IX, ácido araquidónico o derivados de fenilhidrazina.
- 30

- Por tanto, los compuestos de acuerdo con la invención se pueden usar en medicamentos para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades cardiovasculares tales como, por ejemplo, hipertensión sanguínea, insuficiencia cardiaca aguda y crónica, cardiopatía coronaria, angina de pecho estable e inestable, enfermedades vasculares periféricas y cardiacas, arritmias, alteraciones del ritmo de las aurículas y los ventrículos así como bloqueos aurículo-ventriculares tales como, por ejemplo, bloqueos aurículo-ventriculares de grado I-III (**Bloqueo AB I-III**), taquiarritmia supraventricular, fibrilación auricular, aleteo auricular, fibrilación ventricular, aleteo ventricular, taquiarritmia ventricular, taquicardia de Torsade de pointes, extrasístoles de la aurícula y del ventrículo, extrasístoles de la unión AV, síndrome del seno enfermo, síncope, taquicardia por reentrada de nódulo AV, síndrome de Wolff-Parkinson-White, síndrome coronario agudo (ACS), cardiopatías autoinmunes (pericarditis, endocarditis, valvulitis, aortitis, cardiomiopatías), choque cardiogénico, aneurismas, cardiomiopatía de boxeador (contracción ventricular prematura, *premature ventricular contraction* (PVC)), para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades tromboembólicas e
- 35
- 40

isquemias tales como isquemia de miocardio, infarto de miocardio, ictus, choque, hipertrofia cardiaca, ataques transitorios e isquémicos, preeclampsia, enfermedades cardiovasculares inflamatorias, espasmos de las arterias coronarias y arterias periféricas, formación de edema tal como, por ejemplo, edema pulmonar, edema cerebral, edema renal o edema debido a insuficiencia cardiaca, alteraciones de la perfusión periférica, daños por reperfusión, trombotosis arteriales y venosas, microalbuminuria, insuficiencia cardiaca, disfunción endotelial, para evitar reestenosis como después de terapias de trombolisis, angioplastias transluminales percutáneas (PTA), angioplastias coronarias transluminales (PTCA), trasplantes de corazón y operaciones de derivación así como alteraciones micro- y macrovasculares (vasculitis), nivel aumentado de fibrinógeno y LDL de baja densidad así como concentraciones aumentadas de inhibidor de activador de plasminógeno 1 (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, la expresión insuficiencia cardiaca comprende también formas de la enfermedad más específicas o relacionadas tales como insuficiencia cardiaca descompensada aguda, insuficiencia cardiaca derecha, insuficiencia cardiaca izquierda, insuficiencia global, cardiomiopatía isquémica, cardiomiopatía dilatada, cardiomiopatía hipertrófica, cardiomiopatía idiopática, defectos cardiacos congénitos, defectos de las válvulas cardiacas, insuficiencia cardiaca en defectos de las válvulas cardiacas, estenosis de la válvula mitral, insuficiencia de la válvula mitral, estenosis de la válvula aórtica, insuficiencia de la válvula aórtica, estenosis de la válvula tricúspide, insuficiencia de la válvula tricúspide, estenosis de la válvula pulmonar, insuficiencia de la válvula pulmonar, defectos combinados de las válvulas cardiacas, inflamación del músculo cardiaco (miocarditis), miocarditis crónica, miocarditis aguda, miocarditis viral, insuficiencia cardiaca diabética, cardiomiopatía tóxica por alcohol, enfermedades de almacenamiento cardiacas, insuficiencia cardiaca diastólica, así como insuficiencia cardiaca sistólica.

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

Además, los compuestos de acuerdo con la invención se pueden usar para el tratamiento y/o la profilaxis de fenómenos primarios y secundarios de Raynaud, de alteraciones de la microcirculación, claudicación, **neuropatías periféricas y del sistema autónomo, microangiopatías diabéticas**, retinopatía **diabética**, úlceras diabéticas en las extremidades, gangrena, síndrome de CREST, eritematosis, onicomiosis, enfermedades reumáticas así como para favorecer la cicatrización. Además, los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados para el tratamiento de enfermedades urológicas tales como, por ejemplo, síndrome prostático benigno (BPS), hiperplasia benigna de próstata (BPH), aumento benigno de próstata (BPE), alteración del vaciado de la vejiga (BOO), síndrome de vías urinarias inferiores (LUTS, incluyendo el síndrome urológico felino (FUS)), enfermedades del sistema urogenital incluyendo vejiga hiperactiva neurógena (OAB) e (IC), incontinencia (UI) tal como, por ejemplo, incontinencia mixta, de urgencia, por esfuerzo o paradójica (MUI, UUI, SUI, OUI), dolores pélvicos, enfermedades benignas y malignas de los órganos del sistema urogenital masculino y femenino.

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

Además, los compuestos de acuerdo con la invención también son adecuados para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades asmáticas, hipertensión arterial pulmonar (PAH) y otras formas de la hipertensión pulmonar (PH), de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), del síndrome agudo de las vías respiratorias (ARDS), de la lesión pulmonar aguda (ALI), de la deficiencia de alfa-1-antitripsina (AATD), de la fibrosis pulmonar, del enfisema pulmonar (por ejemplo, enfisema pulmonar inducido por humo de cigarrillos) y de la fibrosis quística (FQ).

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

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

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

Además, los compuestos de acuerdo con la invención se pueden emplear también para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades autoinmunes.

Además, los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades fibróticas de los órganos internos tales como, por ejemplo, del pulmón, del corazón, del riñón, de la médula ósea y en particular del hígado, así como de fibrosis dermatológicas y enfermedades fibróticas del ojo. En el sentido de la presente invención, la expresión enfermedades fibróticas comprende en particular las siguientes expresiones fibrosis hepática, cirrosis hepática, fibrosis pulmonar, fibrosis endomiocárdica, nefropatía, glomerulonefritis, fibrosis renal intersticial, daños fibróticos como consecuencia de diabetes, fibrosis de la médula ósea y enfermedades fibróticas similares, esclerodermia, morfea, queloides, formación de cicatrices hipertróficas (también después de intervenciones quirúrgicas), nevus, retinopatía diabética y vitrorretinopatía proliferativa.

Además, los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados para combatir la formación post-quirúrgica de cicatrices, por ejemplo, como consecuencia de operaciones de glaucoma.

Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden emplear también cosméticamente en piel que envejece y que cornifica.

Además, los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados para el tratamiento y/o la profilaxis de hepatitis, neoplasias, osteoporosis, glaucoma y gastroparesia.

Otro objetivo de la presente invención es el uso de los compuestos de acuerdo con la invención para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, en particular de las enfermedades que se han mencionado anteriormente.

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, enfermedades tromboembólicas y arteriosclerosis.

Otro objetivo de la presente invención es el uso de los compuestos de acuerdo con la invención para la producción de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, particularmente de las enfermedades que se han mencionado anteriormente.

Otro objetivo de la presente invención es un procedimiento para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, particularmente de las enfermedades que se han mencionado anteriormente, mediante el uso de una cantidad eficaz de al menos uno de los compuestos de acuerdo con la invención.

Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden emplear en solitario o, en caso necesario, en combinación con otros principios activos. Otro objeto de la presente invención son medicamentos que contienen al menos uno de los compuestos de acuerdo con la invención y uno o varios principios activos adicionales, particularmente para el

tratamiento y/o la profilaxis de las afecciones que se han mencionado anteriormente. Como principios activos de combinación adecuados se mencionan, a modo de ejemplo y preferentemente:

- nitratos orgánicos y donadores de NO, tales como, por ejemplo, nitroprusiato sódico, nitroglicerina, mononitrato de isosorbida, dinitrato de isosorbida, molsidomina o SIN-1, así como NO inhalado;
- 5 • compuestos que inhiben la degradación de monofosfato cíclico de guanosina (GMPc), tales como, por ejemplo, inhibidores de las fosfodiesterasas (PDE) 1,2 y/o 5, particularmente inhibidores de PDE-5 tales como sildenafil, vardenafil y tadalafil;
- agentes de efecto antitrombótico, a modo de ejemplo y preferentemente, del grupo de los inhibidores de la agregación plaquetaria, de los anticoagulantes o de las sustancias profibrinolíticas;
- 10 • principios activos que reducen la presión sanguínea, a modo de ejemplo y preferentemente, del grupo de los antagonistas de calcio, antagonistas de angiotensina AII, inhibidores de ACE, antagonistas de endotelina, inhibidores de renina, bloqueadores de receptores alfa, bloqueadores de receptores beta, antagonistas del receptor de los mineralocorticoides así como de los diuréticos; y/o
- 15 • principios activos que modifican el metabolismo de las grasas, a modo de ejemplo y preferentemente, del grupo de los agonistas del receptor tiroideo, inhibidores de la síntesis de colesterol tales como, a modo de ejemplo y preferentemente, inhibidores de HMG-CoA-reductasa o de la síntesis de escualeno, de los inhibidores de ACAT, inhibidores de CETP, inhibidores de MTP, agonistas PPAR-alfa, PPAR-gamma y/o PPAR-delta, inhibidores de la absorción de colesterol, inhibidores de lipasa, adsorbedores de ácido biliar poliméricos, inhibidores de la reabsorción del ácido biliar y antagonistas de lipoproteína (a).

20 Por agentes de efecto antitrombótico se entiende, preferentemente, compuestos del grupo de los inhibidores de la agregación plaquetaria, de los anticoagulantes o de las sustancias profibrinolíticas.

En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un inhibidor de la agregación plaquetaria, tal como, a modo de ejemplo y preferentemente, aspirina, clopidogrel, ticlopidina o dipyridamol.

25 En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un inhibidor de trombina, tal como, a modo de ejemplo y preferentemente, ximelagatran, dabigatran, melagatran, bivalirudina o Clexane.

30 En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un antagonista de GPIIb/IIIa, tal como, a modo de ejemplo y preferentemente, tirofiban o abciximab.

En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un inhibidor de factor Xa, tal como, a modo de ejemplo y preferentemente, rivaroxaban (BAY 59-7939), DU-176b, apixaban, otamixaban, fidexaban, razaxaban, fondaparinux, idraparinux, PMD-3112, YM-150, KFA-1982, EMD-503982, MCM-17, MLN-1021, DX 9065a, DPC 906, JTV 803, SSR-126512 o SSR-128428.

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

En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un antagonista de vitamina K, tal como, a modo de ejemplo y preferentemente, cumarina.

40 Por los agentes que disminuyen la presión sanguínea se entiende, preferentemente, compuestos del grupo de los antagonistas de calcio, antagonistas de angiotensina II, inhibidores de ACE, antagonistas de endotelina, inhibidores de renina, bloqueadores de receptores alfa, bloqueadores de receptores beta, antagonistas del receptor de mineralocorticoides así como de los diuréticos.

45 En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un antagonista de calcio, tal como, a modo de ejemplo y preferentemente, nifedipina, amlodipina, verapamilo o diltiazem.

En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un bloqueador de receptores alfa-1, tal como, a modo de ejemplo y preferentemente, prazosina.

50 En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un bloqueador de receptores beta, tal como, a modo de ejemplo y preferentemente, propranolol, atenolol, timolol, pindolol, alprenolol, oxprenolol, penbutolol, bupranolol, metipranolol, nadolol, mepindolol, carazolol, sotalol, metoprolol, betaxolol, celiprolol, bisoprolol, carteolol, esmolol, labetalol, carvedilol, adaprolol, landiolol, nebivolol, epanolol o bucindolol.

- En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un antagonista de angiotensina AII, tal como, a modo de ejemplo y preferentemente, losartan, candesartan, valsartan, telmisartan o embursatan.
- 5 En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un inhibidor de ACE, tal como, a modo de ejemplo y preferentemente, enalapril, captopril, lisinopril, ramipril, delapril, fosinopril, quinopril, perindopril otrandopril.
- En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un antagonista de endotelina, tal como, a modo de ejemplo y preferentemente, bosentan, darusentan, ambrisentan o sitaxsentan.
- 10 En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un inhibidor de renina, tal como, a modo de ejemplo y preferentemente, aliskiren, SPP-600 o SPP-800.
- En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un antagonista del receptor de mineralocorticoides, tal como, a modo de ejemplo y preferentemente, espironolactona o epleronona.
- 15 En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un diurético, tal como, a modo de ejemplo y preferentemente, furosemida.
- Por los agentes que cambian el metabolismo de las grasas se entiende, preferentemente, compuestos del grupo de los inhibidores de CETP, agonistas de receptor tiroideo, inhibidores de la síntesis de colesterol tales como
- 20 inhibidores de la HMG-CoA-reductasa o síntesis de escualeno, de los inhibidores de ACAT, inhibidores de MTP, agonistas de PPAR-alfa, PPAR-gamma y/o PPAR-delta, inhibidores de la absorción de colesterol, adsorbedores poliméricos de ácido biliar, inhibidores de la reabsorción de ácido biliar, inhibidores de lipasa así como los antagonistas de lipoproteína (a).
- En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un inhibidor de CETP, tal como, a modo de ejemplo y preferentemente, dalcetrapib, BAY 60-5521, anacetrapib o vacuna de CETP (CETi-1).
- 25 En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un agonista de receptor tiroideo, tal como, a modo de ejemplo y preferentemente, D-tiroxina, 3,5,3'-triyodotironina (T3), CGS 23425 o axitirome (CGS 26214).
- 30 En una forma de realización preferente 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 las estatinas, tal como, a modo de ejemplo y preferentemente, lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, rosuvastatina o pitavastatina.
- En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un inhibidor de la síntesis de escualeno, tal como, a modo de ejemplo y preferentemente, BMS-188494 o TAK-475.
- 35 En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un inhibidor de ACAT, tal como, a modo de ejemplo y preferentemente, avasimiba, melinamida, pactimiba, eflucimiba o SMP-797.
- En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un inhibidor de MTP, tal como, a modo de ejemplo y preferentemente, implitapida, BMS-201038, R-103757 o JTT-130.
- 40 En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un agonista de PPAR-gamma, tal como, a modo de ejemplo y preferentemente, pioglitazona o rosiglitazona.
- 45 En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un agonista de PPAR-delta, tal como, a modo de ejemplo y preferentemente, GW 501516 o BAY 68-5042.
- En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un inhibidor de la absorción de colesterol, tal como, a modo de ejemplo y preferentemente,
- 50 ezetimiba, tiquesida o pamaquesida.
- En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un inhibidor de lipasa, tal como, a modo de ejemplo y preferentemente, orlistat.

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

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

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

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

15 Los compuestos de acuerdo con la invención pueden tener un efecto sistémico y/o local. Con este fin se pueden administrar de forma adecuada, tal como, por ejemplo, por vía oral, parenteral, pulmonar, nasal, sublingual, lingual, bucal, rectal, dérmica, transdérmica, conjuntival, ótica o como implante o endoprótesis vascular.

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

20 Para la administración oral son adecuadas formas de administración que funcionan según el estado de la técnica, que ceden los compuestos de acuerdo con la invención rápidamente y/o de forma modificada, que contienen los compuestos de acuerdo con la invención en una forma cristalina y/o amorfizada y/o disuelta, tales como, por ejemplo, comprimidos (comprimidos no revestidos o revestidos, por ejemplo, con revestimientos resistentes a jugos gástricos o que se disuelven de forma retardada o insolubles, que controlan la liberación del compuesto de acuerdo con la invención), comprimidos o películas/oblas que se descomponen rápidamente en la cavidad bucal, películas/liofilizados, cápsulas (por ejemplo cápsula de gelatina dura o blanda), grageas, gránulos, pellas, polvos, emulsiones, suspensiones, aerosoles o soluciones.

25 La administración parenteral puede ocurrir evitando una etapa de reabsorción (por ejemplo, por vía intravenosa, intraarterial, intracardiaca, intraespinal o intralumbar) o intercalando una reabsorción (por ejemplo, intramuscular, subcutánea, intracutánea, percutánea o intraperitoneal). Para la administración 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 demás vías de administración son adecuadas, por ejemplo, formas farmacéuticas inhaladas (entre otros inhaladores de polvo, nebulizadores), gotas, soluciones o pulverizadores nasales, comprimidos, películas/oblas o cápsulas a administrar por vía lingual, sublingual o bucal, supositorios, preparaciones óticas u oculares, cápsulas vaginales, suspensiones acuosas (lociones, mezclas de agitación), suspensiones lipófilas, pomadas, cremas, sistemas terapéuticos transdérmicos (por ejemplo parches), leche, pastas, espumas, polvos de espolvoreo, implantes o endoprótesis vasculares.

