

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 567 795**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

A61P 15/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.05.2011** **E 11720806 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.01.2016** **EP 2576547**

54 Título: **5-Fluoro-1H-pirazolopiridinas sustituidas y su uso**

30 Prioridad:

26.05.2010 DE 102010021637

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

26.04.2016

73 Titular/es:

**ADVERIO PHARMA GMBH (100.0%)
Willy-Brandt-Platz 2
12529 Schönefeld, DE**

72 Inventor/es:

**FOLLMANN, MARKUS;
STASCH, JOHANNES-PETER;
REDLICH, GORDEN;
ACKERSTAFF, JENS;
GRIEBENOW, NILS;
KROH, WALTER;
KNORR, ANDREAS;
BECKER, EVA-MARIA;
WUNDER, FRANK;
LI, VOLKHART MIN-JIAN;
HARTMANN, ELKE;
MITTENDORF, JOACHIM;
SCHLEMMER, KARL-HEINZ;
JAUTELAT, ROLF y
BIERER, DONALD**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 567 795 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

5-Fluoro-1H-pirazolopiridinas sustituidas y su uso

La presente solicitud se refiere a nuevas 5-fluoro-1H-pirazolopiridinas sustituidas, a procedimientos para su preparación, a su uso solas o en combinaciones para el tratamiento y/o prevención de enfermedades, así como a su uso para la preparación de medicamentos para el tratamiento y/o prevención de enfermedades, en especial para el tratamiento y/o prevención de enfermedades cardiovasculares.

Uno de los sistemas de transferencia celulares más importantes en células de mamíferos es el monofosfato de guanosina cíclico (cGMP). Junto con el monóxido de nitrógeno (NO), que se libera del endotelio y transmite señales hormonales y mecánicas, forma el sistema de NO/cGMP. Las guanilatociclasas catalizan la biosíntesis de cGMP a partir de trifosfato de guanosina (GTP). Los representantes de esta familia conocidos hasta ahora se pueden clasificar en dos grupos, tanto según características estructurales como también según el tipo de ligandos: las guanilatociclasas particuladas estimulables por péptidos natriuréticos y las guanilatociclasas solubles estimulables por NO. Las guanilatociclasas solubles están compuestas por dos subunidades y lo más probable es que contengan un hemo por heterodímero que es una parte del centro de regulación. Tiene una importancia central para el mecanismo de activación. El NO puede unirse con el átomo de hierro del hemo, aumentando así claramente la actividad enzimática. Las preparaciones libres de hemo, por el contrario, no pueden ser estimuladas por NO. También el monóxido de carbono (CO) está en condiciones de unirse con el átomo central de hierro del hemo, siendo la estimulación por CO claramente menor que aquella por NO.

Por formación de cGMP y la regulación resultante de ello de fosfodiesterasas, canales iónicos y proteína quinasas, la guanilatociclasa desempeña un papel decisivo en diversos procesos fisiológicos, en especial en la relajación y proliferación de células de la musculatura lisa, la agregación y adhesión plaquetaria, la transmisión de señales neuronales, así como en caso de enfermedades que se basan en un trastorno de los procesos antes mencionados. En condiciones fisiopatológicas, se puede suprimir el sistema de NO/cGMP, lo cual puede llevar, por ejemplo, a hipertensión arterial, una activación plaquetaria, una proliferación celular aumentada, disfunción endotelial, arteriosclerosis, angina de pecho, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, trombosis, accidente cerebrovascular y disfunción sexual.

Una posibilidad de tratamiento no dependiente de NO que tiende a influir sobre la vía de señales de cGMP en organismos para tales enfermedades es un enfoque muy prometedor debido a la alta eficacia esperable y los escasos efectos secundarios.

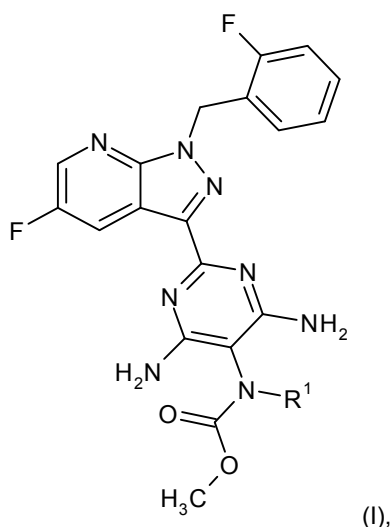
Para la estimulación terapéutica de la guanilatociclasa soluble, se usaron hasta ahora exclusivamente compuestos como nitratos orgánicos, cuya acción se basa en NO. Se forma por bioconversión y activa la guanilatociclasa soluble por ataque al átomo central de hierro del hemo. Además de los efectos secundarios, el desarrollo de la tolerancia pertenece a las desventajas decisivas de esta forma de tratamiento.

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

Como estimuladores de la guanilatociclasa soluble se divulgan en el documento WO 00/06569 derivados condensados de pirazol y en el documento WO 03/095451, 3-pirimidinil-pirazolopiridinas sustituidas con carbamato.

Era objetivo de la presente invención proporcionar nuevas sustancias que actuaran como estimuladores de la guanilatociclasa soluble y que presentaran un perfil terapéutico igual o mejorado respecto de los compuestos conocidos del estado de la técnica tal como, por ejemplo, respecto de sus propiedades *in vivo* como, por ejemplo, su comportamiento farmacocinético y farmacodinámico y/o su relación dosis-efecto.

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



en la que

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

en donde alquilo (C_1-C_4) puede estar sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados, de modo independiente entre sí, del grupo de flúor y trifluorometilo, así como sus N-óxidos, sales, solvatos, sales de los N-óxidos y solvatos de los N-óxidos y sales.

Los compuestos según la invención son los compuestos de la fórmula (I) y sus N-óxidos, sales, solvatos y solvatos de los N-óxidos y sales, los compuestos comprendidos por la fórmula (I) de las fórmulas mencionadas a continuación y sus N-óxidos, sales, solvatos y solvatos de los N-óxidos y sales, así como los compuestos comprendidos por la fórmula (I) mencionados a continuación como ejemplos de realización y sus N-óxidos, sales, solvatos y solvatos de los N-óxidos y sales, siempre que en el caso de los compuestos comprendidos por la fórmula (I) mencionados a continuación no se trate ya de N-óxidos, sales, solvatos y solvatos de los N-óxidos y sales.

Como sales se prefieren, en el marco de la presente invención, sales fisiológicamente inocuas de los compuestos según la invención. También están comprendidas sales que en sí no son apropiadas para aplicaciones farmacéuticas, pero sí se pueden usar, por ejemplo, para aislar o purificar los compuestos según la invención.

Las sales fisiológicamente inocuas de los compuestos según la invención comprenden sales por adición de ácidos 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 benzenosulfónico, 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 según la invención también comprenden sales de bases usuales tales como, por ejemplo y con preferencia, sales de metales alcalinos (por ejemplo, sales de sodio y de potasio), sales de metales alcalinotérreos (por ejemplo, sales de calcio y de magnesio) y sales de amonio, derivadas de amoníaco o aminas orgánicas con 1 a 16 átomos de C, tales como, por ejemplo y con preferencia, etilamina, dietilamina, trietilamina, etildiisopropilamina, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, diciclohexilamina, dimetilaminoetanol, procaína, dibencilamina, N-metilmorfolina, arginina, lisina, etilendiamina y N-metilpiperidina.

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

Los compuestos según la invención pueden existir en función de su estructura en diversas formas estereoisoméricas, es decir, en forma de isómeros de configuración o dado el caso también como isómeros conformacionales (enantiómeros y/o diastereómeros, incluyendo aquellos en caso de atropisómeros). La presente invención comprende, por ello, los enantiómeros y diastereómeros y sus correspondientes mezclas. De tales mezclas de enantiómeros y/o diastereómeros se pueden aislar los componentes unitarios estereoisoméricos de manera conocida; con preferencia, para ello se usan procedimientos cromatográficos, en especial la cromatografía HPLC en fase aquiral o quiral.

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

La presente invención comprende también todas las variantes isotópicas apropiadas de los compuestos según la invención. Por una variante isotópica de un compuesto según la invención se entiende a este respecto un compuesto en el que al menos un átomo dentro del compuesto según la invención está intercambiado por otro átomo del mismo número atómico, pero con otra masa atómica que la masa atómica usual o presente preponderantemente en la naturaleza. Son ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en un compuesto según la invención 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 . Variantes isotópicas determinadas de un compuesto según la invención, como en especial aquellas en las que están incorporadas uno o varios isótopos radiactivos, pueden ser de utilidad, por ejemplo, para la investigación del mecanismo de acción o la distribución de los principios activos en el organismo; en virtud de la factibilidad de preparación y detección relativamente sencilla, son apropiados para ello en especial compuestos marcados con isótopos ^3H o ^{14}C . Más allá de ello, la incorporación de isótopos como, por ejemplo, de deuterio, puede producir determinadas ventajas terapéuticas como consecuencia de una estabilidad metabólica mayor del compuesto como, por ejemplo, una prolongación del tiempo de vida media en el organismo o una reducción de la dosis activa necesaria; estas modificaciones de los compuestos según la invención dado el caso también pueden presentar, por ello, una forma de realización preferida de la presente invención. Las variantes isotópicas de los compuestos según la invención se pueden preparar de acuerdo con procedimientos conocidos por el experto en la técnica, así, por ejemplo, según los procedimientos descritos más abajo y las disposiciones reproducidas en los ejemplos de realización, usando las correspondientes modificaciones isotópicas de los distintos reactivos y/o compuestos de partida.

Además, la presente invención comprende también profármacos de los compuestos según la invención. El término "profármacos" designa en este caso compuestos que en sí mismos pueden ser biológicamente activos o inactivos, pero durante su tiempo de permanencia en el organismo, pueden convertirse en compuestos según la invención (por ejemplo, metabólica o hidrolíticamente).

En el marco de la presente invención, los sustituyentes, siempre que no se especifique otra cosa, tienen el siguiente significado:

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

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

Cuando los restos están sustituidos en los compuestos según la invención, los restos, siempre y cuando no se especifique otra cosa, pueden estar mono- o polisustituidos. En el marco de la presente invención rige 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 diferentes.

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

R^1 representa hidrógeno o metilo,
en donde el metilo puede estar sustituido con un sustituyente trifluorometilo,

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

Se prefieren en especial en el marco de la presente invención los siguientes compuestos de la fórmula (I):

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

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

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

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

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

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

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

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

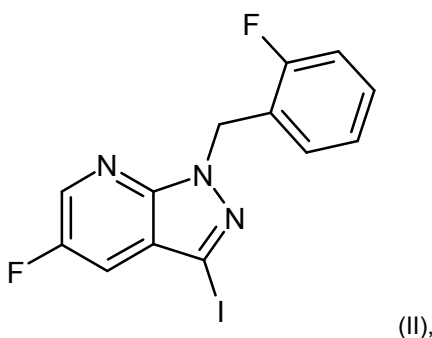
maleato de {4,6-diamino-2-[5-fluoro-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pirimidin-5-il}carbamato de metilo

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

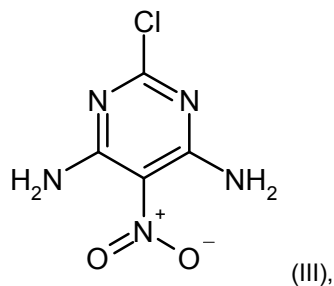
Las definiciones de los restos indicadas en particular en cada una de las combinaciones o combinaciones preferidas de restos se reemplazan también independientemente de las combinaciones de los restos indicadas en cada caso por cualquier definición de restos de otras combinaciones.

10 Se prefieren muy especialmente combinaciones de dos o varios de los rangos preferidos antes mencionados.

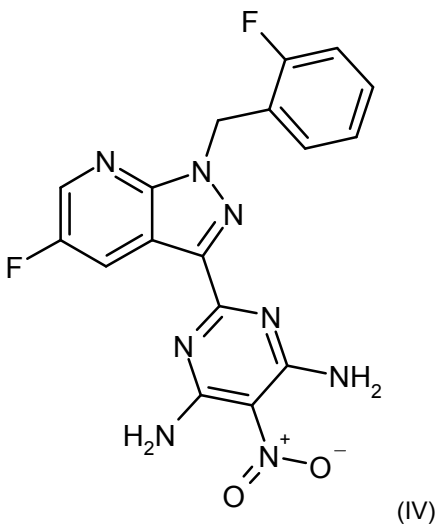
Otro objetivo de la invención es un procedimiento para la preparación de los compuestos de la fórmula (I) según la invención, caracterizado porque el compuesto de la fórmula (II)



15 [A] se hace reaccionar en un disolvente inerte en presencia de hexabutilestaño y de un catalizador de paladio apropiado bajo formación intermedia de una especie de estaño con el compuesto de la fórmula (III)

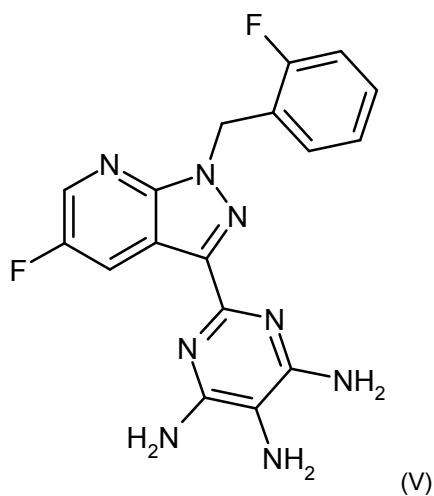


dando el compuesto de la fórmula (IV)



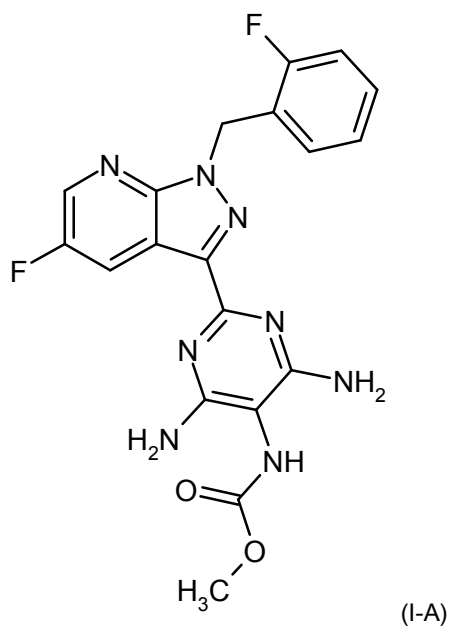
luego este se reduce en un disolvente inerte con un agente de reducción apropiado al compuesto de la fórmula

(V)



(V)

este se hace reaccionar a continuación en presencia de una base apropiada con o sin disolvente con éster metílico de ácido clorofórmico dando el compuesto de la fórmula (I-A)

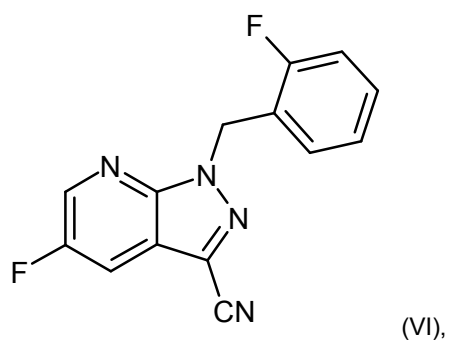


(I-A)