Se prefiere la administración oral o parenteral, en particular la administración oral.

40 Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden convertir en las formas de administración indicadas. Esto puede ocurrir de forma en sí 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 sódico, oleato de polioxisorbitano), aglutinantes (por ejemplo, polivinilpirrolidona), polímeros sintéticos y naturales (por ejemplo, albúmina), estabilizantes (por ejemplo, antioxidantes tales como por ejemplo ácido ascórbico), colorantes (por ejemplo, pigmentos inorgánicos tales como, por ejemplo, óxidos de hierro) y correctores de sabor y/u olor.

45 En general se ha visto que es ventajoso administrar con la administración parenteral cantidades de aproximadamente 0,001 a 1 mg/kg, preferentemente de aproximadamente 0,01 a 0,5 mg/kg de peso corporal para conseguir resultados eficaces. En la administración oral, la dosificación es de aproximadamente 0,01 a 100 mg/kg, preferentemente de aproximadamente 0,01 a 20 mg/kg y de forma muy particularmente preferente de 0,1 a 10 mg/kg de peso corporal.

50 A pesar de esto, dado el caso puede ser necesario apartarse de las cantidades mencionadas y de hecho dependiendo del peso corporal, de la vía de administración, del comportamiento individual frente al principio activo, del tipo de la preparación y del momento o intervalo en el que se realiza la administración. De este modo, en algunos casos puede ser suficiente trabajar con menos de la cantidad mínima que se ha mencionado anteriormente, mientras que se tiene que superar el límite superior mencionado en otros casos. En el caso de la administración de cantidades mayores puede ser recomendable distribuir las mismas en varias dosis individuales a lo largo del día.

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

Las indicaciones de porcentaje en los siguientes ensayos y ejemplos, a menos que se indique de otro modo, son porcentajes en peso; las partes son partes en peso. Las proporciones de disolventes, proporciones de dilución e indicaciones de concentración de soluciones líquido/líquido se refieren, respectivamente, al volumen.

5 A. Ejemplos

Abreviaturas y acrónimos:

ac.	solución acuosa
cal.	calculado
CF	cromatografía en capa fina
IQD	ionización química directa (en EM)
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
d. t.	del valor teórico (en rendimiento)
equiv.	equivalente(s)
IEN	ionización por electronebulización (en EM)
Et	etilo
hall.	hallado
h	hora(s)
HPLC	cromatografía líquida a alta presión, de alto rendimiento
EMAR	espectrometría de masas de alto rendimiento
conc.	concentrado
EM/CL	espectrometría de masas acoplada a cromatografía líquida
LiHMDS	hexametildisilazida de litio
Me	metilo
min	minuto(s)
EM	espectrometría de masas
MTBE	<i>tert</i> -butiléter de metilo
RMN	espectrometría de resonancia magnética nuclear
Pd ₂ dba ₃	tris-(dibencilidenacetona)-dipaladio
Ph	fenilo
FI	fase inversa
TA	temperatura ambiente
R _t	tiempo de retención (en HPLC)
THF	tetrahidrofurano
UV	espectrometría de ultravioleta
v/v	proporción de volumen a volumen (de una solución)
XPHOS	diciclohexil-(2',4',6'-trisisopropilbifenil-2-il)-fosfina

Procedimientos de EM/CL:

Procedimiento 1 (EM-CL):

- 10 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; horno: 50 °C; caudal: 0,40 ml/min; detección de UV: 210 - 400 nm.

Procedimiento 2 (EM-CL):

- 15 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 (caudal 2,5 ml/min) → 5,00 min 100 % de A; horno: 50 °C; caudal: 2 ml/min; detección de UV: 210 nm.

Procedimiento 3 (EM-CL):

- 20 Instrumento EM: Waters SQD; instrumento HPLC: Waters UPLC; columna: Zorbax SB-Aq (Agilent), 50 mm x 2,1 mm, 1,8 μm; eluyente A: agua + 0,025 % de ácido fórmico, eluyente B: acetonitrilo (ULC) + 0,025 % de ácido fórmico; gradiente: 0,0 min 98 % de A – 0,9 min 25 % de A – 1,0 min 5 % de A – 1,4 min 5 % de A – 1,41 min 98 % de A – 1,5 min 98 % de A; horno: 40 °C; caudal: 0,600 ml/min; detección de UV: DAD; 210 nm.

Procedimiento 4 (EM-CL):

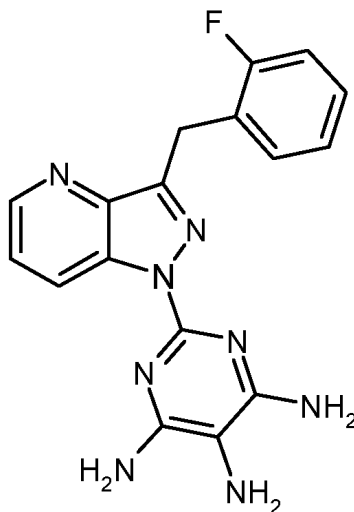
Instrumento EM: Waters, instrumento HPLC: Waters (columna Waters X-Bridge C18, 18 mm x 50 mm, 5 μ m, eluyente A: agua + 0,05 % de trietilamina, eluyente B: acetonitrilo (ULC) + 0,05 % de trietilamina, gradiente: 0,0 min 95 % de A – 0,15 min 95 % de A – 8,0 min 5 % de A – 9,0 min 5 % de A; caudal: 40 ml/min; detección de UV: DAD; 210 - 400 nm).

Procedimiento 5 (EM-CL):

Instrumento EM: Waters, instrumento HPLC: Waters (columna Phenomenex Luna 5 μ C18(2) 100A, AXIA Tech. 50 x 21,2 mm, eluyente A: agua + 0,05 % de ácido fórmico, eluyente B: acetonitrilo (ULC) + 0,05 % de ácido fórmico, gradiente: 0,0 min 95 % de A – 0,15 min 95 % de A – 8,0 min 5 % de A – 9,0 min 5 % de A; caudal: 40 ml/min; detección de UV: DAD; 210 - 400 nm).

Compuestos de partida e intermedios:**Ejemplo 1A**

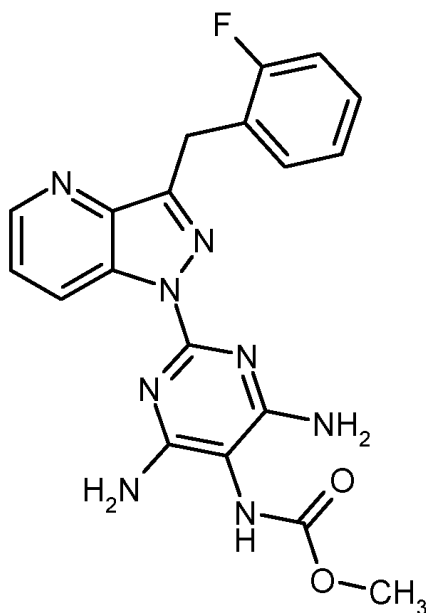
2-[3-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-1-il]pirimidin-4,5,6-triamina



15 La síntesis de este compuesto está descrita en el documento WO 2008/031513, Ejemplo 8.

Ejemplo 2A

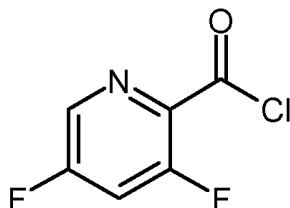
carbamato de metil-{4,6-diamino-2-[3-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-1-il]pirimidin-5-ilo}



La síntesis de este compuesto está descrita en el documento WO 2008/031513, Ejemplo 9.

Ejemplo 3A

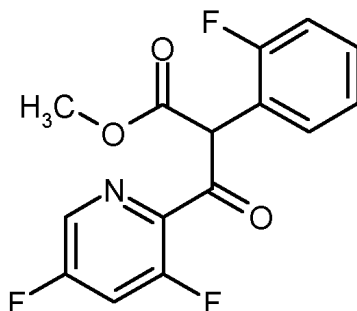
cloruro de 3,5-difluoropiridin-2-carbonilo



- 5 Una suspensión de 5,00 g (31,4 mmol) de ácido 3,5-difluoropiridin-2-carboxílico en cloruro de tionilo (21 ml) se calentó a reflujo durante 5 h. La solución se concentró, el residuo se recogió dos veces en un poco de tolueno y se volvió a concentrar. Se obtuvieron 3,80 g de un sólido que se continuó haciendo reaccionar directamente sin purificación adicional.

Ejemplo 4A

- 10 3-oxopropanoato de metil-3-(3,5-difluoropiridin-2-il)-2-(2-fluorofenilo)

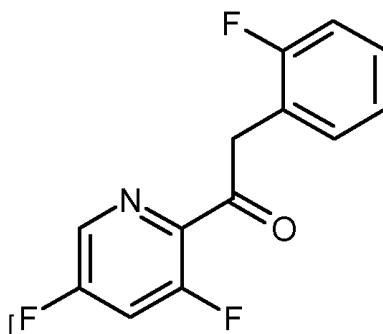


- 15 Se dispusieron en THF (30 ml) en argón 21,4 ml (21,4 mmol) de hexametildisilazida de litio (1,0 M en THF) y a -78 °C se añadió gota a gota una solución de 3,00 g (17,8 mmol) de éster de metilo de ácido 2-fluorofenilacético en THF (15 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a -78 °C y a continuación se añadió gota a gota una solución de 3,80 g (21,4 mmol) del compuesto del Ejemplo 3A en THF (15 ml). La solución se agitó durante 1 h a -78 °C, después se llevó a TA y se mezcló por porciones con solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se agitó con MTBE, se retiró mediante filtración el sólido y se concentró el filtrado. La cromatografía en gel de sílice (eluyente: ciclohexano-acetato de etilo 30:1, 20:1)
- 20 del residuo proporcionó 3,66 g (pureza del 87 %, 57 % del valor teórico) del compuesto del título. El producto en bruto se hizo reaccionar sin purificación adicional.

EM-CL (procedimiento 1): $R_t = 1,05$ min; EM (IENpos): $m/z = 310$ (M+H)⁺ RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3,66$ (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).

Ejemplo 5A

- 25 1-(3,5-difluoropiridin-2-il)-2-(2-fluorofenil)etanona



Se dispusieron en DMSO (37 ml) 11,65 g (37,67 mmol) del compuesto del Ejemplo 4A. A continuación se añadieron 2,42 g (41,44 mmol) de cloruro sódico así como agua (7 ml) y se agitó la mezcla durante 30 min a 150 °C en el

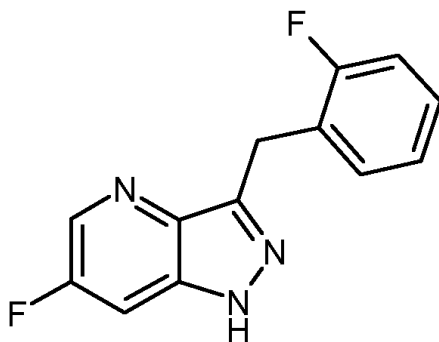
microondas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, la fase orgánica se lavó tres veces con agua así como una vez con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. Se obtuvieron 9,07 g (al 89 %, 85 % del valor teórico) del compuesto deseado en forma de sólido que se hizo reaccionar sin purificación adicional.

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

RMN de 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).

Ejemplo 6A

6-fluoro-3-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina



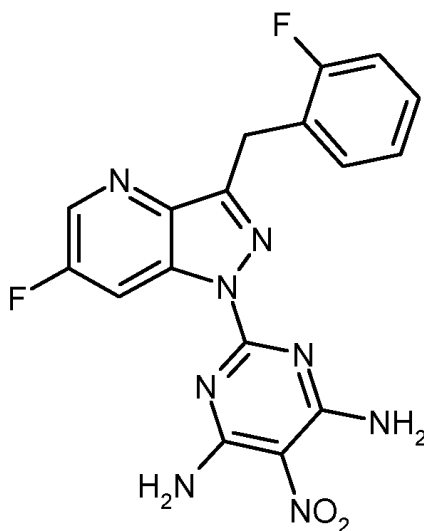
10 Se dispusieron en piridina (84 ml) 9,07 g (32,4 mmol) del compuesto del Ejemplo 5A. A continuación se añadieron 8,10 g (162 mmol) de hidrazina hidrato así como 19,8 mg (0,162 mmol) de 4-dimetilaminopiridina y se calentó a reflujo la mezcla durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó a TA con acetato de etilo y se lavó cuatro veces
15 con solución acuosa al 10 % de ácido cítrico. A continuación se lavó la fase orgánica con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se mezcló con MTBE y se retiró mediante filtración el sólido. El mismo se secó al alto vacío y proporcionó 1,79 g (al 79 %, 18 % del valor teórico) del compuesto del título. El filtrado se concentró y proporcionó otros 4,86 g (al 61 %, 37 % del valor teórico) del compuesto del título. Las dos fracciones se combinaron y se hicieron reaccionar sin purificación adicional.

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

20 RMN de 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 7A

2-[6-fluoro-3-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-1-il]-5-nitropirimidin-4,6-diamina



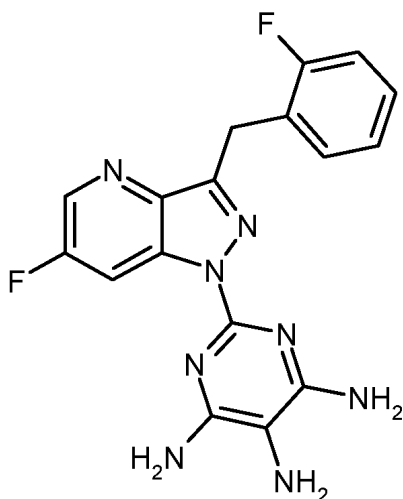
25 En DMF (3,5 ml) se disolvieron 156 mg (pureza aproximadamente del 66 %, 0,636 mmol) del compuesto del Ejemplo 6A, a continuación se añadieron 28 mg (0,70 mmol) de hidruro sódico (al 60 % en aceite mineral) y se agitó la mezcla durante 2 h a TA. Después se añadieron 115 mg (0,604 mmol) de 2-cloro-5-nitropirimidin-4,6-diamina

(síntesis: Helvetica Chimica Acta (1951), 34, 835-40) y la mezcla de reacción se continuó agitando durante 1 h a 80 °C. Después de enfriamiento a TA se puso la mezcla sobre agua. La suspensión obtenida de este modo se filtró, el sólido se lavó varias veces con agua y a continuación se secó al alto vacío. Se obtuvieron 196 mg (77 % del valor teórico) del compuesto del título en forma de sólido.

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

Ejemplo 8A

2-[6-fluoro-3-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-1-il]pirimidin-4,5,6-triamina



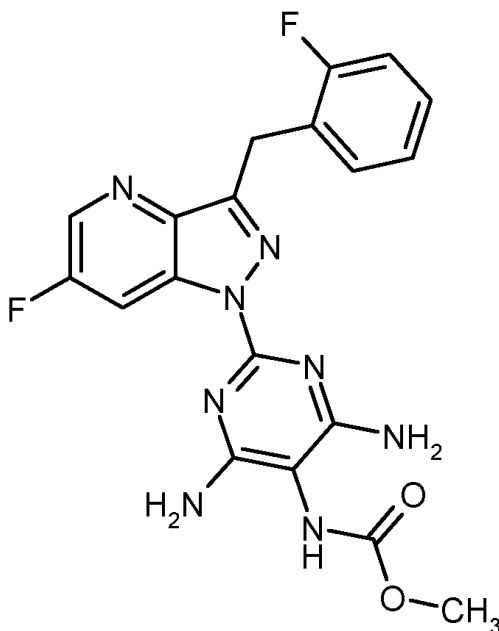
- 10 En piridina (22 ml) se dispusieron 196 mg (0,492 mmol) del compuesto del Ejemplo 7A, a continuación se añadieron 74 mg de paladio sobre carbón (al 10 % p/p) y la mezcla se hidrogenó durante una noche a presión normal de hidrógeno. A continuación se filtró la mezcla de reacción a través de tierra de diatomeas, se volvió a lavar con etanol y se concentró el filtrado. El residuo se agitó con etanol a 50 °C, se retiró mediante filtración el sólido y se secó al alto vacío. Se obtuvieron 107 mg (58 % del valor teórico) del compuesto del título.