5

o

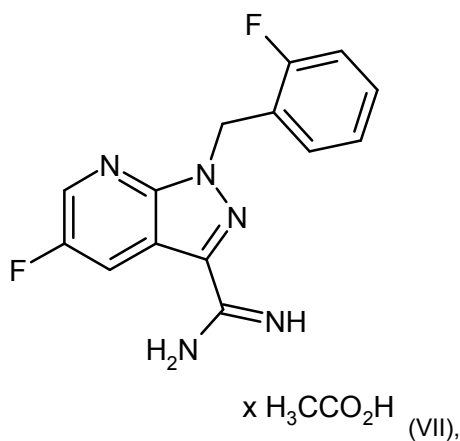
[B] se hace reaccionar el compuesto de la fórmula (II) en un disolvente inerte con cianuro de cobre dando el compuesto de la fórmula (VI)



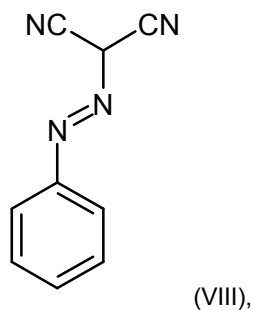
(VI),

10

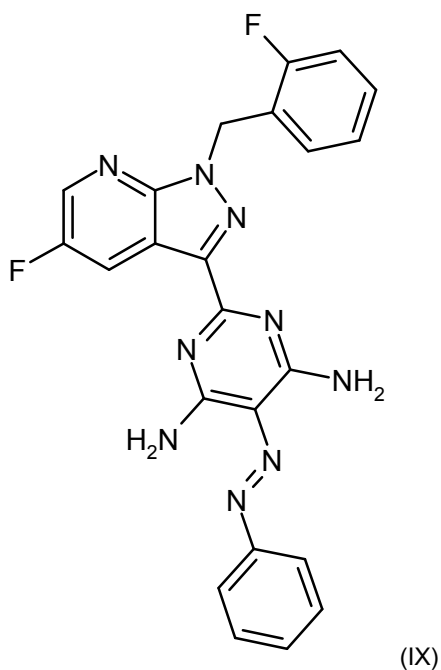
luego este se transforma en condiciones ácidas en el compuesto de la fórmula (VII)



este a continuación se hace reaccionar en un disolvente inerte en presencia de una base apropiada con el compuesto de la fórmula (VIII)

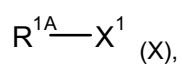


5 dando el compuesto de la fórmula (IX)



y este a continuación se reduce en un disolvente inerte en presencia de un agente de reducción apropiado en el compuesto (V) y después se le hace reaccionar según el procedimiento [A] dando el compuesto (I-A),
o

10 [C] el compuesto de la fórmula (I-A) se hace reaccionar en un disolvente inerte en presencia de una base apropiada con un compuesto de la fórmula (X)



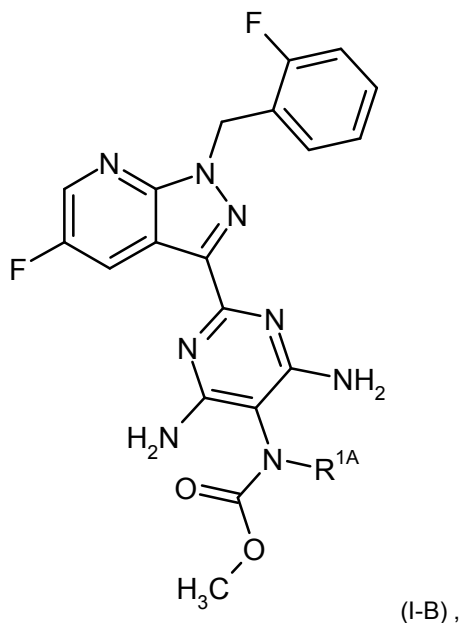
en la que

R^{1A} representa alquilo (C_1-C_4),
 en donde alquilo (C_1-C_4) puede estar sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados, de modo independiente entre sí, del grupo de flúor y trifluorometilo,

5 y

X^1 representa un grupo saliente como, por ejemplo, halógeno, en especial bromo o yodo, triclorometanosulfonato, mesilato o tosilato

dando un compuesto de la fórmula (I-B)



10 en la que R^{1A} tiene el significado antes indicado,
 dado el caso los compuestos resultantes de las fórmulas (I-A) y (I-B) se transforman con los correspondientes (i) disolventes y/o (ii) ácidos o bases en sus solvatos, sales y/o solvatos de las sales.

Los disolventes inertes para la etapa de procedimiento (II) + (III) $\rightarrow$ (IV) son, por ejemplo, alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol o terc-butanol, éteres tales como éter dietílico, dioxano,
 15 tetrahidrofurano, glicoldimetiléter o dietilenglicoldimetiléter, 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 también agua. Asimismo es posible emplear mezclas de los disolventes mencionados. Se prefiere dioxano.

20 Como catalizador de paladio para la etapa de procedimiento (II) + (III) $\rightarrow$ (IV) son apropiados, por ejemplo, paladio sobre carbón activado, acetato de paladio (II), tetraquis-(trifenilfosfina)-paladio (0), cloruro de bis-(trifenilfosfina)-paladio (II), cloruro de bis-(acetonitril)-paladio (II) y complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio (II)-diclorometano, dado el caso en combinación con ligandos adicionales de fosfano como, por ejemplo, (2-bifenil)di-*terc*-butilfosfina, diciclohexil[2',4',6'-tris(1-metiletil)bifenil-2-il]fosfano (XPHOS), bis(2-fenilfosfinofenil)éter (DPEPhos)
 25 o 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (Xantphos) [comp. por ejemplo, Hassan J. et al., Chem. Rev. 102, 1359-1469 (2002)]. Se usa con preferencia tetraquis-(trifenilfosfin)-paladio (0).

La reacción (II) + (III) $\rightarrow$ (IV) se lleva a cabo en general en un intervalo de temperaturas de +20 °C a +180 °C, con preferencia de +50 °C a +120 °C, dado el caso en un microondas. La reacción se puede realizar a presión normal, elevada o reducida (por ejemplo, de 50 a 500 kPa). En general, se trabaja a presión normal.

30 Las reducciones (IV) $\rightarrow$ (V) y (IX) $\rightarrow$ (V) se llevan a cabo en presencia de un catalizador apropiado en un disolvente inerte, en un intervalo de temperaturas de +20 °C a +40 °C bajo presión normal de hidrógeno.

Los disolventes inertes para las reducciones (IV) $\rightarrow$ (V) y (IX) $\rightarrow$ (V) son, por ejemplo, alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol o terc-butanol, éteres tales como éter dietílico, dioxano, tetrahidrofurano, glicoldimetiléter o dietilenglicoldimetiléter, u otros disolventes tales como dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), *N,N'*-dimetilpropilenurea (DMPU), *N*-metilpirrolidona (NMP), piridina, acetonitrilo o también agua. Asimismo

es posible emplear mezclas de los disolventes mencionados. Se prefieren DMF y piridina.

Los catalizadores apropiados para las reacciones (IV) $\rightarrow$ (V) y (IX) $\rightarrow$ (V) son, por ejemplo, paladio sobre carbón activado, platino sobre carbón, hidróxido de paladio o níquel Raney.

5 Las reducciones (IV) $\rightarrow$ (V) y (IX) $\rightarrow$ (V) se pueden llevar a cabo alternativamente con un metal o sal metálica como, por ejemplo, hierro, zinc o cloruro de estaño (II) en un ácido apropiado 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.

10 Los disolventes inertes para la etapa de procedimiento (V) $\rightarrow$ (I-A) son, por ejemplo, alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol o terc-butanol, éteres tales como éter dietílico, dioxano, tetrahidrofurano, glicoldimetiléter o dietilenglicoldimetiléter, 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 también agua. Asimismo es posible emplear mezclas de los disolventes mencionados. Se prefieren dimetilformamida y tolueno, así como una
15 mezcla de dimetilformamida y tolueno.

Las bases apropiadas para la etapa de procedimiento (V) $\rightarrow$ (I-A) son hidruros alcalinos tales como hidruro de sodio, hidróxidos alcalinos tales como, por ejemplo, hidróxido de litio, de sodio o de potasio, carbonatos alcalinos tales como carbonato de litio, de sodio, de potasio o de cesio, hidrogenocarbonatos alcalinos tales como hidrogenocarbonato de sodio o de potasio, alcoholatos alcalinos tales como metanolato de sodio o de potasio,
20 etanolato de sodio o de potasio o terc-butilato de potasio, 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 (V) $\rightarrow$ (I-A) se lleva a cabo en general en un intervalo de temperaturas de -10 °C a +30 °C, con preferencia, de 0 °C a +20 °C. La reacción se puede realizar a presión normal, elevada o reducida (por ejemplo, de
25 50 a 500 kPa). En general, se trabaja a presión normal.

Los disolventes inertes para la etapa de procedimiento (II) $\rightarrow$ (VI) son, por ejemplo, éteres tales como éter dietílico, dioxano, tetrahidrofurano, glicoldimetiléter o dietilenglicoldimetiléter, 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), piridina o acetonitrilo.
30 Asimismo es posible emplear, mezclas de los disolventes mencionados. Se prefiere DMSO.

La reacción (II) $\rightarrow$ (VI) se lleva a cabo en general en un intervalo de temperaturas de +20 °C a +180 °C, con preferencia, de +100 °C a +160 °C, dado el caso en un microondas. La reacción se puede realizar a presión normal, elevada o reducida (por ejemplo, de 50 a 500 kPa). En general, se trabaja a presión normal.

35 La reacción (VI) $\rightarrow$ (VII) se realiza según procedimientos conocidos por el experto en un proceso de dos etapas primero formando el iminoéster con metanolato de sodio en metanol de 0 °C a +40 °C y posterior adición nucleófila de un equivalente de amoníaco tal como, por ejemplo, amoníaco o cloruro de amonio en ácido acético con formación de la amidina (VII) de +50 a +150 °C.

Los disolventes inertes para la etapa de procedimiento (VII) + (VIII) $\rightarrow$ (IX) son alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol o terc-butanol, éteres tales como éter dietílico, dioxano, tetrahidrofurano, glicoldimetiléter o dietilenglicoldimetiléter, 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), piridina, acetonitrilo o también agua. Asimismo es posible emplear, mezclas de los disolventes mencionados. Se prefiere DMF.
40

Las bases apropiadas para la etapa de procedimiento (VII) + (VIII) $\rightarrow$ (IX) son hidróxidos alcalinos tales como por ejemplo, hidróxido de litio, de sodio o de potasio, carbonatos alcalinos tales como carbonato de litio, de sodio, de potasio o de cesio, hidrogenocarbonatos alcalinos tales como hidrogenocarbonato de sodio o de potasio, alcoholatos alcalinos tales como metanolato de sodio o de potasio, etanolato de sodio o de potasio o terc-butilato de potasio, 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 trietilamina.
45

50 La reacción (VII) + (VIII) $\rightarrow$ (IX) se lleva a cabo en general en un intervalo de temperaturas de +20 °C a +150 °C, con preferencia de +80 °C a +120 °C, dado el caso en un microondas. La reacción se puede realizar a presión normal, elevada o reducida (por ejemplo, de 50 a 500 kPa). En general, se trabaja a presión normal.

El compuesto de la fórmula (VIII) se puede obtener análogamente a la bibliografía de L. F. Cavalieri, J. F. Tanker, A. Bendich, J. Am. Chem. Soc., 1949, 71, 533.

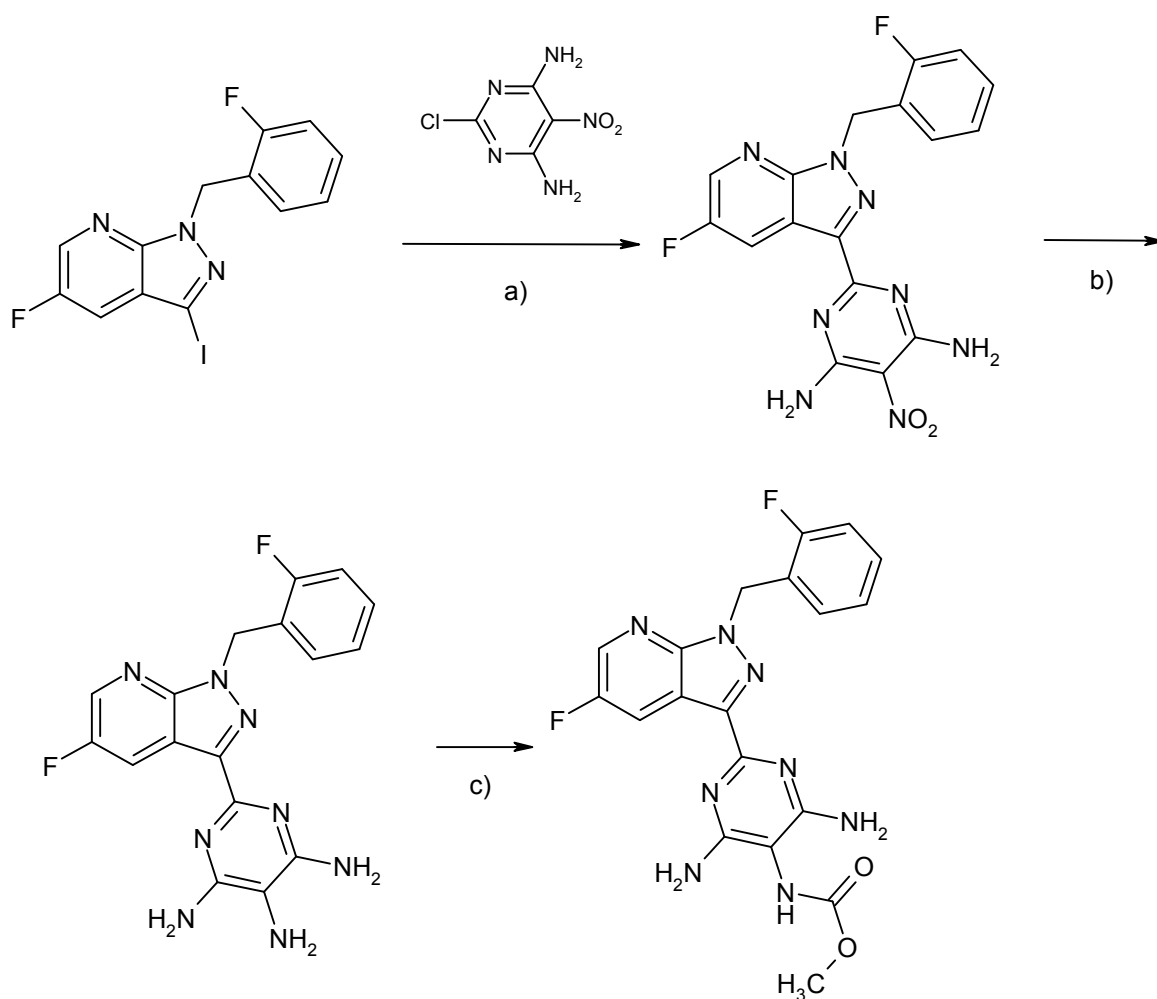
Los disolventes inertes para la reacción (I-A) $\rightarrow$ (I-B) son, por ejemplo, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, triclorometano, tetraclorometano, tricloroetileno o clorobenceno, éteres tales como éter dietílico, dioxano, tetrahidrofurano, glicoldimetiléter o dietilenglicoldimetiléter, u otros disolventes tales como dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), *N,N'*-dimetilpropileneurea (DMPU), *N*-metilpirrolidona (NMP), piridina, acetonitrilo. Se prefiere tetrahidrofurano.