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

- 15 RMN de 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).

Ejemplo 9A

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



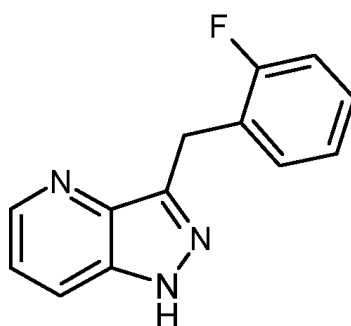
5 En piridina (55 ml) se dispusieron en argón 1,00 g (2,72 mmol) del compuesto del Ejemplo 8A, la mezcla se enfrió a 0 °C y a continuación se añadieron gota a gota 228 μ l (2,72 mmol) de éster de metilo de ácido clorofórmico (solución en 10 ml de diclorometano). La mezcla de reacción se continuó agitando durante una noche a TA y a continuación se concentró. El residuo se retiró con agitación con etanol, se retiró mediante filtración el sólido y se secó a 50 °C al alto vacío. Se obtuvieron 873 mg (75 % del valor teórico) del compuesto del título en forma de sólido. El filtrado se volvió a concentrar y la RP-HPLC preparativa (gradiente de acetonitrilo: agua (+0,1 % de ácido fórmico)) del residuo proporcionó otros 180 mg (16 % del valor teórico) del compuesto del título.

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

10 RMN de 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 10A

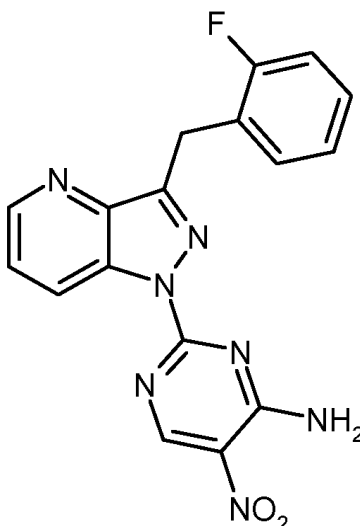
3-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina



15 La síntesis de este compuesto está descrita en el documento WO 2008/031513, Ejemplo 4A.

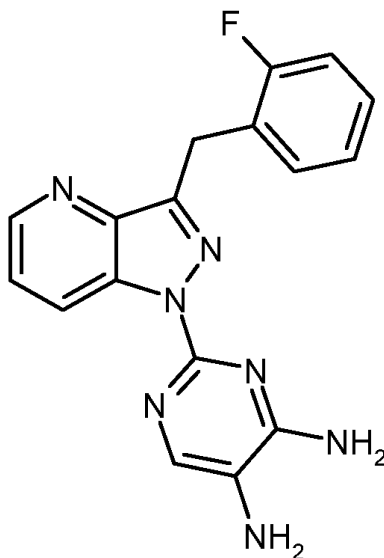
Ejemplo 11A

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

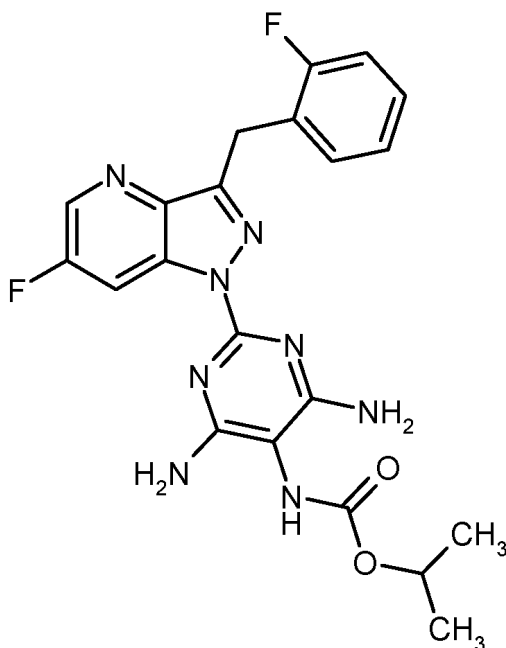


20 En DMF (19 ml) se dispusieron 795 mg (3,50 mmol) del compuesto del Ejemplo 10A, a continuación se añadieron 154 mg (3,85 mmol) de hidruro sódico (al 60 % en aceite mineral) y la mezcla se agitó durante 1 h a TA. Después se añadieron 580 mg (3,32 mmol) de 2-cloro-5-nitropirimidin-4-amina (J. Med. Chem. (1992), 35, 4455-4463) y la mezcla de reacción se continuó agitando durante 2 h a 80 °C. La mezcla se llevó a TA y después se puso sobre agua. La suspensión obtenida de este modo se filtró, el sólido se lavó varias veces con agua y a continuación se secó al alto vacío. Se obtuvieron 281 mg del compuesto deseado. La lejía madre que todavía contenía producto se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas recogidas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron en rotavapor. Se obtuvieron otros 512 mg del compuesto del título. El producto en bruto obtenido de este modo se hizo reaccionar sin purificación adicional.

25 EM-CL (procedimiento 1): $R_t = 1,01$ min; EM (IEpos): $m/z = 366$ [M+H]⁺.

Ejemplo 12A2-[3-(2-fluorobencil)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-1-il]pirimidin-4,5-diamina

- 5 En piridina (97 ml) se dispusieron 793 mg (2,17 mmol) del compuesto del Ejemplo 11A, a continuación se añadieron 328 mg de paladio sobre carbón (al 10 % p/p) y la mezcla se hidrogenó durante una noche a presión normal de hidrógeno. A continuación se filtró la mezcla de reacción a través de tierra de diatomeas, se lavó de nuevo con etanol y se concentró el filtrado. El residuo se cromatografió en gel de sílice (diclorometano: metanol 30:1 → 20:1) y se concentraron las fracciones de producto. Se obtuvieron 330 mg (pureza del 83 %) del compuesto deseado. El producto en bruto se hizo reaccionar sin purificación adicional.
- 10 EM-CL (procedimiento 1): $R_t = 0,75$ min; EM (IEpos): $m/z = 336$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 13Acarbamato de isopropil-{4,6-diamino-2-[6-fluoro-3-(2-fluorobencil)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-1-il]pirimidin-5-ilo}

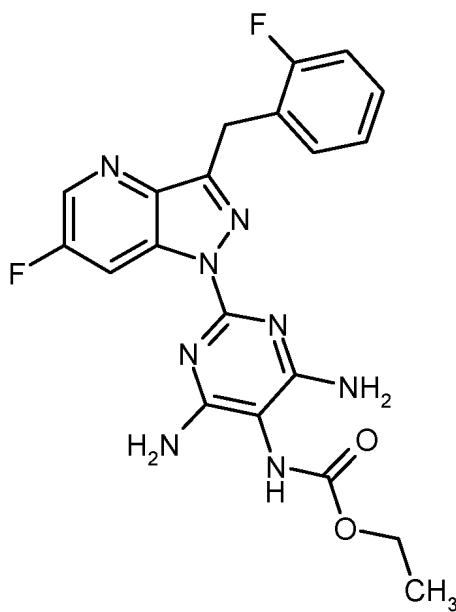
- 15 Se dispusieron 300 mg (0,81 mmol) del compuesto del Ejemplo 8A en 10 ml de piridina y se enfriaron a 0 °C. Después se añadieron gota a gota 0,81 ml (0,81 mmol) de éster de isopropilo de ácido clorofórmico y la mezcla se agitó durante otros 60 min a 0 °C. La mezcla de reacción se llevó a TA y se purificó directamente mediante RP-HPLC preparativa (gradiente de acetonitrilo: agua (+0,1 % de ácido fórmico)). Se obtuvieron 88 mg del compuesto del título (24 % del valor teórico).

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

RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6 , mezcla de rotámeros): δ [ppm] = 1,06 - 1,31 (m, 6H), 4,40 (s, 2H), 4,77 - 4,85 (m, 1H), 6,39 (s. a., 4H), 7,08 - 7,14 (m, 1H), 7,15 - 7,21 (m, 1H), 7,24 - 7,31 (m, 1H), 7,31 - 7,38 (m, 1H), 7,43 - 7,52 (m, 0,25H), 7,78 - 7,86 (m, 0,75H), 8,61 - 8,65 (m, 1H), 9,01 - 9,09 (m, 1H).

5 Ejemplo 14A

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



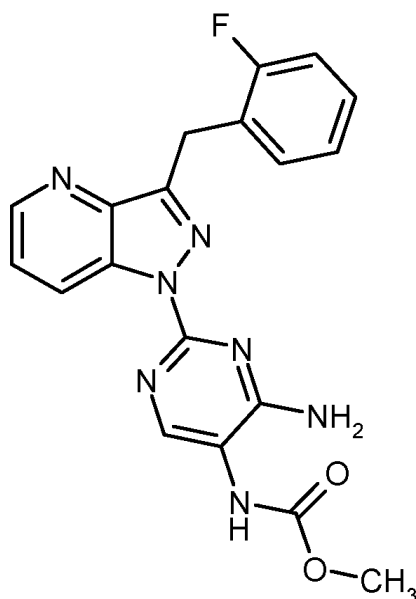
El compuesto se preparó de forma análoga al Ejemplo 13A mediante el uso de éster de etilo de ácido clorofórmico. Se obtuvieron 77 mg del compuesto del título (21 % del valor teórico).

10 EM-CL (procedimiento 1): $R_t = 0,92$ min; EM (IEpos): $m/z = 441$ $[M+H]^+$.

RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6 , mezcla de rotámeros): δ [ppm] = 1,06 - 1,29 (m, 3H), 3,98 - 4,11 (m, 2H), 4,40 (s, 2H), 6,44 (s. a., 4H), 7,07 - 7,14 (m, 1H), 7,15 - 7,21 (m, 1H), 7,24 - 7,31 (m, 1H), 7,31 - 7,37 (m, 1H), 7,54 (s. a., 0,25H), 7,88 (s. a., 0,75H), 8,61 - 8,65 (m, 1H), 9,02 - 9,08 (m, 1H).

Ejemplo 15A

15 carbamato de metil-{4-amino-2-[3-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-1-il]pirimidin-5-ilo}



- 5 En piridina (12 ml) se dispusieron en argón 330 mg (0,98 mmol) del compuesto del Ejemplo 12A, se enfrió la mezcla a 0 °C y a continuación se añadieron gota a gota 84 μ l (1,08 mmol) de éster de metilo de ácido clorofórmico. La mezcla de reacción se continuó agitando durante una noche a TA y a continuación se mezcló con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó dos veces con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, se secó sobre sulfato de magnesio, se agitó y se concentró. El residuo se separó mediante RP-HPLC preparativa (gradiente de acetonitrilo: agua (+0,1 % de ácido fórmico)) y proporcionó 241 mg (62 % del valor teórico) del compuesto del título en forma de sólido incoloro.

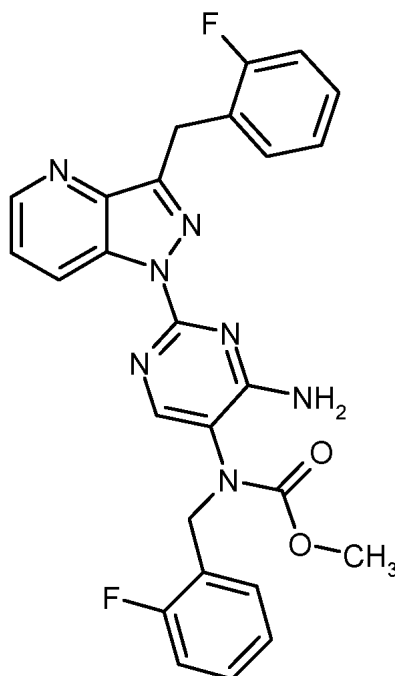
EM-CL (procedimiento 1): R_t = 0,85 min; EM (IEpos): m/z = 394 [M+H]⁺.

- 10 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3,67 (s, 3H), 4,44 (s, 2H), 7,07 - 7,14 (m, 1H), 7,15 - 7,22 (m, 1H), 7,23 - 7,41 (m, 3H), 7,51 - 7,58 (m, 1H), 8,24 (s. a., 1H), 8,61 - 8,66 (m, 1H), 8,75 (s. a., 1H), 8,98 - 9,08 (m, 1H).

Ejemplos de realización:

Ejemplo 1

carbamato de metil-{4-amino-2-[3-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-1-il]pirimidin-5-il}(2-fluorobencilo)



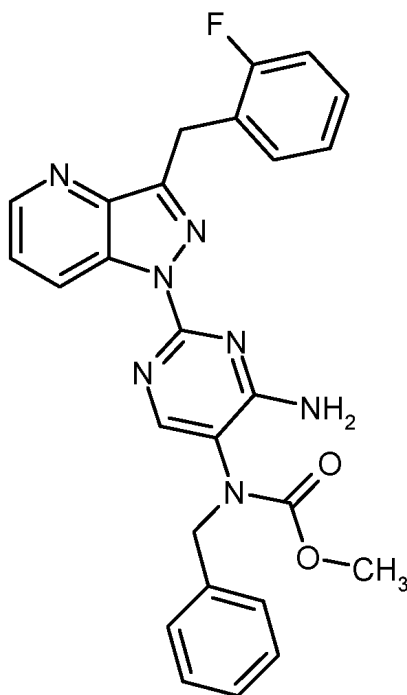
- 15 Se dispusieron 47 mg (0,12 mmol) del compuesto del Ejemplo 15A en 3 ml de THF y se enfriaron a 0 °C. Después se añadieron 5 mg (0,12 mmol) de hidruro sódico (al 60 % en aceite mineral) y la mezcla se continuó agitando durante otros 30 min a 0 °C. A continuación se añadieron gota a gota 14 μ l (0,12 mmol) de bromuro de 2-fluorobencilo y la mezcla se agitó durante una noche a TA. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y la fase orgánica se lavó dos veces con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. A continuación se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante RP-HPLC preparativa (gradiente de acetonitrilo: agua (+0,1 % de ácido fórmico)). El producto en bruto obtenido de este modo se purificó mediante cromatografía en capa fina preparativa (eluyente: diclorometano-metanol 20:1). Se obtuvieron 8 mg del compuesto del título (13 % del valor teórico).

EM-CL (procedimiento 1): R_t = 1,10 min; EM (IEpos): m/z = 502 [M+H]⁺.

- 25 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, mezcla de rotámeros) : δ [ppm] = 3,56 - 3,79 (m, 3H), 4,31 - 4,39 (m, 1H), 4,42 (s, 2H), 5,06 - 5,16 (m, 1H), 7,07 - 7,21 (m, 4H), 7,23 - 7,39 (m, 3H), 7,43 - 7,50 (m, 1H), 7,53 (dd, 1H), 7,56 - 7,74 (m, 2H), 7,64 - 7,70 (m, 1H), 8,60 - 8,65 (m, 1H), 8,97 - 9,02 (m, 1H).

Ejemplo 2

carbamato de metil-{4-amino-2-[3-(2-fluorobencil)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-1-il]pirimidin-5-il}bencilo



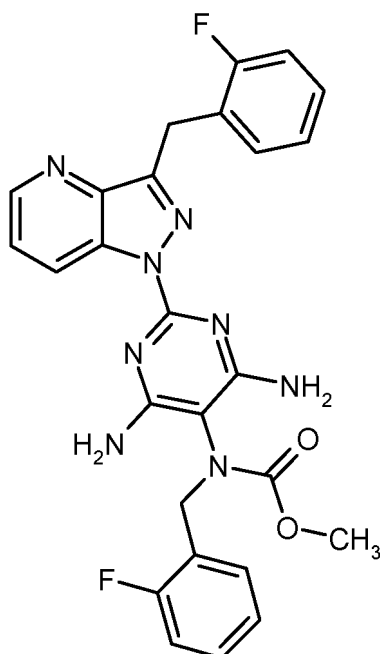
5 El compuesto se preparó de forma análoga al Ejemplo 1 mediante el uso de bromuro de bencilo. Se obtuvieron 7 mg del compuesto del título (13 % del valor teórico).