Las bases apropiadas para la etapa de procedimiento (I-A) $\rightarrow$ (I-B) son hidruros alcalinos tales como hidruro de potasio o hidruro de sodio, carbonatos alcalinos tales como carbonato de litio, de sodio, de potasio o de cesio, hidrogenocarbonatos alcalinos tales como hidrogenocarbonato de sodio o de potasio, alcoholatos alcalinos tales como metanolato de sodio o de potasio, etanolato de sodio o de potasio o terc-butilato de potasio, amidas tales como amida de sodio, bis-(trimetilsilil)amida de litio, de sodio o de potasio o diisopropilamida de litio, compuestos organometálicos tales como butil-litio o fenil-litio, 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 prefieren bis-(trimetilsilil)amida de litio, bis-(trimetilsilil)amida de sodio e hidruro de sodio.

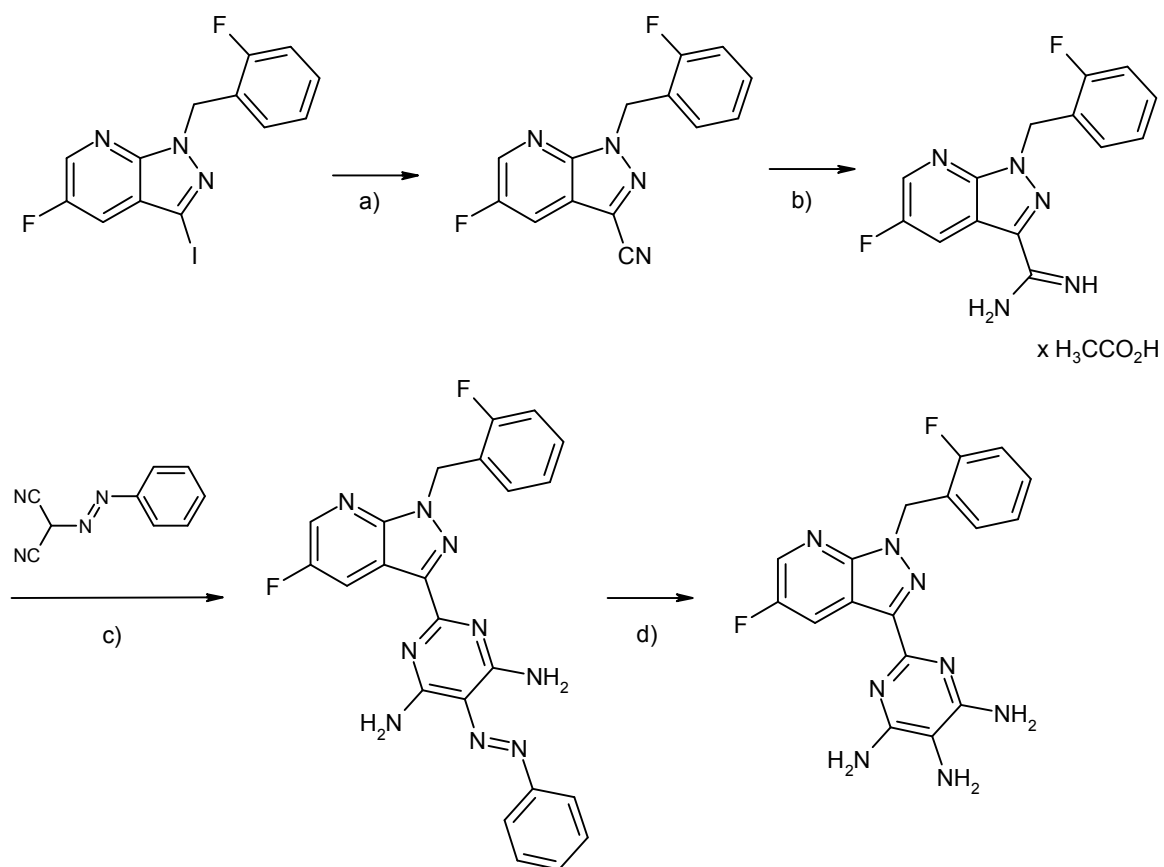
La reacción (I-A) $\rightarrow$ (I-B) se lleva a cabo en general en un intervalo de temperaturas de -78°C a $+40^{\circ}\text{C}$, con preferencia, de 0°C a $+20^{\circ}\text{C}$. La reacción se puede realizar a presión normal, elevada o reducida (por ejemplo, de 50 a 500 kPa). En general, se trabaja a presión normal.

Los procedimientos de preparación descritos se pueden visualizar por medio de los siguientes esquemas de síntesis (Esquema 1 a 3) de forma ilustrativa:

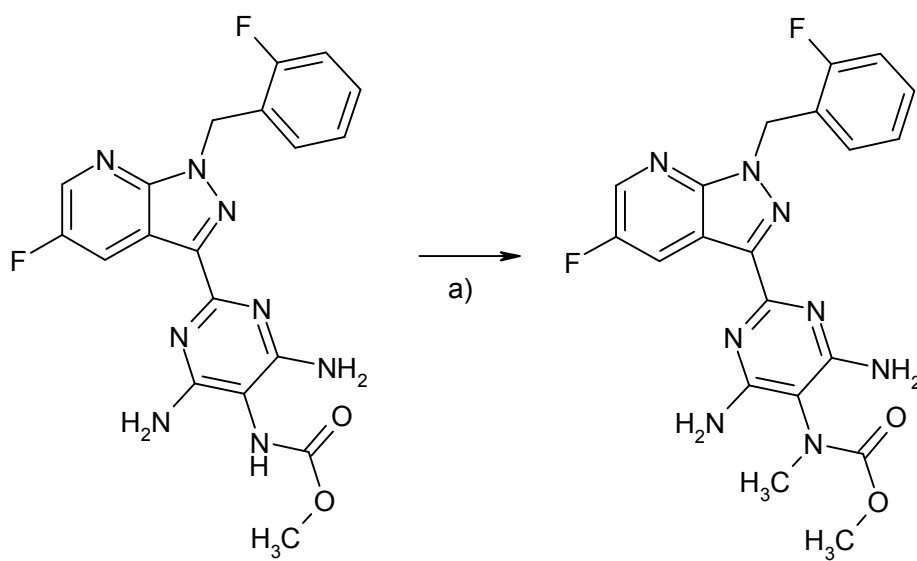
Esquema 1



[a): $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, hexabutildiastaño; b) H_2 , Pd-C; c) éster metílico de ácido clorofórmico, piridina].

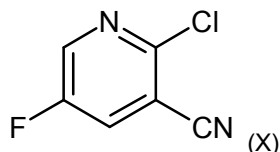
Esquema 2

[a): CuCN , DMSO ; b): 1. metilato de sodio, metanol 2. cloruro de amonio, ácido acético; c): trietilamina d): H_2 , Pd-C].