EM-CL (procedimiento 1): $R_t = 1,11$ min; EM (IEpos): $m/z = 484$ $[M+H]^+$.

RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6 , mezcla de rotámeros): δ [ppm] = 3,57 - 3,81 (m, 3H), 4,12 - 4,21 (m, 1H), 4,41 (s, 1H), 5,06 - 5,15 (m, 1H), 7,07 - 7,13 (m, 1H), 7,14 - 7,21 (m, 1H), 7,23 - 7,38 (m, 7H), 7,52 (dd, 1H), 7,55 - 7,66 (m, 2H), 7,57 - 7,63 (m, 1H), 8,60 - 8,64 (m, 1H), 8,96 - 9,00 (m, 1H).

10 Ejemplo 3

carbamato de metil-{4,6-diamino-2-[3-(2-fluorobencil)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-1-il]pirimidin-5-il}(2-fluorobencilo)



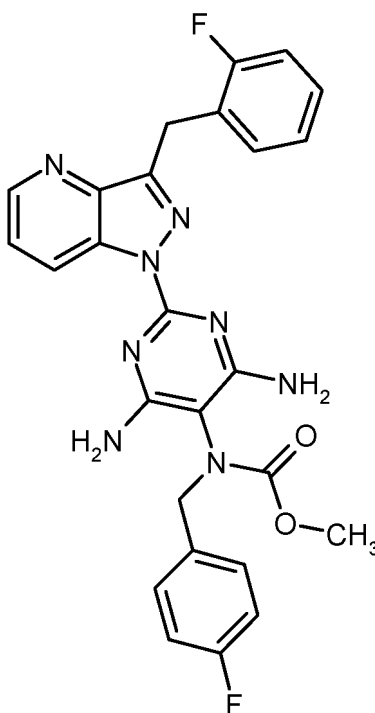
El compuesto se preparó en analogía al Ejemplo 1 a partir de 89 mg (0,22 mmol) del compuesto en el Ejemplo 2A. La purificación se realizó mediante RP-HPLC preparativa (gradiente de acetonitrilo: agua (+0,1 % de ácido fórmico)). Se obtuvieron 80 mg del compuesto del título (67 % del valor teórico).

EM-CL (procedimiento 1): $R_t = 1,01$ min; EM (IEpos): $m/z = 517$ $[M+H]^+$.

- 5 RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6 , mezcla de rotámeros): δ [ppm] = 3,57 - 3,79 (m, 3H), 4,40 (s, 2H), 4,65 - 4,73 (m, 2H), 6,34 (s. a., 4H), 7,03 - 7,21 (m, 4H), 7,22 - 7,36 (m, 3H), 7,44 - 7,50 (m, 1H), 7,51 - 7,59 (m, 1H), 8,56 - 8,62 (m, 1H), 9,09 - 9,16 (m, 1H).

Ejemplo 4

carbamato de metil-{4,6-diamino-2-[3-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-1-il]pirimidin-5-il}(4-fluorobencilo)



10

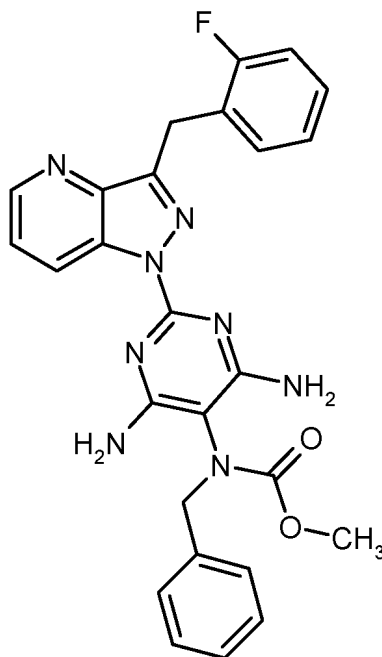
El compuesto se preparó en analogía del Ejemplo 1 a partir de 100 mg (0,245 mmol) del compuesto en el Ejemplo 2A y 31 μ l (0,25 mmol) de bromuro de 4-fluorobencilo. La purificación se realizó mediante RP-HPLC preparativa (gradiente de acetonitrilo: agua (+0,1 % de ácido fórmico)). Se obtuvieron 92 mg del compuesto del título (72 % del valor teórico).

- 15 EM-CL (procedimiento 1): $R_t = 1,03$ min; EM (IEpos): $m/z = 517$ $[M+H]^+$.

RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6 , mezcla de rotámeros): δ [ppm] = 3,60 (s, 2H), 3,75 (s, 1H), 4,36 - 4,42 (m, 2H), 4,54 - 4,62 (m, 2H), 6,34 (s. a., 4H), 7,00 - 7,12 (m, 3H), 7,14 - 7,21 (m, 1H), 7,22 - 7,36 (m, 2H), 7,36 - 7,44 (m, 2H), 7,44 - 7,50 (m, 1H), 8,55 - 8,61 (m, 1H), 9,07 - 9,14 (m, 1H).

Ejemplo 5

carbamato de metil-bencil{4,6-diamino-2-[3-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-1-il]pirimidin-5-ilo}



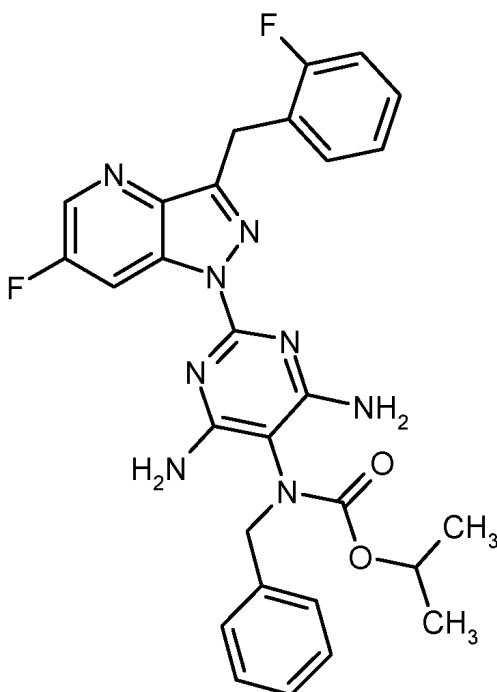
5 El compuesto se preparó en analogía al Ejemplo 1 a partir de 100 mg (0,245 mmol) del compuesto en el Ejemplo 2A y 29 μ l (0,25 mmol) de bromuro de bencilo. La purificación se realizó mediante RP-HPLC preparativa (gradiente de acetonitrilo: agua (+0,1 % de ácido fórmico)). Se obtuvieron 79 mg del compuesto del título (63 % del valor teórico).

EM-CL (procedimiento 1): $R_t = 1,01$ min; EM (IEpos): $m/z = 499$ $[M+H]^+$.

10 RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6 , mezcla de rotámeros): δ [ppm] = 3,60 (s, 2H), 3,76 (s, 1H), 4,39 (s, 2H), 4,55 - 4,63 (m, 2H), 6,30 (s. a., 3H), 7,05 - 7,12 (m, 1H), 7,24 (s. a., 8H), 7,43 - 7,50 (m, 1H), 8,55 - 8,60 (m, 1H), 9,07 - 9,14 (m, 1H).

Ejemplo 6

carbamato de isopropil-bencil{4,6-diamino-2-[6-fluoro-3-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-1-il]pirimidin-5-ilo}



El compuesto se preparó en analogía al Ejemplo 1 a partir de 108 mg (0,238 mmol) del compuesto en el Ejemplo 13A y 29 μ l (0,24 mmol) de bromuro de bencilo. La purificación se realizó mediante RP-HPLC preparativa (gradiente de acetonitrilo: agua (+0,1 % de ácido fórmico)). Se obtuvieron 67 mg del compuesto del título (52 % del valor teórico).

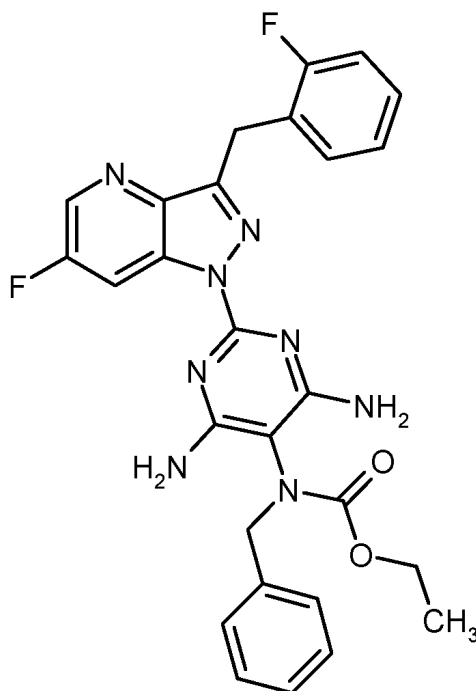
5 EM-CL (procedimiento 1): $R_t = 1,01$ min; EM (IEpos): $m/z = 545$ $[M+H]^+$.

RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6 , mezcla de rotámeros): δ [ppm] = 1,07 - 1,18 (m, 4H), 1,27 - 1,36 (m, 2H), 4,38 (s, 2H), 4,51 - 4,62 (m, 2H), 4,83 - 4,92 (m, 1H), 6,29 (s. a., 4H), 7,06 - 7,13 (m, 1H), 7,14 - 7,21 (m, 1H), 7,21 - 7,40 (m, 7H), 8,60 - 8,64 (m, 1H), 8,98 - 9,04 (m, 1H).

10

Ejemplo 7

carbamato de etil-bencil{4,6-diamino-2-[6-fluoro-3-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-1-il]pirimidin-5-ilo}



15

El compuesto se preparó en analogía al Ejemplo 1 a partir de 61 mg (0,14 mmol) del compuesto en el Ejemplo 14A y 17 μ l (0,14 mmol) de bromuro de bencilo. La purificación se realizó mediante RP-HPLC preparativa (gradiente de acetonitrilo: agua (+0,1 % de ácido fórmico)). Se obtuvieron 17 mg del compuesto del título (22 % del valor teórico).

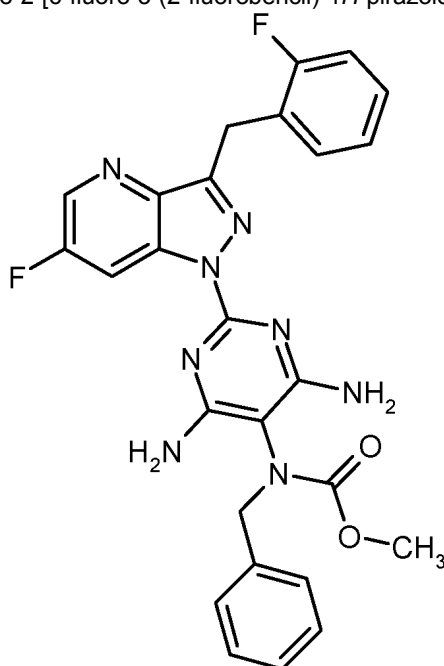
20 EM-CL (procedimiento 1): $R_t = 1,13$ min; EM (IEpos): $m/z = 531$ $[M+H]^+$.

RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6 , mezcla de rotámeros): δ [ppm] = 1,11 (t, 2H), 1,28 - 1,37 (m, 1H), 4,08 (c, 1,5H), 4,13 - 4,23 (m, 0,5H), 4,38 (s, 2H), 4,54 - 4,62 (m, 2H), 6,35 (s. a., 4H), 7,07 - 7,12 (m, 1H), 7,14 - 7,20 (m, 1H), 7,21 - 7,40 (m, 7H), 8,60 - 8,63 (m, 1H), 8,97 - 9,02 (m, 1H).

25

Ejemplo 8

carbamato de metil-bencil{4,6-diamino-2-[6-fluoro-3-(2-fluorobencil)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-1-*il*]pirimidin-5-ilo}



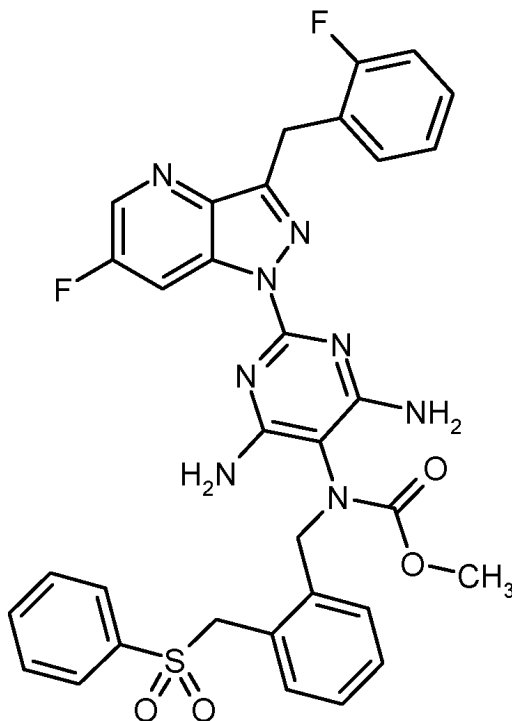
5 El compuesto se preparó en analogía al Ejemplo 1 a partir de 86 mg (0,13 mmol) del compuesto en el Ejemplo 9A y 16 μ l (0,13 mmol) de bromuro de bencilo. La purificación se realizó mediante RP-HPLC preparativa (gradiente de acetonitrilo: agua (+0,1 % de ácido fórmico)). Se obtuvieron 50 mg del compuesto del título (73 % del valor teórico).

EM-CL (procedimiento 1): $R_t = 1,09$ min; EM (IEpos): $m/z = 516$ $[M+H]^+$.

10 RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6 , mezcla de rotámeros): δ [ppm] = 3,60 (s, 2H), 3,76 (s, 1H), 4,37 (s, 2H), 4,55 - 4,63 (m, 2H), 6,39 (s. a., 4H), 7,06 - 7,13 (m, 1H), 7,14 - 7,20 (m, 1H), 7,21 - 7,40 (m, 7H), 8,59 - 8,64 (m, 1H), 8,95 - 9,02 (m, 1H).

Ejemplo 9

carbamato de metil-{4,6-diamino-2-[6-fluoro-3-(2-fluorobencil)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-1-il]pirimidin-5-il} {2-[(fenilsulfonil)metil]bencilo}

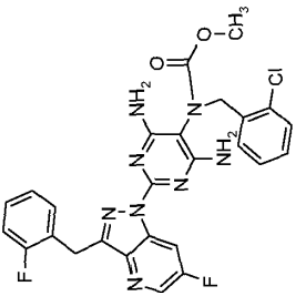
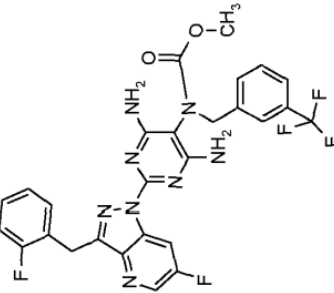
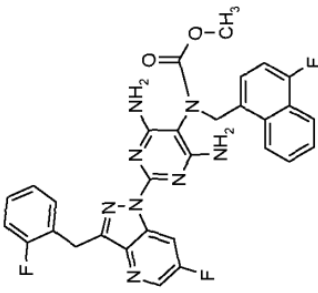


- 5 Se dispusieron 39 mg (0,12 mmol) de 1-(bromometil)-2-[(fenilsulfonil)metil]benceno en un pocillo de una placa de multitulación de 96 pocillos profundos y se mezcló con una solución de 426 mg (0,1 mmol) de carbamato de metil-{4,6-diamino-2-[6-fluoro-3-(2-fluorobencil)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-1-il]pirimidin-5-ilo} en 0,6 ml de DMF. A esta mezcla se añadieron 130 mg (0,4 mmol) de carbonato de cesio. La placa de multitulación se cubrió y se agitó a 60 °C durante una noche. Después se filtró y el filtrado se purificó directamente mediante EM-CL preparativa
- 10 (procedimiento 4 o 5). Las fracciones que contenían producto se concentraron al vacío mediante una secadora centrífuga. El residuo de las fracciones individuales se disolvió en respectivamente 0,6 ml de DMSO y se combinó. A continuación, en la secadora centrífuga se evaporó por completo el disolvente. Se obtuvieron 17,3 mg (26 % del valor teórico) del producto del título.