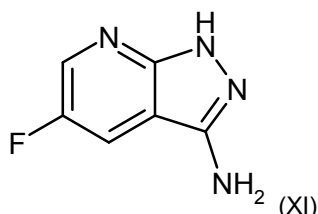
Esquema 3

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

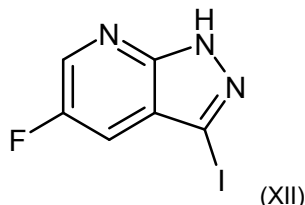
El compuesto de la fórmula (II) se puede preparar ciclando el compuesto de la fórmula (X)



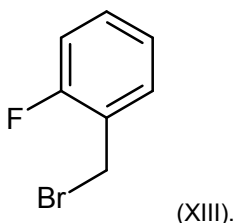
en un disolvente inerte con hidrato de hidrazina dando el compuesto de la fórmula (XI)



- 5 este a continuación se hace reaccionar en un disolvente inerte en presencia de un ácido de Lewis apropiado primero con nitrito de isopentilo dando la correspondiente sal de diazonio y esta se transforma entonces directamente con yoduro de sodio en el compuesto de la fórmula (XII)



- 10 y este a continuación se hace reaccionar en un disolvente inerte en presencia de una base apropiada con el compuesto de la fórmula (XIII)



- 15 Los disolventes inertes para la etapa de procedimiento (X) → (XI) son alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, terc-butanol o 1,2-etanodiol, éteres tales como éter dietílico, dioxano, tetrahydrofurano, glicoldimetiléter o dietilenglicoldimetiléter, 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), piridina, acetonitrilo o también agua. Asimismo es posible emplear, mezclas de los disolventes mencionados. Se prefiere 1,2-etanodiol.

- 20 La reacción (X) → (XI) se lleva a cabo en general en un intervalo de temperaturas de +60 °C a +200 °C, con preferencia de +120 °C a +180 °C. La reacción se puede realizar a presión normal, elevada o reducida (por ejemplo, de 50 a 500 kPa). En general, se trabaja a presión normal.

- 25 Los disolventes inertes para la reacción (XI) → (XII) son, por ejemplo, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, triclorometano, tetraclorometano, tricloroetileno o clorobenceno, éteres tales como éter dietílico, dioxano, tetrahydrofurano, glicoldimetiléter o dietilenglicoldimetiléter, u otros disolventes tales como dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), *N,N'*-dimetilpropilenurea (DMPU), *N*-metilpirrolidona (NMP), piridina o acetonitrilo. Se prefiere DMF.

- Como ácidos de Lewis para la etapa de procedimiento (XI) → (XII) son apropiados complejo de trifluoruro de boro-éter dietílico, nitrato de cerio (IV) y amonio (CAN), cloruro de estaño (II), perclorato de zinc, cloruro de zinc (II), cloruro de indio (III) o bromuro de indio (III). Se prefiere complejo de trifluoruro de boro-éter dietílico.

- 30 La reacción (XI) → (XII) se lleva a cabo en general en un intervalo de temperaturas de -78°C a +40 °C, con preferencia, de 0 °C a +20 °C. La reacción se puede realizar a presión normal, elevada o reducida (por ejemplo, de 50 a 500 kPa). En general, se trabaja a presión normal.

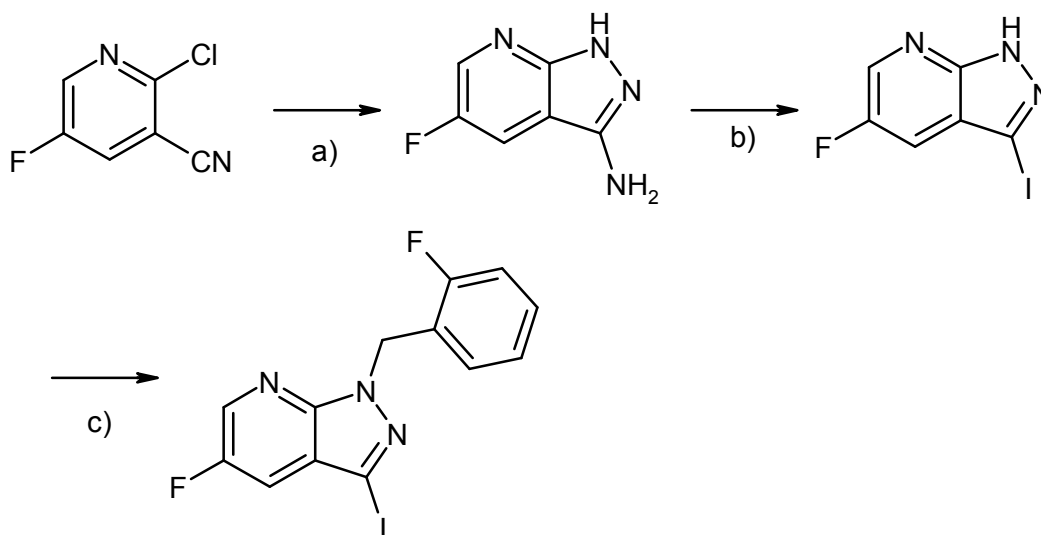
Los disolventes inertes para la reacción (XII) + (XIII) $\rightarrow$ (II) son, por ejemplo, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, triclorometano, tetraclorometano, tricloroetileno o clorobenceno, éteres tales como éter dietílico, dioxano, tetrahidrofurano, glicoldimetiléter o dietilenglicoldimetiléter, u otros disolventes tales como dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), *N,N'*-dimetilpropileno urea (DMPU), *N*-metilpirrolidona (NMP), piridina, acetonitrilo. Se prefiere DMF.

Las bases apropiadas para la etapa de procedimiento (XII) + (XIII) $\rightarrow$ (II) son hidruros alcalinos tales como hidruro de potasio o hidruro de sodio, carbonatos alcalinos tales como carbonato de litio, de sodio, de potasio o de cesio, hidrogenocarbonatos alcalinos tales como hidrogenocarbonato de sodio o de potasio, alcoholatos alcalinos tales como metanolato de sodio o de potasio, etanolato de sodio o de potasio o terc-butolato de potasio, amidas tales como amida de sodio, bis-(trimetilsilil)amida de litio, de sodio o de potasio o diisopropilamida de litio, compuestos organometálicos tales como butil-litio o fenil-litio, 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 carbonato de cesio.

La reacción (XII) + (XIII) $\rightarrow$ (II) se lleva a cabo en general en un intervalo de temperaturas de 0 °C a +60 °C, con preferencia de +10 °C a +25 °C. La reacción se puede realizar a presión normal, elevada o reducida (por ejemplo, de 50 a 500 kPa). En general, se trabaja a presión normal.

El procedimiento de preparación descrito se puede visualizar por medio del siguiente esquema de síntesis (Esquema 4) de forma ilustrativa:

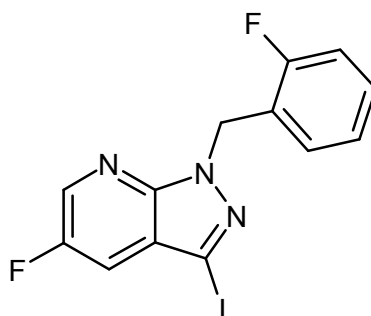
Esquema 4



[a): hidrato de hidrazina, 1,2-etanodiol; b): nitrito de iso-pentilo, NaI, THF; b): bromuro de 2-fluorobencilo, Cs₂CO₃, DMF;].