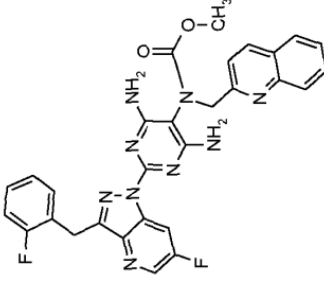
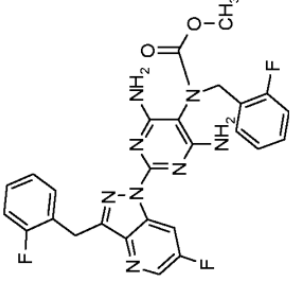
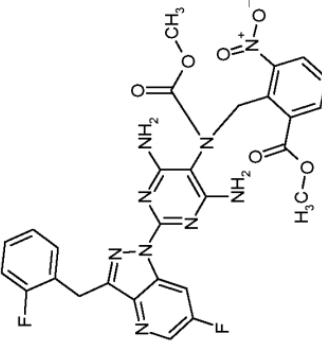
EM-CL (procedimiento 3): $R_t = 1,21$ min; EM (IENpos): $m/z = 671$ (M+H)⁺.

- 15 En analogía al Ejemplo 9 se prepararon los siguientes compuestos en la Tabla 1.

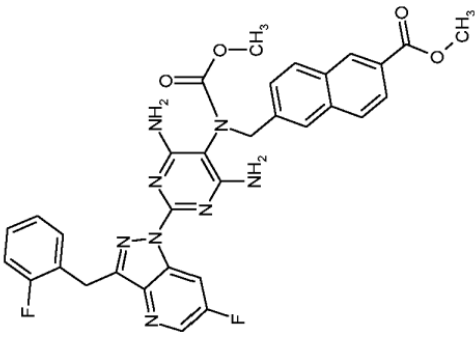
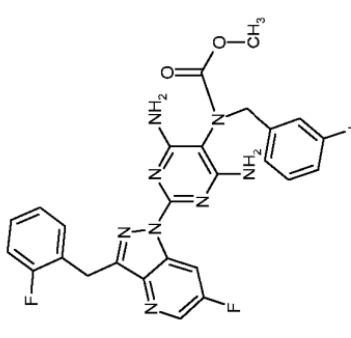
Tabla 1

Ej. N°	Estructura	Nombre IUPAC	Rendimiento	Datos analíticos
10		<p>carbamato de metil-(2-clorobencil){4,6-diamino-2-[6-fluoro-3-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-1-il]pirimidin-5-il}o}</p>	<p>17 mg, 30 % del valor teórico</p>	<p>EM/CL (procedimiento 3): $R_t = 1,20$ min EM (IENpos): $m/z = 551$ (M+H)⁺</p>
11		<p>carbamato de metil-{4,6-diamino-2-[6-fluoro-3-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-1-il]pirimidin-5-il}[3-(trifluorometil)bencil}o}</p>	<p>17,4 mg 30 % del valor teórico</p>	<p>EM/CL (procedimiento 3): $R_t = 1,22$ min EM (IENpos): $m/z = 585$ (M+H)⁺</p>
12		<p>carbamato de metil-{4,6-diamino-2-[6-fluoro-3-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-1-il]pirimidin-5-il} [(4-fluoro-1-naftil)metil}o}</p>	<p>20 mg 34 % del valor teórico</p>	<p>EM/CL (procedimiento 3): $R_t = 1,24$ min EM (IENpos): $m/z = 585$ (M+H)⁺</p>


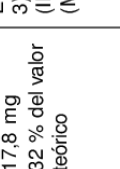
(continuación)

Ej. N°	Estructura	Nombre IUPAC	Rendimiento	Datos analíticos
13		<p>carbamato de metil-{{4,6-diamino-2-[6-fluoro-3-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-1-il]pirimidin-5-il}} (quinolin-2-ilmetilo)</p>	<p>5,2 mg 8 % del valor teórico</p>	<p>EM/CL (procedimiento 3): $R_t = 1,21$ min EM (IENpos): $m/z = 568$ (M+H)⁺ pureza: 90 %</p>
14		<p>carbamato de metil-{{4,6-diamino-2-[6-fluoro-3-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-1-il]pirimidin-5-il}}(2-fluorobencilo)</p>	<p>18,9 mg 32 % del valor teórico</p>	<p>EM/CL (procedimiento 3): $R_t = 1,17$ min EM (IENpos): $m/z = 535$ (M+H)⁺ pureza: 91 %</p>
15		<p>3-nitrobenzoato de metil-2-{{[4,6-diamino-2-[6-fluoro-3-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-1-il]pirimidin-5-il}}(metoxicarbonil)amino]metilo}</p>	<p>15,9 mg 24 % del valor teórico</p>	<p>EM/CL (procedimiento 3): $R_t = 1,18$ min EM (IENpos): $m/z = 620$ (M+H)⁺ pureza: 92 %</p>

(continuación)

Ej. N°	Estructura	Nombre IUPAC	Rendimiento	Datos analíticos
16		<p>2-naftoato de metil-6-[[{4,6-diamino-2-[6-fluoro-3-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-1-il]pirimidin-5-il}(metoxicarbonil)amino]metilo]</p>	<p>5,6 mg 9 % del valor teórico</p>	<p>EM/CL (procedimiento 3): $R_t = 1,238$ min EM (IENpos): $m/z = 625$ (M+H)⁺</p>
17		<p>carbamato de metil-{{4,6-diamino-2-[6-fluoro-3-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-1-il]pirimidin-5-il}(3-yodobencilo)}</p>	<p>19,5 mg 30 % del valor teórico</p>	<p>EM/CL (procedimiento 3): $R_t = 1,22$ min EM (IENpos): $m/z = 643$ (M+H)⁺</p>

(continuación)

Ej. Nº	Estructura	Nombre IUPAC	Rendimiento	Datos analíticos
18		<p>carbamato de metil-[(6-cloropiridin-3-il)metil {4,6-diamino-2-[6-fluoro-3-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-1-il]pirimidin-5-ilo}</p>	<p>17,8 mg 32 % del valor teórico</p>	<p>EM/CL (procedimiento 3): R_t = 1,14 min EM (IENpos): m/z = 552 (M+H)⁺</p>
19		<p>carbamato de metil-{4,6-diamino-2-[6-fluoro-3-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-1-il]pirimidin-5-il} (2,4-difluorobencilo)</p>	<p>18,6 mg 32 % del valor teórico</p>	<p>EM/CL (procedimiento 3): R_t = 1,19 min EM (IENpos): m/z = 553 (M+H)⁺</p>

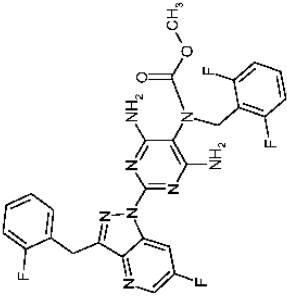
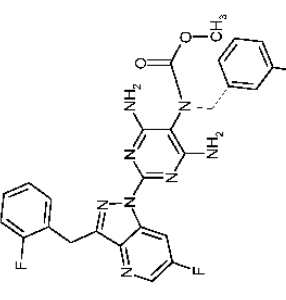
(continuación)

Ej. Nº	Estructura	Nombre IUPAC	Rendimiento	Datos analíticos
20		carbamato de metil-(4,6-diamino-2-[6-fluoro-3-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-1-il]pirimidin-5-il) [4-(trifluorometoxi)bencilo]	24,3 mg 40 % del valor teórico	EM/CL (procedimiento 3): R _t = 1,23 min EM (IENpos): m/z = 601 (M+H) ⁺
21		carbamato de metil-(4-clorobencil) (4,6-diamino-2-[6-fluoro-3-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-1-il]pirimidin-5-il)	18,3 mg 28 % del valor teórico	EM/CL (procedimiento 3): R _t = 1,21 min EM (IENpos): m/z = 551 (M+H) ⁺ pureza: 84 %

(continuación)

Ej. Nº	Estructura	Nombre IUPAC	Rendimiento	Datos analíticos
22		<p>carbamato de metil-(4,6-diamino-2-[6-fluoro-3-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-1-il]pirimidin-5-il)(2-metoxi-5-nitrobencilo)</p>	<p>15,4 mg 25 % del valor teórico</p>	<p>EM/CL (procedimiento 3): R_t = 1,18 min EM (IENpos): m/z = 592 (M+H)⁺</p>
23		<p>carbamato de metil-(4,6-diamino-2-[6-fluoro-3-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-1-il]pirimidin-5-il)(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilmetilo)</p>	<p>20,9 mg 34 % del valor teórico</p>	<p>EM/CL (procedimiento 3): R_t = 1,25 min EM (IENpos): m/z = 571 (M+H)⁺ pureza: 84 %</p>

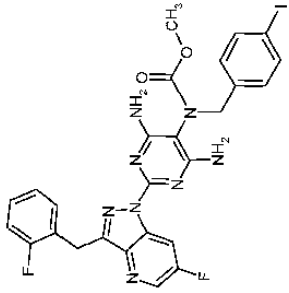
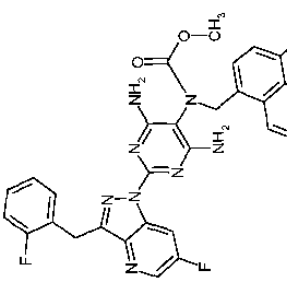
(continuación)

Ej. Nº	Estructura	Nombre IUPAC	Rendimiento	Datos analíticos
24		<p>carbamato de metil {4,6-diamino-2-[[6-fluoro-3-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-1-il]pirimidin-5-il]}(2,6-difluorobencilo)</p>	<p>8 mg 14 % del valor teórico</p>	<p>EM/CL (procedimiento 3): $R_t = 1,18$ min EM (IENpos): $m/z = 553$ (M+H)⁺</p>
25		<p>carbamato de metil-{4,6-diamino-2-[[6-fluoro-3-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-1-il]pirimidin-5-il]}(3-nitrobencilo)</p>	<p>18,5 mg 31 % del valor teórico</p>	<p>EM/CL (procedimiento 3): $R_t = 1,18$ min EM (IENpos): $m/z = 562$ (M+H)⁺ pureza: 94 %</p>

(continuación)

Ej. Nº	Estructura	Nombre IUPAC	Rendimiento	Datos analíticos
26		<p>carbamato de metil-(4,6-diamino-2-[6-fluoro-3-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-1-il]pirimidin-5-il)(2-fluoro-3-metilbencilo)</p>	<p>18,9 mg 35 % del valor teórico</p>	<p>EM/CL (procedimiento 3): R_t = 1,21 min EM (IENpos): m/z = 551 (M+H)⁺</p>
27		<p>carbamato de metil-(4,6-diamino-2-[6-fluoro-3-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-1-il]pirimidin-5-il)(3-(2-fluorofenoxi)bencilo)</p>	<p>22,7 mg 35 % del valor teórico</p>	<p>EM/CL (procedimiento 3): R_t = 1,25 min EM (IENpos): m/z = 627 (M+H)⁺</p>

(continuación)

Ej. N°	Estructura	Nombre IUPAC	Rendimiento	Datos analíticos
28		<p>carbamato de metil-[(4,6-diamino-2-[6-fluoro-3-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-1-il]pirimidin-5-il)](4-yodobencilo)</p>	<p>22 mg 34 % del valor teórico</p>	<p>EM/CL (procedimiento 3): R_t = 1,23 min EM (IENpos): m/z = 643 (M+H)⁺</p>
29		<p>carbamato de metil-[(4-bromo-1-naftil)metil][4,6-diamino-2-[6-fluoro-3-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-1-il]pirimidin-5-ilo]</p>	<p>15,4 mg 24 % del valor teórico</p>	<p>EM/CL (procedimiento 3): R_t = 1,27 min EM (IENpos): m/z = 645 (M+H)⁺</p>

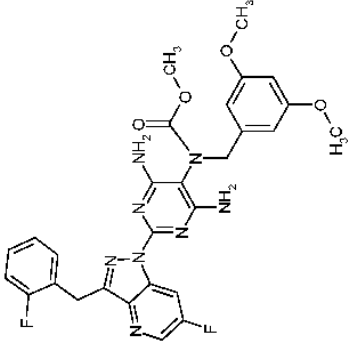
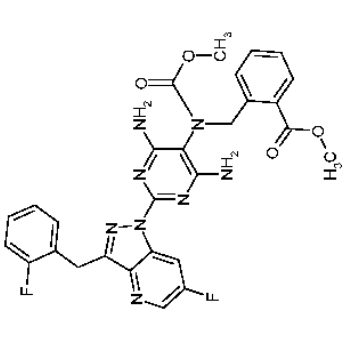
(continuación)

Ej. N°	Estructura	Nombre IUPAC	Rendimiento	Datos analíticos
30		carbamato de metil-(2-cloro-6-(4-fluorobencil) (4,6-diamino-2-[6-fluoro-3-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-1-il]pirimidin-5-ilo}	15 mg 25 % del valor teórico	EM/CL (procedimiento 3): $R_t = 1,19$ min EM (IENpos): $m/z = 569$ ($M+H$) ⁺ pureza: 93 %
31		carbamato de metil-(4,6-diamino-2-[6-fluoro-3-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-1-il]pirimidin-5-ilo}(2-nitrobenzilo)	13,8 mg 22 % del valor teórico	EM/CL (procedimiento 3): $R_t = 1,17$ min EM (IENpos): $m/z = 562$ ($M+H$) ⁺ pureza: 91 %

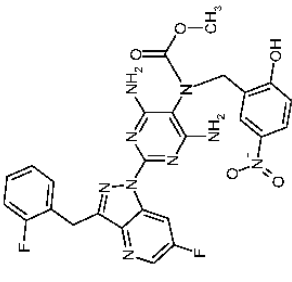
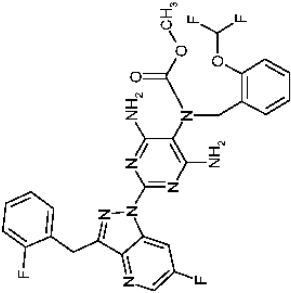
(continuación)

Ej. N°	Estructura	Nombre IUPAC	Rendimiento	Datos analíticos
32		carbamato de metil-(4,6-diamino-2-[6-fluoro-3-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-1-il]pirimidin-5-il)[2-(trifluorometil)bencilo]	16,6 mg 27 % del valor teórico	EM/CL (procedimiento 3): Rt = 1,21 min EM (IENpos): m/z = 585 (M+H) ⁺
33		benzoato de metil-3-{1-[(4,6-diamino-2-[6-fluoro-3-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-1-il]pirimidin-5-il)](metoxicarbonil)amino]etilo}	14 mg 20 % del valor teórico	EM/CL (procedimiento 3): Rt = 1,20 min EM (IENpos): m/z = 589 (M+H) ⁺ pureza: 86 %

(continuación)

Ej. Nº	Estructura	Nombre IUPAC	Rendimiento	Datos analíticos
34		<p>carbamato de metil-{4,6-diamino-2-[6-fluoro-3-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-1-il]pirimidin-5-il}(3,5-dimetoxibencilo)</p>	<p>16,6 mg 27 % del valor teórico</p>	<p>EM/CL (procedimiento 3): $R_t = 1,18$ min EM (IENpos): $m/z = 577$ (M+H)⁺</p>
35		<p>benzoato de metil-2-[[[4,6-diamino-2-[6-fluoro-3-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-1-il]pirimidin-5-il](metoxicarbonil)amino]metilo]</p>	<p>18,1 mg 32 % del valor teórico</p>	<p>EM/CL (procedimiento 3): $R_t = 1,71$ min EM (IENpos): $m/z = 575$ (M+H)⁺</p>

(continuación)

Ej. Nº	Estructura	Nombre IUPAC	Rendimiento	Datos analíticos
36		<p>carbamato de metil-(4,6-diamino-2-[6-fluoro-3-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-1-il]pirimidin-5-il)(2-hidroxi-5-nitro-bencilo)</p>	<p>4,6 mg 8 % del valor teórico</p>	<p>EM/CL (procedimiento 3): $R_t = 1,13$ min EM (IENpos): $m/z = 578$ (M+H)⁺</p>
37		<p>carbamato de metil-(4,6-diamino-2-[6-fluoro-3-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-1-il]pirimidin-5-il)](2-(difluorometoxi)bencilo)</p>	<p>11,5 mg 15 % del valor teórico</p>	<p>EM/CL (procedimiento 3): $R_t = 1,19$ min EM (IENpos): $m/z = 583$ (M+H)⁺ pureza: 75 %</p>

(continuación)

Ej. Nº	Estructura	Nombre IUPAC	Rendimiento	Datos analíticos
38		<p>carbamato de metil-[3,5-bis(trifluorometil)benzil]{4,6-diamino-2-[6-fluoro-3-(2-fluorobenzil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il]pirimidin-5-ilo}</p>	<p>20,7 mg 30 % del valor teórico</p>	<p>EM/CL (procedimiento 3): $R_t = 1,26$ min EM (IENpos): $m/z = 653$ (M+H)⁺ pureza: 94 %</p>
39		<p>carbamato de metil-[4,6-diamino-2-[6-fluoro-3-(2-fluorobenzil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-1-yl]pirimidin-5-il](2,4-diclorobencilo)</p>	<p>20,2 mg 29 % del valor teórico</p>	<p>EM/CL (procedimiento 3): $R_t = 1,23$ min EM (IENpos): $m/z = 585$ (M+H)⁺ pureza: 83 %</p>

(continuación)

Ej. N°	Estructura	Nombre IUPAC	Rendimiento	Datos analíticos
40		<p>carbamato de metil-(4-ciano-2-fluorobencil){4,6-diamino-2-[6-fluoro-3-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-1-il]pirimidin-5-ilo}</p>	<p>16 mg 28 % del valor teórico</p>	<p>EM/CL (procedimiento 3): R_t = 1,61 min EM (IENpos): m/z = 560 (M+H)⁺</p>
41		<p>3-metoxibenzoato de metil-4-[[{4,6-diamino-2-[6-fluoro-3-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-1-il]pirimidin-5-il]}(metoxicarbonil)amino]metilo}</p>	<p>4,9 mg 8 % del valor teórico</p>	<p>EM/CL (procedimiento 3): R_t = 1,19 min EM (IENpos): m/z = 605 (M+H)⁺</p>

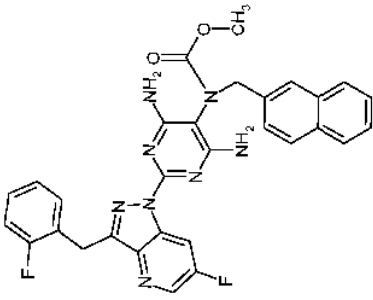
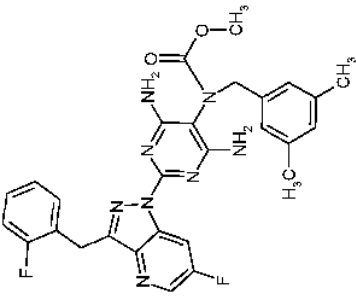
(continuación)

Ej. Nº	Estructura	Nombre IUPAC	Rendimiento	Datos analíticos
42		<p>ácido (4-(((4,6-diamino-2-[6-fluoro-3-(2-fluorobenzyl)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-1-il]pirimidin-5-il) (metoxicarbonil)amino) metil)fenil)acético</p>	<p>0,7 mg 1 % del valor teórico</p>	<p>EM/CL (procedimiento 3): Rt = 1,09 min EM (IENpos): m/z = 575 (M+H)⁺</p>
43		<p>carbamato de metil-(3-bromobencil){4,6-diamino-2-[6-fluoro-3-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-1-il]pirimidin-5-ilo}</p>	<p>21,1 mg 35 % del valor teórico</p>	<p>EM/CL (procedimiento 3): Rt = 1,22 min EM (IENpos): m/z = 595 (M+H)⁺; pureza: 84 %</p>

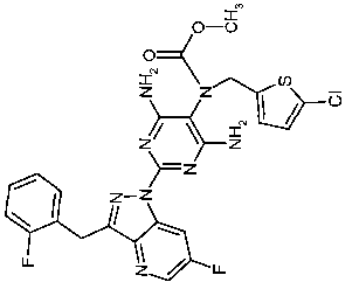
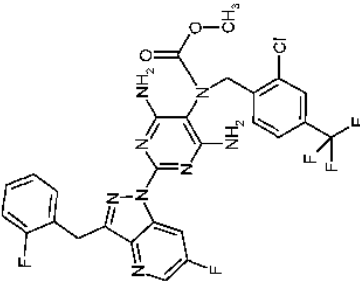
(continuación)

Ej. N°	Estructura	Nombre IUPAC	Rendimiento	Datos analíticos
44		<p>carbamato de metil-(4,6-diamino-2-[6-fluoro-3-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-1-il]pirimidin-5-il)(4-fluorobencilo)</p>	<p>19 mg 32 % del valor teórico</p>	<p>EM/CL (procedimiento 3): $R_t = 1,18$ min EM (IENpos): $m/z = 535$ (M+H)⁺ pureza: 90 %</p>
45		<p>carbamato de metil-(4,6-diamino-2-[6-fluoro-3-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-1-il]pirimidin-5-il)(3-fluorobencilo)</p>	<p>19,9 mg 36 % del valor teórico</p>	<p>EM/CL (procedimiento 3): $R_t = 1,18$ min EM (IENpos): $m/z = 535$ (M+H)⁺</p>

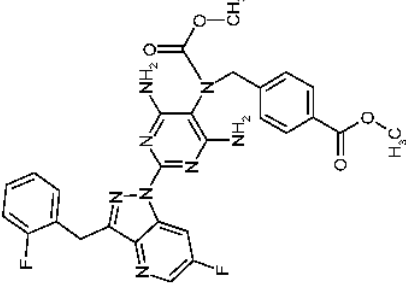
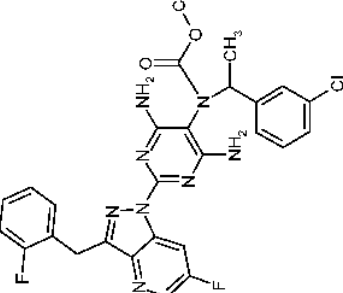
(continuación)

Ej. Nº	Estructura	Nombre IUPAC	Rendimiento	Datos analíticos
46		<p>carbamato de metil-{4,6-diamino-2-[6-fluoro-3-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-1-il]pirimidin-5-il}(2-natilmetil)</p>	<p>6,5 mg 11 % del valor teórico</p>	<p>EM/CL (procedimiento 3): R_t = 1,22 min EM (IENpos): m/z = 567 (M+H)⁺</p>
47		<p>carbamato de metil-{4,6-diamino-2-[6-fluoro-3-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-1-il]pirimidin-5-il}(3,5-dimetilbencil)</p>	<p>25,8 mg 47 % del valor teórico</p>	<p>EM/CL (procedimiento 3): R_t = 1,23 min EM (IENpos): m/z = 545 (M+H)⁺</p>

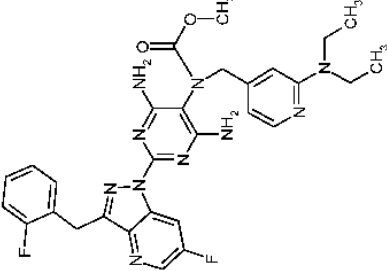
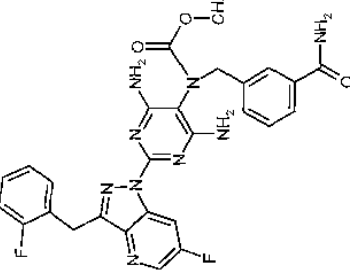
(continuación)

Ej. N°	Estructura	Nombre IUPAC	Rendimiento	Datos analíticos
48		<p>carbamato de metil-[(5-clorotiofen-2-il)metil][4,6-diamino-2-[6-fluoro-3-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-1-il]pirimidin-5-ilo]</p>	<p>17,4 mg 31 % del valor teórico</p>	<p>EM/CL (procedimiento 3): $R_t = 1,21$ min EM (IENpos): $m/z = 557$ (M+H)⁺</p>
49		<p>carbamato de metil-[2-cloro-4-(trifluorometil)bencil][4,6-diamino-2-[6-fluoro-3-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-1-il]pirimidin-5-ilo]</p>	<p>20,3 mg 32 % del valor teórico</p>	<p>EM/CL (procedimiento 3): $R_t = 1,24$ min EM (IENpos): $m/z = 619$ (M+H)⁺</p>

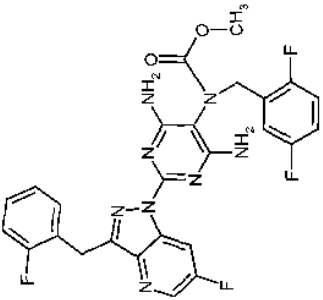
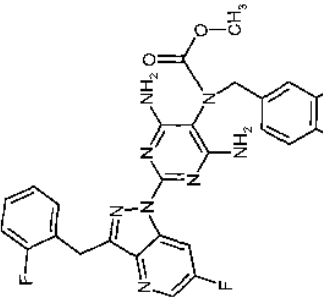
(continuación)

Ej. Nº	Estructura	Nombre IUPAC	Rendimiento	Datos analíticos
50		<p>benzoato de metil-4-[[[4,6-diamino-2-[6-fluoro-3-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-1-il]pirimidin-5-il](metoxicarbonil)amino]metilo]</p>	<p>21,4 mg 34 % del valor teórico</p>	<p>EM/CL (procedimiento 3): $R_t = 1,16$ min EM (IENpos): $m/z = 575$ (M+H)⁺ pureza: 91 %</p>
51		<p>carbamato de metil-[1-(3-clorofenil)etil][4,6-diamino-2-[6-fluoro-3-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-1-il]pirimidin-5-il]</p>	<p>16,5 mg 28 % del valor teórico</p>	<p>EM/CL (procedimiento 3): $R_t = 1,24$ min EM (IENpos): $m/z = 565$ (M+H)⁺</p>

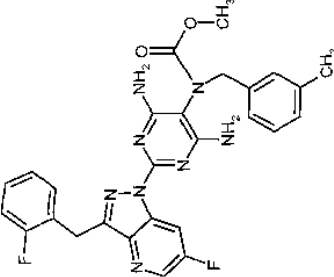
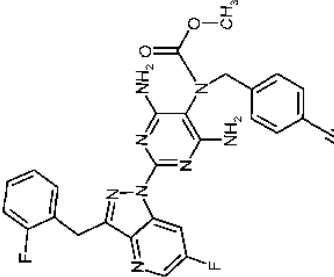
(continuación)

Ej. Nº	Estructura	Nombre IUPAC	Rendimiento	Datos analíticos
52		carbamato de metil-(4,6-diamino-2-[6-fluoro-3-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-1-il]pirimidin-5-il){[6-(diethylamino)piridin-3-il]metilo}	3,1 mg 5 % del valor teórico	EM/CL (procedimiento 3): R _t = 0,88 min EM (IENpos): m/z = 589 (M+H) ⁺
53		carbamato de metil-(3-carbamoilbencil){4,6-diamino-2-[6-fluoro-3-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-1-il]pirimidin-5-ilo}	7,9 mg 14 % del valor teórico	EM/CL (procedimiento 3): R _t = 1,06 min EM (IENpos): m/z = 560 (M+H) ⁺

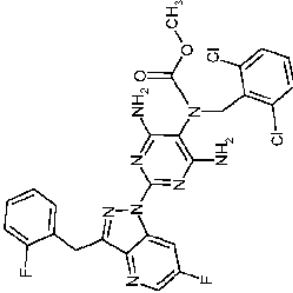
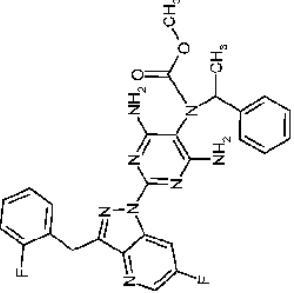
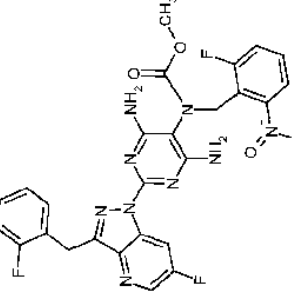
(continuación)

Ej. Nº	Estructura	Nombre IUPAC	Rendimiento	Datos analíticos
54		carbamato de metil-(4,6-diamino-2-[6-fluoro-3-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-1-il]pirimidin-5-il)(2,5-difluorobencilo)	16,3 mg 29 % del valor teórico	EM/CL (procedimiento 3): $R_t = 1,19$ min EM (IENpos): $m/z = 553$ (M+H) ⁺
55		carbamato de metil-(4,6-diamino-2-[6-fluoro-3-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-1-il]pirimidin-5-il)3,4-dimetilbencilo)	14,1 mg 22 % del valor teórico	EM/CL (procedimiento 3): $R_t = 1,22$ min EM (IENpos): $m/z = 545$ (M+H) ⁺ pureza: 87 %

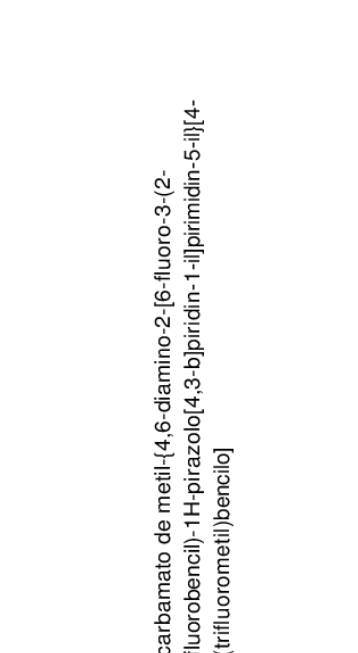
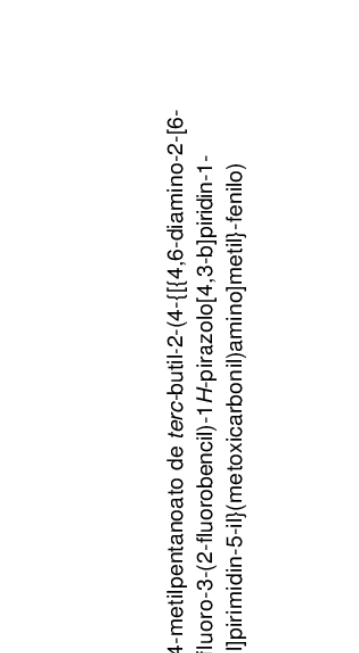
(continuación)

Ej. N°	Estructura	Nombre IUPAC	Rendimiento	Datos analíticos
56		<p>carbamato de metil-{4,6-diamino-2-[6-fluoro-3-(2-fluorobenzil)-1H-pirazol[4,3-b]piridin-1-il]pirimidin-5-il}(3-metilbencilo)</p>	<p>19 mg 36 % del valor teórico</p>	<p>EM/CL (procedimiento 3): R_t = 1,20 min EM (IENpos): m/z = 531 (M+H)⁺</p>
57		<p>carbamato de metil-(4-cianobencil) {4,6-diamino-2-[6-fluoro-3-(2-fluorobenzil)-1H-pirazol[4,3-b]piridin-1-il]pirimidin-5-il}</p>	<p>21,2 mg 39 % del valor teórico</p>	<p>EM/CL (procedimiento 3): R_t = 1,16 min EM (IENpos): m/z = 542 (M+H)⁺</p>


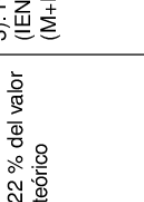
(continuación)

Ej. N°	Estructura	Nombre IUPAC	Rendimiento	Datos analíticos
58		<p>carbamato de metil-{4,6-diamino-2-[6-fluoro-3-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-1-il]pirimidin-5-il}(2,6-diclorobencilo)</p>	<p>9,2 mg 16 % del valor teórico</p>	<p>EM/CL (procedimiento 3): $R_t = 1,21$ min EM (IENpos): $m/z = 585$ (M+H)⁺</p>
59		<p>carbamato de metil-{4,6-diamino-2-[6-fluoro-3-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-1-il]pirimidin-5-il}(1-feniletilo)</p>	<p>9 mg 17 % del valor teórico</p>	<p>EM/CL (procedimiento 3): $R_t = 1,20$ min EM (IENpos): $m/z = 531$ (M+H)⁺</p>
60		<p>carbamato de metil-{4,6-diamino-2-[6-fluoro-3-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-1-il]pirimidin-5-il}(2-fluoro-6-nitrobencilo)</p>	<p>20,8 mg 33 % del valor teórico</p>	<p>EM/CL (procedimiento 3): $R_t = 1,18$ min EM (IENpos): $m/z = 580$ (M+H)⁺ pureza: 92 %</p>