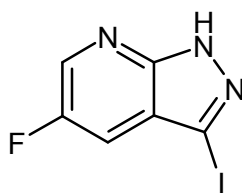
Otro objeto de la presente invención es el compuesto:

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



Otro objeto de la presente invención es el compuesto:

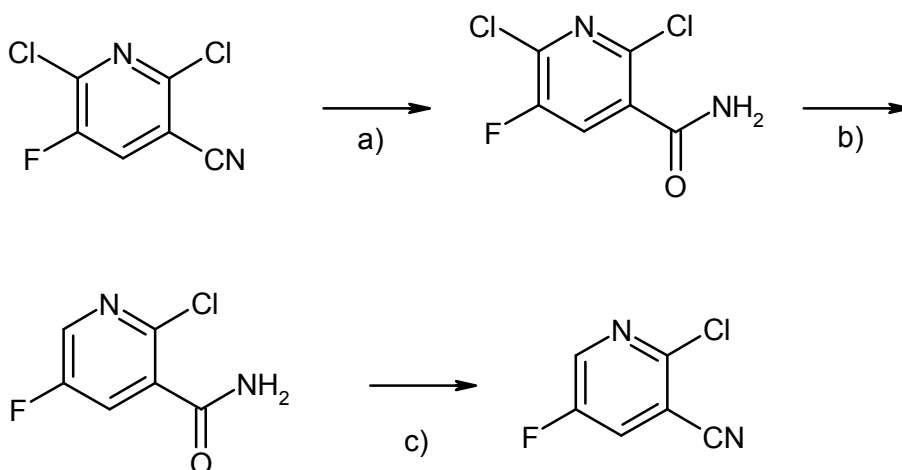
5-fluoro-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-b]piridina



Los compuestos de las fórmulas (III) y (XIII) son asequibles comercialmente, se conocen de la bibliografía o se pueden preparar análogamente a los procedimientos conocidos en la bibliografía.

- 5 El compuesto de la fórmula (X) se conoce de la bibliografía [comp. por ejemplo, Winn M., J. Med. Chem. 1993, 36, 2676-7688; documentos EP 634 413-A1; CN 1613849-A; EP 1626045-A1; WO 2009/018415], se puede preparar análogamente a procedimientos conocidos de la bibliografía o se puede preparar tal como se muestra en el siguiente esquema de síntesis (Esquema 5):

Esquema 5



- 10 [a): ácido sulfúrico; b): zinc, metanol, ácido acético glacial; c): anhídrido de ácido trifluoroacético, diclorometano].

- 15 Los compuestos según la invención actúan como estimuladores de la guanilatociclasa soluble y presentan un perfil terapéutico igual o mejorado respecto de los compuestos conocidos del estado de la técnica como, por ejemplo, respecto de sus propiedades *in vivo* como, por ejemplo, su comportamiento farmacocinético y farmacodinámico y/o su relación dosis-efecto y/o su perfil de seguridad. Por ello, son apropiados para el tratamiento y/o prevención de enfermedades en humanos y animales.

- 20 Los compuestos según la invención producen una miorelajación y una inhibición de la agregación trombocítica y llevan a una reducción de la tensión arterial, así como a un aumento del flujo sanguíneo coronario. Estos efectos están mediados por una estimulación directa de la guanilatociclasa soluble y un aumento intracelular de cGMP. Además, los compuestos según la invención refuerzan la acción de sustancias que elevan el nivel de cGMP como, por ejemplo, EDRF (endotelium-derived relaxing factor), donantes de NO, protoporfirina IX, ácido araquidónico o derivados de fenilhidrazina.

Los compuestos según la invención son apropiados para el tratamiento y/o prevención de enfermedades cardiovasculares, pulmonares, tromboembólicas y fibróticas.

- 25 Por ello, los compuestos según la invención se pueden usar en medicamentos para el tratamiento y/o prevención de enfermedades cardiovasculares tales como, por ejemplo, hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca aguda y crónica, enfermedad cardíaca coronaria, angina de pecho estable e inestable, enfermedades vasculares periféricas y cardíacas, arritmias, alteraciones del ritmo auricular y ventricular, así como trastornos de la conducción como, por ejemplo, bloqueos auriculoventriculares de grado I-III (bloqueo AB I-III), taquiarritmia supraventricular, fibrilación auricular, flúter auricular, fibrilación ventricular, flúter ventricular, taquiarritmia ventricular, taquicardia de torsade de pointes, extrasístoles auricular y ventricular, extrasístoles de unión AV, síndrome de Sick-Sinus, síncope, taquicardia por reentrada nodal AV, síndrome de Wolff-Parkinson-White, síndrome coronario agudo (ACS), cardiopatías autoinmunes (pericarditis, endocarditis, valvulitis, aortitis, cardiomiopatías), choque como choque cardiogénico, choque séptico y choque anafiláctico, aneurismas, cardiomiopatía del boxeador (contracción ventricular prematura (PVC)), para el tratamiento y/o prevención de enfermedades tromboembólicas e isquemias

tales como isquemia miocárdica, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, hipertrofia cardíaca, ataques transitorios e isquémicos, preeclampsia, enfermedades cardiovasculares inflamatorias, espasmos de las arterias coronarias y arterias periféricas, formación de edemas tales como, por ejemplo, edema pulmonar, edema cerebral, edema renal o edema originada por insuficiencia cardíaca, trastornos periféricos de irrigación, daños por reperfusión, trombotosis arterial y venosa, microalbuminuria, debilidad del músculo cardíaco, disfunción endotelial, para evitar reestenosis como después de terapias de trombólisis, angioplastias percutáneas-transluminales (PTA), angioplastias coronarias transluminales (PTCA), trasplantes cardíacos y operaciones de bypass, así como lesiones micro- y macrovasculares (vasculitis), niveles elevados de fibrinógeno y de LDL de baja densidad, así como concentraciones elevadas de inhibidor del activador de plasminógeno 1 (PAI-1), así como para el tratamiento y/o prevención de disfunción eréctil y disfunción sexual femenina.

En el sentido de la presente invención, la expresión insuficiencia cardíaca comprende también patologías más específicas o afines como insuficiencia cardíaca aguda descompensada, insuficiencia cardíaca derecha, insuficiencia cardíaca izquierda, insuficiencia global, cardiomiopatía isquémica, cardiomiopatía dilatativa, cardiomiopatía hipertrófica, cardiomiopatía idiopática, defecto cardíaco congénito, defecto valvular cardíaco, insuficiencia cardíaca en caso de defectos valvulares cardíacos, estenosis de la válvula mitral, insuficiencia de la válvula mitral, estenosis de la válvula aórtica, insuficiencia de la válvula aórtica, estenosis tricuspídea, insuficiencia tricuspídea, estenosis valvular pulmonar, insuficiencia valvular pulmonar, defecto valvular cardíaco combinado, inflamación del músculo cardíaco (miocarditis), miocarditis crónica, miocarditis aguda, miocarditis viral, insuficiencia cardíaca diabética, cardiomiopatía tóxica alcohólica, enfermedades cardíacas de almacenamiento, insuficiencia cardíaca diastólica, así como insuficiencia cardíaca sistólica.

Además de esto, los compuestos según la invención también se pueden emplear para el tratamiento y/o prevención de arteriosclerosis, trastornos del metabolismo de los lípidos, hipolipoproteinemias, dislipidemias, hipertrigliceridemias, hiperlipidemias, hipercolesterolemias, abetalipoproteinemia, sitosterolemia, xantomatosis, enfermedad de Tangier, adiposidad, obesidad e hiperlipidemias combinadas, así como síndrome metabólico.

Además, los compuestos según la invención se pueden usar para el tratamiento y/o prevención del síndrome de Raynaud primario y secundario, de trastornos de la microcirculación, claudicación, neuropatías periféricas y autónomas, microangiopatías diabéticas, retinopatía diabética, úlceras diabéticas en las extremidades, gangrena, síndrome de CREST, eritematosis, onicomiosis, enfermedades reumáticas, así como para la estimulación de la curación de heridas.