(continuación)

Ej. Nº	Estructura	Nombre IUPAC	Rendimiento	Datos analíticos
61		<p>carbamato de metil-(4,6-diamino-2-[6-fluoro-3-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-1-il]pirimidin-5-il][4-(trifluorometil)bencilo]</p>	<p>19,6 mg 34 % del valor teórico</p>	<p>EM/CL (procedimiento 3): $R_t = 1,23$ min EM (IENpos): $m/z = 585$ (M+H)⁺</p>
62		<p>4-metilpentanoato de <i>tert</i>-butil-2-(4-[[[4,6-diamino-2-[6-fluoro-3-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-1-il]pirimidin-5-il]]-fenilo])pirimidin-5-il)(metoxicarbonil)amino]metil]-fenilo)</p>	<p>15,2 mg 20 % del valor teórico</p>	<p>EM/CL (procedimiento 3): $R_t = 1,32$ min EM (IENpos): $m/z = 687$ (M+H)⁺ pureza: 89 %</p>

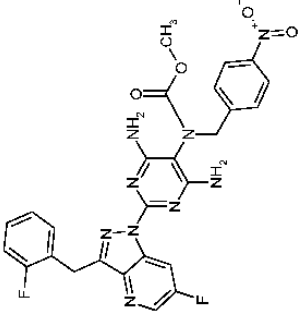
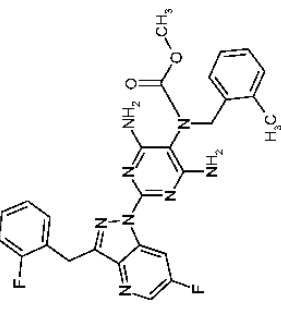
(continuación)

Ej. Nº	Estructura	Nombre IUPAC	Rendimiento	Datos analíticos
63		5-fluorobenzoato de metil-2-[[[4,6-diamino-2-[6-fluoro-3-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-1-il]pirimidin-5-il]metoxicarbonil]amino]metilo]	14,5 mg 22 % del valor teórico	EM/CL (procedimiento 3): $R_t = 1,18$ min EM (IENpos): $m/z = 593$ ($M+H$) ⁺ pureza: 90 %
64		carbamato de metil-{4,6-diamino-2-[6-fluoro-3-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-1-il]pirimidin-5-il}(piridin-2-ilmetilo)	5,69 mg 9 % del valor teórico	EM/CL (procedimiento 3): $R_t = 1,11$ min EM (IENpos): $m/z = 518$ ($M+H$) ⁺ pureza: 80 %

(continuación)

Ej. N°	Estructura	Nombre IUPAC	Rendimiento	Datos analíticos
65		<p>carbamato de metil-(4,6-diamino-2-[6-fluoro-3-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-1-il]pirimidin-5-il][2-metil-3-(trifluoro-metil)bencilo]</p>	<p>20,3 mg 34 % del valor teórico</p>	<p>EM/CL (procedimiento 3): R_t = 1,24 min EM (IENpos): m/z = 599 (M+H)⁺</p>
66		<p>carbamato de metil-([2-(ciclopropil-carbamoi)piridin-4-il]metil){4,6-diamino-2-[6-fluoro-3-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-1-il]pirimidin-5-ilo}</p>	<p>17 mg 28 % del valor teórico</p>	<p>EM/CL (procedimiento 3): R_t = 1,12 min EM (IENpos): m/z = 601 (M+H)⁺</p>

(continuación)

Ej. N ^o	Estructura	Nombre IUPAC	Rendimiento	Datos analíticos
67		carbamato de metil-(4,6-diamino-2-[6-fluoro-3-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-1-il]pirimidin-5-il][4-nitrobencilo]	12 mg 21 % del valor teórico	EM/CL (procedimiento 3): R _t = 1,18 min EM (ENPpos): m/z = 562 (M+H) ⁺
68		carbamato de metil-(4,6-diamino-2-[6-fluoro-3-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-1-il]pirimidin-5-il](2-metilbencilo)	15,7 mg 27 % del valor teórico	EM/CL (procedimiento 3): R _t = 1,20 min EM (ENPpos): m/z = 531 (M+H) ⁺ pureza: 92 %

(continuación)

Ej. Nº	Estructura	Nombre IUPAC	Rendimiento	Datos analíticos
69		carbamato de metil-[[4,6-diamino-2-[6-fluoro-3-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-1-il]pirimidin-5-il](1-nafilmetil)	20,1 mg 351 % del valor teórico	EM/CL (procedimiento 3): R _t = 1,23 min EM (IENpos): m/z = 567 (M+H) ⁺
70		acetato de metil-[[4,6-diamino-2-[6-fluoro-3-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-1-il]pirimidin-5-il](4-metoxifenilo)	8,8 mg 15 % del valor teórico	EM/CL (procedimiento 3): R _t = 1,19 min EM (IENpos): m/z = 605 (M+H) ⁺

(continuación)

Ej. Nº	Estructura	Nombre IUPAC	Rendimiento	Datos analíticos
71		<p>carbamato de metil-(4,6-diamino-2-[6-fluor-3-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-1-il]pirimidin-5-il)[2-(trifluorometoxi)bencilo]</p>	<p>12,5 mg 21 % del valor teórico</p>	<p>EM/CL (procedimiento 3): $R_t = 1,22$ min EM (IENpos): $m/z = 601$ (M+H)⁺</p>
72		<p>carbamato de metil-(4,6-diamino-2-[6-fluoro-3-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-1-il]pirimidin-5-il)(3-metoxibencilo)</p>	<p>19,7 mg 35 % del valor teórico</p>	<p>EM/CL (procedimiento 3): $R_t = 1,18$ min EM (IENpos): $m/z = 547$ (M+H)⁺</p>

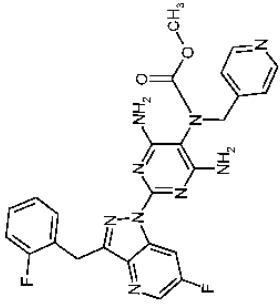
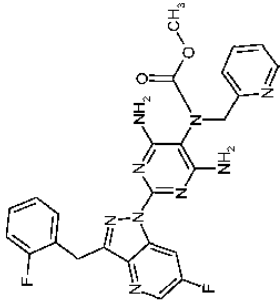
(continuación)

Ej. N°	Estructura	Nombre IUPAC	Rendimiento	Datos analíticos
73		<p>carbamato de metil-(4,6-diamino-2-[6-fluoro-3-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-1-il]pirimidin-5-il)(4-metilbencilo)</p>	<p>18,8 mg 33 % del valor teórico</p>	<p>EM/CL (procedimiento 3): $R_t = 1,20$ min EM (IENpos): $m/z = 531$ (M+H)⁺</p>
74		<p>carbamato de metil-(4-bromobencil) (4,6-diamino-2-[6-fluoro-3-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-1-il]pirimidin-5-il)</p>	<p>23,3 mg 38 % del valor teórico</p>	<p>EM/CL (procedimiento 3): $R_t = 1,22$ min EM (IENpos): $m/z = 595$ (M+H)⁺</p>
75		<p>carbamato de metil-(2-bromobencil) (4,6-diamino-2-[6-fluoro-3-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-1-il]pirimidin-5-il)</p>	<p>18,5 mg 31 % del valor teórico</p>	<p>EM/CL (procedimiento 3): $R_t = 1,20$ min EM (IENpos): $m/z = 595$ (M+H)⁺</p>

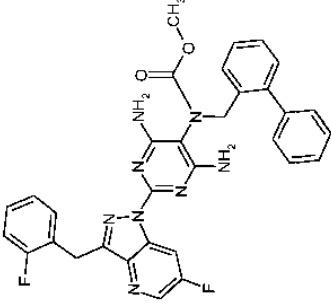
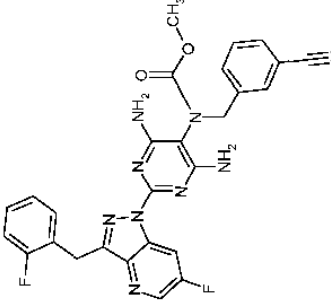
(continuación)

Ej. Nº	Estructura	Nombre IUPAC	Rendimiento	Datos analíticos
76		benzoato de <i>tert</i> -butil-3-cloro-4-[[{4,6-diamino-2-[6-fluoro-3-(2-fluorobencil)-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3-b]piridin-1-il]pirimidin-5-il]}(metoxicarbonil)amino]metilo]	9,9 mg 15 % del valor teórico	EM/CL (procedimiento 3): $R_t = 1,28$ min EM (IENpos): $m/z = 651$ (M+H) ⁺
77		carbamato de metil-{4,6-diamino-2-[6-fluoro-3-(2-fluorobencil)-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3-b]piridin-1-il]pirimidin-5-il}[1-(piridin-2-il)etilo]	6,4 mg 12 % del valor teórico	EM/CL (procedimiento 3): $R_t = 1,17$ min EM (IENpos): $m/z = 532$ (M+H) ⁺

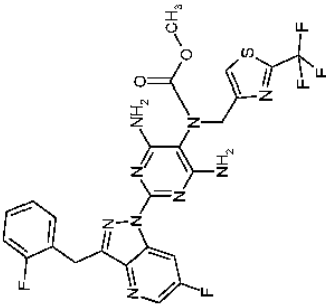
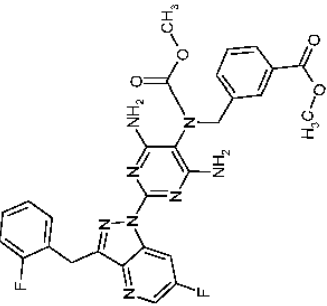
(continuación)

Ej. N°	Estructura	Nombre IUPAC	Rendimiento	Datos analíticos
78		<p>carbamato de metil-{4,6-diamino-2-[6-fluoro-3-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-1-il]pirimidin-5-il}(piridin-4-ilmetilo)</p>	<p>4,2 mg 6 % del valor teórico</p>	<p>EM/CL (procedimiento 3): $R_t = 0,93$ min EM (IENpos): $m/z = 518$ $(M+H)^+$ pureza: 76 %</p>
79		<p>carbamato de metil-{4,6-diamino-2-[6-fluoro-3-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-1-il]pirimidin-5-il}[(6-metilpiridin-2-il)metilo]</p>	<p>14,3 mg 23 % del valor teórico</p>	<p>EM/CL (procedimiento 3): $R_t = 1,11$ min EM (IENpos): $m/z = 532$ $(M+H)^+$ pureza: 87 %</p>

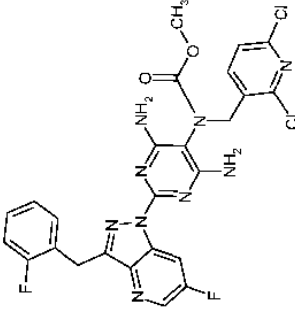
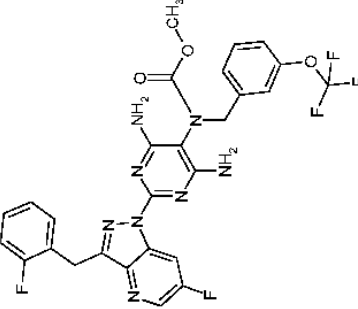
(continuación)

Ej. N°	Estructura	Nombre IUPAC	Rendimiento	Datos analíticos
80		carbamato de metil-(bifenil-2-ilmetil){4,6-diamino-2-[6-fluoro-3-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-1-il]pirimidin-5-ilo}	21,4 mg 27 % del valor teórico	EM/CL (procedimiento 3): $R_t = 1,21$ min EM (IENpos): $m/z = 585$ $(M+H)^+$ pureza: 76 %
81		carbamato de metil-(3-cianobencil){4,6-diamino-2-[6-fluoro-3-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-1-il]pirimidin-5-ilo}	23,7 mg 44 % del valor teórico	EM/CL (procedimiento 3): $R_t = 1,16$ min EM (IENpos): $m/z = 542$ $(M+H)^+$

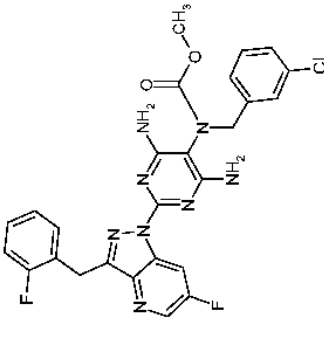
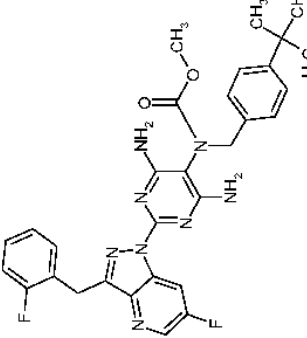
(continuación)

Ej. N°	Estructura	Nombre IUPAC	Rendimiento	Datos analíticos
82		<p>carbamato de metil-{4,6-diamino-2-[6-fluoro-3-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-1-il]pirimidin-5-il}{4-[2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-4-il]bencilo}</p>	<p>10 mg 12 % del valor teórico</p>	<p>EM/CL (procedimiento 3): R_t = 1,27 min EM (IENpos): m/z = 668 (M+H)⁺ pureza: 81 %</p>
83		<p>benzoato de metil-3-[[[4,6-diamino-2-[6-fluoro-3-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-1-il]pirimidin-5-il](metoxicarbonil)amino]metilo]</p>	<p>20.5 mg 36 % del valor teórico</p>	<p>EM/CL (procedimiento 3): R_t = 1,17 min EM (IENpos): m/z = 575 (M+H)⁺</p>

(continuación)

Ej. Nº	Estructura	Nombre IUPAC	Rendimiento	Datos analíticos
84		carbamato de metil-(4,6-diamino-2-[6-fluoro-3-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-1-il]pirimidin-5-il][(2,6-dicloropiridin-3-il)metilo]	13,4 mg 23 % del valor teórico	EM/CL (procedimiento 3): $R_t = 1,18$ min EM (IENpos): $m/z = 586$ (M+H) ⁺
85		carbamato de metil-(4,6-diamino-2-[6-fluoro-3-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-1-il]pirimidin-5-il] [3-(trifluorometoxi)bencilo]	20,1 mg 33 % del valor teórico	EM/CL (procedimiento 3): $R_t = 1,23$ min EM (IENpos): $m/z = 601$ (M+H) ⁺

(continuación)

Ej. Nº	Estructura	Nombre IUPAC	Rendimiento	Datos analíticos
86		<p>carbamato de metil-(3-clorobencil)(4,6-diamino-2-[6-fluoro-3-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-1-il]pirimidin-5-ilo}</p>	<p>19,9 mg 36 % del valor teórico</p>	<p>EM/CL (procedimiento 3): $R_t = 1,21$ min EM (IENpos): $m/z = 551$ ($M+H$)⁺</p>
87		<p>carbamato de metil-(4-terc-butilbencil)(4,6-diamino-2-[6-fluoro-3-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-1-il]pirimidin-5-ilo}</p>	<p>23,9 mg 40 % del valor teórico</p>	<p>EM/CL (procedimiento 3): $R_t = 1,27$ min EM (IENpos): $m/z = 573$ ($M+H$)⁺</p>

B. Valoración de la eficacia farmacológica

La eficacia farmacológica de los compuestos de acuerdo con la invención se puede mostrar en los siguientes ensayos:

B-1. Efecto de relajación vascular *in vitro*

- 5 Se anestesiaron conejos mediante un golpe en la nuca y se desangraron. Se extrajo la aorta, se liberó del tejido adherido, se dividió en anillos de 1,5 mm de anchura y se llevaron individualmente con una pre-tensión en baños de órganos de 5 ml con solución de Krebs-Henseleit caliente a 37 °C, gasificada con carbógeno, de la siguiente composición (respectivamente mM): cloruro sódico: 119; cloruro de potasio: 4,8; cloruro cálcico dihidrato: 1; sulfato de magnesio heptahidrato: 1,4; dihidrogenofosfato de potasio: 1,2; hidrogenocarbonato de sodio: 25; glucosa: 10. La fuerza contráctil se registró con celdas Statham UC2, se amplificó y se digitalizó a través de conversores A/D (DAS-10 1802 HC, Keithley Instruments München) y se registró en paralelo en registradores de traza continua. Para la generación de una contracción se añadió fenilefrina al baño de forma acumulativa en una concentración creciente. Después de varios ciclos de control se añade la sustancia que se debe examinar en cada ciclo posterior en una dosificación respectivamente creciente y se compara la magnitud de la contracción con la magnitud de la contracción conseguida en el último ciclo previo. A partir de esto se calcula la concentración que es necesaria para reducir la magnitud del valor del control el 50 % (valor de Cl_{50}). El volumen de aplicación convencional asciende a 5 μ l, la parte de DMSO en la solución de baño se corresponde con el 0,1 %.

En la siguiente tabla (Tabla 1) se reproducen valores de Cl_{50} representativos de los compuestos de acuerdo con la invención:

20

Tabla 1:

Ejemplo N°	Cl_{50} [nM]
2	0,705
3	0,399
4	0,359
5	0,185
6	0,745
8	0,154
<u>B-2. Efecto en línea celular indicadora de guanilatociclasa recombinante</u>	

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

- 25 En la siguiente tabla (Tabla 2) están reproducidos valores representativos (CEM = concentración eficaz mínima) para los compuestos de acuerdo con la invención.

Tabla 2:

Ejemplo N°	CEM [μ M]
2	0,3
3	0,1
4	0,1
5	0,1
6	0,1
8	0,1

B-3. Medición radiotelemétrica de la presión sanguínea en ratas espontáneamente hipertensivas despiertas

Para la medición de la presión sanguínea descrita a continuación en ratas despiertas se emplea un sistema de telemetría disponible en el mercado de la empresa DATA SCIENCES INTERNATIONAL DSI, EE.UU.

El sistema está compuesto de 3 componentes principales:

- 5
- emisores implantables (transmisor de telemetría Physiotel®)
 - receptores (receptor Physiotel®) que están unidos a través de un multiplexor (DSI Data Exchange Matrix) con un
 - ordenador de adquisición de datos.

La instalación de telemetría posibilita un registro continuo de presión sanguínea, frecuencia cardíaca y movimiento corporal en animales despiertos en su hábitat habitual.

10 Material animal

Las investigaciones se llevan a cabo en ratas espontáneamente hipertensivas hembra adultas (SHR Okamoto) con un peso corporal de >200 g. SHR/NCrl de Okamoto Kyoto School of Medicine, 1963, se cruzaron ratas Wistar Kyoto macho con presión sanguínea muy elevada y hembra con presión sanguínea ligeramente elevada y se cedieron en la F13 a los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos.

- 15 Los animales de experimentación se mantienen después de la implantación de los emisores individualmente en jaulas de Makrolon de tipo 3. Tienen acceso libre a pienso convencional y agua.

El ritmo día-noche en el laboratorio de ensayo se cambió mediante iluminación de la sala a las 6:00 horas de la mañana y a las 19:00 horas por la tarde.

Implantación de los emisores

- 20 Los emisores de telemetría TA11PA – C40 empleados se implantan a los animales de experimentación al menos 14 días antes de la primera intervención de ensayo quirúrgicamente en condiciones asépticas. Los animales instrumentalizados de este modo se pueden emplear reiteradamente después de la curación de la herida y el arraigo del implante.

- 25 Para la implantación, los animales en ayunas se anestesian con pentobarbital (nembutal, Sanofi: 50 mg/kg i.p.) y se rasuran y desinfectan ampliamente en el lado abdominal. Después de abrir la cavidad abdominal a lo largo de la línea alba se introduce el catéter de medición cargado con líquido del sistema por encima de la bifurcación cranealmente hacia la aorta descendente y se fija con adhesivo tisular (VetBonD TM, 3M). La carcasa del emisor se fija intraperitonealmente en la musculatura de la pared abdominal y se cierra capa a capa la herida.

- 30 Post-quirúrgicamente, para la profilaxis frente a infecciones se administra un antibiótico (Tardomyocel COMP Bayer 1 ml/kg sc.).

Sustancias y soluciones

- 35 Cuando no se describe de otro modo, las sustancias que se deben examinar se administran por vía oral mediante sonda esofágica respectivamente a un grupo de animales (n = 6). De forma correspondiente a un volumen de administración de 5 ml/kg de peso corporal se disuelven las sustancias de ensayo en mezclas adecuadas de disolventes o se suspenden en tilosa al 0,5 %.

Como control se emplea un grupo de animales tratado con disolvente.

Desarrollo del ensayo

El equipo de medición de telemetría existente está configurado para 24 animales. Cada ensayo se registra con un número de ensayo (V año mes día)

- 40 A las ratas instrumentalizadas que viven en la instalación está asignada respectivamente una antena de recepción propia (1010 Receiver, DSI).

- 45 Los emisores implantados se pueden activar desde el exterior a través de un conmutador magnético instalado. Se conmutan a emisión durante el transcurso del ensayo. Las señales irradiadas se pueden registrar en línea mediante un sistema de adquisición de datos (Dataquest TM A.R.T. for WINDOWS, DSI) y tratarse correspondientemente. El archivo de los datos se realiza respectivamente en una carpeta abierta para esto, que lleva el número del ensayo.

Durante el transcurso convencional se miden a lo largo de respectivamente 10 segundos de duración:

- presión sanguínea sistólica (SBP)

- presión sanguínea diastólica (DBP)
- presión media arterial (MAP)
- frecuencia cardíaca (HR)
- actividad (ACT).

5 El registro de los valores de medición se repite a intervalos de 5 minutos de forma controlada por ordenador. Los datos fuente obtenidos como valor absoluto se corrigen en el diagrama con la presión barométrica medida actualmente (Ambient Pressure Reference Monitor; APR-1) y se archivan en datos individuales. Se pueden obtener otros detalles técnicos de la exhaustiva documentación de la empresa fabricante (DSI).

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

Evaluación

15 Después de final del ensayo, los datos individuales obtenidos se clasifican con el software de análisis (DATAQUEST TM A. R.T. TM ANALYSIS) Como valor vacío en este caso se asumen 2 horas antes de la administración, de tal manera que el conjunto de datos seleccionado abarca el intervalo de tiempo de 7:00 horas el día del ensayo a 9:00 horas al día siguiente.

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

Bibliografía

25 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.

C. Ejemplos de realización para composiciones farmacéuticas

30 Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden convertir del siguiente modo en preparaciones farmacéuticas:

Comprimido:

Composición:

35 10 mg del compuesto de acuerdo con la invención, 50 mg de lactosa (monohidrato), 50 mg de almidón de maíz (nativo), 10 mg de polivinilpirrolidona (PVP 25) (empresa BASF, Ludwigshafen, Alemania) y 2 mg de estearato de magnesio.

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

Producción:

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

Suspensión administrable por vía oral:

Composición:

45 1000 mg del compuesto de acuerdo con la invención, 1000 mg de etanol (96 %), 400 mg de Rhodigel® (goma xantana de la empresa FMC, Pennsylvania, EE.UU.) y 99 g de agua.

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

Producción:

El Rhodigel se suspende en etanol, el compuesto de acuerdo con la invención se añade a la suspensión. Con agitación se realiza la adición del agua. Hasta la finalización del hinchamiento del Rhodigel se agita durante aproximadamente 6 h.

5 **Solución administrable por vía oral:**

Composición:

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

Producción:

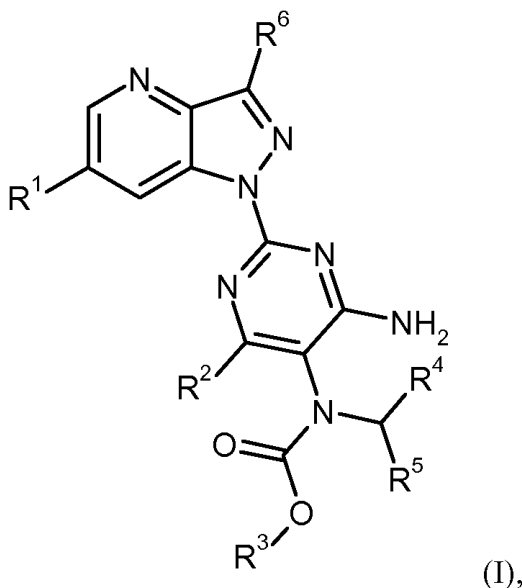
10 El compuesto de acuerdo con la invención se suspende en la mezcla de polietilenglicol y polisorbato por agitación. El procedimiento de agitación se continúa hasta la disolución completa del compuesto de acuerdo con la invención.

Solución i.v.:

15 El compuesto de acuerdo con la invención se disuelve en una concentración por debajo de la solubilidad de saturación en un disolvente fisiológicamente compatible (por ejemplo, solución salina isotónica, solución de glucosa al 5 % y/o solución de PEG 400 al 30 %). La solución se filtra a esterilidad y se carga en recipientes para inyección estériles y apirógenos.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de Fórmula (I)



en la que

- 5 R¹ representa hidrógeno o flúor,
 R² representa hidrógeno o amino,
 R³ representa alquilo (C₁-C₄),
 R⁴ representa hidrógeno, alquilo (C₁-C₄) o alcoxi-(C₁-C₄)-carbonilo,
 10 R⁵ representa fenilo, tetrahidronaftalenilo, naftilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros,
 pudiendo estar sustituidos fenilo, tetrahidronaftalenilo, naftilo y heteroarilo de 5 a 10 miembros con 1 a 3
 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, del grupo de halógeno, nitro, ciano, difluorometilo,
 trifluorometilo, alquilo (C₁-C₆), hidroxilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, alcoxi (C₁-C₄), amino, mono-alquil-(C₁-C₄)-
 amino, di-alquil-(C₁-C₄)-amino, hidroxicarbonilo, alcoxi-(C₁-C₄)-carbonilo, aminocarbonilo, mono-alquil-(C₁-C₄)-
 15 aminocarbonilo, di-alquil-(C₁-C₄)-aminocarbonilo, cicloalquil-(C₃-C₇)-aminocarbonilo, fenilsulfonilmetilo, fenilo y
 fenoxi,
 donde alquilo (C₁-C₆) puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado independientemente entre sí del
 grupo de hidroxicarbonilo y alcoxi-(C₁-C₄)-carbonilo,
 y
 donde fenilo y fenoxi pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados, independientemente entre
 20 sí, del grupo de halógeno y ciano,
 R⁶ representa alquilo (C₁-C₆) o bencilo,
 estando sustituido alquilo (C₁-C₆) con un sustituyente trifluorometilo,
 pudiendo estar sustituido alquilo (C₁-C₆) con 1 a 3 sustituyentes flúor,
 y
 25 estando sustituido bencilo con 1 a 3 sustituyentes flúor,

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

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

- 30 R¹ representa hidrógeno o flúor,
 R² representa hidrógeno o amino,
 R³ representa alquilo (C₁-C₃),
 R⁴ representa hidrógeno o metilo,
 R⁵ representa fenilo, tienilo, tiazolilo, piridilo o quinolilo,
 pudiendo estar sustituidos fenilo, tienilo, tiazolilo, piridilo y quinolilo con 1 a 3 sustituyentes seleccionados,
 independientemente entre sí, del grupo de flúor, cloro, nitro, ciano, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₆),
 35 hidroxilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, metoxi, epoxi, amino, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino,
 metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, etilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo,
 dietilaminocarbonilo, ciclopropilaminocarbonilo y ciclobutilaminocarbonilo,

pudiendo estar sustituido alquilo (C₁-C₆) con un sustituyente seleccionado independientemente entre sí del grupo de hidroxicarbonilo, metoxicarbonilo y etoxicarbonilo,
 R⁶ representa 3,3,3-trifluoroprop-1-ilo, 3,3,4,4,4-pentafluorobut-1-ilo o bencilo, estando sustituido bencilo con 1 o 2 sustituyentes flúor,

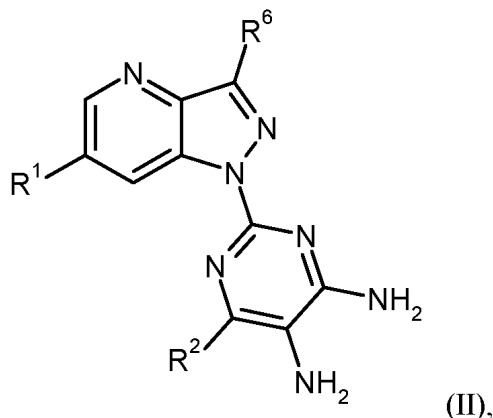
5 así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

3. Compuesto de Fórmula (I) de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2 en el que

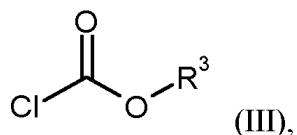
10 R¹ representa hidrógeno o flúor,
 R² representa hidrógeno o amino,
 R³ representa metilo, etilo o *iso*-propilo,
 R⁴ representa hidrógeno,
 R⁵ representa fenilo,
 pudiendo estar sustituido fenilo con 1 sustituyente flúor,
 R⁶ representa 2-fluorobencilo,

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

15 4. Procedimiento para la preparación de compuestos de Fórmula (I), tal como se definen en las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado porque** un compuesto de Fórmula (II)

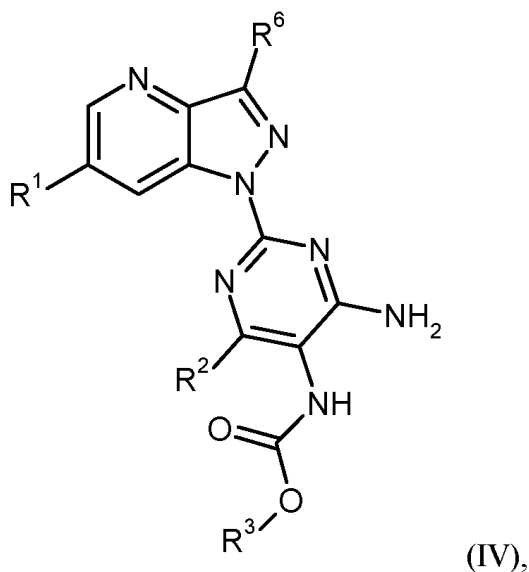


en la que R¹, R² y R⁶ tienen, respectivamente, los significados que se han indicado en las reivindicaciones 1 a 3, se hace reaccionar en presencia de una base adecuada con un compuesto de Fórmula (III)

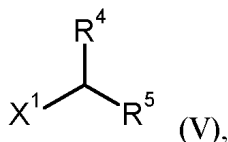


20

en la que R³ tiene el significado que se ha indicado en las reivindicaciones 1 a 3, hasta dar un compuesto de Fórmula (IV)



en la que R¹, R², R³ y R⁶ tienen, respectivamente, los significados que se han indicado en las reivindicaciones 1 a 3, y a continuación el mismo se hace reaccionar con un compuesto de Fórmula (V)



5 en la que R⁴ y R⁵ tienen, respectivamente, los significados que se han indicado en las reivindicaciones 1 a 3
y

X¹ representa un grupo de salida adecuado tal como, por ejemplo, mesilato, tosilato o halógeno, en particular bromo o yodo,

10 y los compuestos resultantes de Fórmula (I) dado el caso con los correspondientes (i) disolventes y/o (ii) ácidos o bases se convierten en sus solvatos, sales y/o solvatos de las sales.

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

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

20 7. Uso de un compuesto de Fórmula (I), tal como se define en una de las reivindicaciones 1 a 3, para la producción de un medicamento 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.

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

25 9. Medicamento que contiene un compuesto de Fórmula (I), tal como se define en una de las reivindicaciones 1 a 3, en combinación con otro principio activo seleccionado del grupo compuesto por nitratos orgánicos, donadores de NO, inhibidores de GMPc-PDE, agentes de efecto antitrombótico, agentes reductores de la presión sanguínea, así como agentes que cambian el metabolismo de las grasas.

10. Medicamento de acuerdo con las reivindicaciones 8 o 9 para su uso en 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.