Por otra parte, los compuestos según la invención son apropiados para el tratamiento de enfermedades urológicas tales como, por ejemplo, síndrome benigno de próstata (BPS), hiperplasia benigna de próstata (BPH), engrosamiento benigno de próstata (BPE), trastorno de la evacuación vesical (BOO), síndrome de las vías urinarias inferiores (LUTS, incluyendo síndrome urológico felino (FUS)), enfermedades del sistema urogenital incluyendo vejiga hiperactiva neurogénica (OAB) y (IC), incontinencia (UI) tales como, por ejemplo, incontinencia mixta, de micción, por estrés o por rebosamiento (MUI, UII, SUI, OUI), dolores pélvicos, enfermedades benignas y malignas de los órganos del sistema urogenital masculino y femenino.

Por otra parte, los compuestos según la invención son apropiados para el tratamiento y/o prevención de enfermedades renales, en especial de insuficiencia renal aguda y crónica, así como de fracaso renal agudo y crónico. En el sentido de la presente invención, el término insuficiencia renal comprende tanto formas sintomatológicas agudas como también crónicas de la insuficiencia renal, como también enfermedades renales basales o afines como hipoperfusión renal, hipotonía intradialítica, uropatía obstructiva, glomerulopatías, glomerulonefritis, glomerulonefritis aguda, glomerulosclerosis, enfermedades tubulointersticiales, enfermedades nefropáticas como enfermedad renal primaria y congénita, inflamación renal, enfermedades renales inmunológicas como rechazo del trasplante de riñón, enfermedades renales inducidas por complejo inmune, nefropatía inducida por sustancias tóxicas, nefropatía inducida por medios de contraste, nefropatía diabética y no diabética, pielonefritis, quistes renales, nefrosclerosis, nefrosclerosis hipertensiva y síndrome nefrótico, que se pueden caracterizar diagnósticamente, por ejemplo, por secreción de creatinina y/o agua reducida anormal, concentraciones en sangre elevadas anormales de urea, nitrógeno, potasio y/o creatinina, actividad modificada de enzimas renales como, por ejemplo, glutamilsintetasa, urinosmolaridad o cantidad de orina alterada, microalbuminuria incrementada, macroalbuminuria, lesiones en los glomérulos y las arteriolas, dilatación tubular, hiperfosfatemia y/o la necesidad de diálisis. La presente invención comprende también el uso de los compuestos según la invención para el tratamiento y/o prevención de secuelas de una insuficiencia renal como, por ejemplo, edema pulmonar, insuficiencia cardíaca, uremia, anemia, trastornos electrolíticos (por ejemplo, hipercalemia, hiponatremia) y trastornos en el metabolismo de los huesos e hidratos de carbono.

Por otra parte, los compuestos según la invención son apropiados también para el tratamiento y/o prevención de enfermedades asmáticas, hipertensión arterial pulmonar (PAH) y otras formas de la hipertensión pulmonar (PH), que comprende enfermedad hemicárdica izquierda, HIV, anemia falciforme, tromboembolias (CTEPH), sarcoidosis, EPOC o hipertensión pulmonar asociada a fibrosis pulmonar, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), síndrome disneico agudo (ARDS), daño pulmonar agudo (ALI), deficiencia de alfa-1-antitripsina (AATD), fibrosis pulmonar, enfisema pulmonar (por ejemplo, enfisema pulmonar inducido por tabaquismo) y fibrosis quística (CF).

Los compuestos descritos en la presente invención representan también principios activos para el combate de enfermedades en el sistema nervioso central que están caracterizadas por trastornos del sistema de NO/cGMP. En especial, son apropiados para mejorar la percepción, la concentración, la capacidad de aprendizaje o la memoria después de trastornos cognitivos tal como se presentan en especial en situaciones/enfermedades/síndromes como "alteración cognitiva moderada", trastornos del aprendizaje y la memoria asociados a la edad, pérdidas de memoria asociadas a la edad, demencia vascular, traumatismo craneoencefálico, accidente cerebrovascular, demencia que aparece después de accidentes cerebrovasculares ("post stroke dementia"), traumatismo craneoencefálico postraumático, trastornos generales de la concentración, trastornos de la concentración en niños con problemas de aprendizaje y memoria, enfermedad de Alzheimer, demencia de corpúsculos de Lewy, demencia con degeneración de los lóbulos frontales, incluyendo síndrome de Pick, enfermedad de Parkinson, parálisis nuclear progresiva, demencia con degeneración corticobasal, esclerosis amiot lateral (ALS), enfermedad de Huntington, desmielinización, esclerosis múltiple, degeneración talámica, demencia de Creutzfeld-Jacob, demencia por HIV, esquizofrenia con demencia o psicosis de Korsakoff. También son apropiados para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades del sistema nervioso central como estados de angustia, tensión y depresión, disfunciones originadas por el sistema nervioso central y trastornos del sueño, así como para regular los trastornos patológicos de la ingesta de alimentos, estimulantes y drogas.

Por otra parte, los compuestos según la invención son apropiados también para la regulación de la irrigación cerebral y representan agentes eficaces para el combate de la migraña. También son apropiados para la prevención y el combate de las consecuencias de un infarto cerebral (Apoplexia cerebri) como accidente cerebrovascular, isquemias cerebrales y traumatismo craneoencefálico. Asimismo los compuestos según la invención se pueden emplear para el combate de estados dolorosos y acúfenos.

Además, los compuestos según la invención poseen efecto antiinflamatorio y, por ello, se pueden usar como agentes antiinflamatorios para el tratamiento y/o la prevención de sepsis (SIRS), insuficiencia orgánica múltiple (MODS, MOF), enfermedades inflamatorias del riñón, inflamaciones intestinales crónicas (IBD, enfermedad de Crohn, UC), pancreatitis, peritonitis, enfermedades reumatoideas, enfermedades cutáneas inflamatorias, así como enfermedades oculares inflamatorias.

Por lo demás, los compuestos según la invención también se pueden usar para el tratamiento y/o prevención enfermedades autoinmunes.

Además, los compuestos según la invención son apropiados para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades fibróticas de los órganos internos tales como, por ejemplo, del pulmón, del corazón, del riñón, de la médula ósea y en especial del hígado, así como fibrosis dermatológicas y enfermedades fibróticas del ojo. En el sentido de la presente invención, la expresión enfermedades fibróticas comprende en especial los siguientes términos fibrosos hepática, cirrosis hepática, fibrosis pulmonar, fibrosis del endomiocardio, nefropatía, glomerulonefritis, fibrosis renal intersticial, daños fibróticos como consecuencia de diabetes, fibrosis de la médula ósea y enfermedades fibróticas similares, esclerodermia, morfea, queloide, formación de cicatrices hipertrófica (también después de intervenciones quirúrgicas), nevos, retinopatía diabética, vitrorretinopatía proliferativa y enfermedades del tejido conectivo (por ejemplo, sarcoidosis).

Por otra parte, los compuestos según la invención son apropiados para el combate de cicatrices posoperatorias, por ejemplo, como consecuencia de operaciones de glaucoma.

Los compuestos según la invención también se pueden emplear en cosmética en caso de piel avejentada y queratinizante.

Además, los compuestos según la invención son apropiados para el tratamiento y/o la prevención de hepatitis, neoplasia, osteoporosis, glaucoma y gastroparesia.

Otro objetivo de la presente invención es el uso de los compuestos según la invención para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, en especial de las enfermedades antes mencionadas.

Otro objetivo de la presente invención es el uso de los compuestos según la invención para el tratamiento y/o prevención de insuficiencia cardíaca, angina de pecho, hipertensión, hipertensión pulmonar, isquemias, enfermedades vasculares, insuficiencia renal, enfermedades tromboembólicas, enfermedades fibróticas y arteriosclerosis.

Otro objeto de la presente invención son los compuestos según la invención para usar en un procedimiento para el tratamiento y/o prevención de insuficiencia cardíaca, angina de pecho, hipertensión, hipertensión pulmonar, isquemias, enfermedades vasculares, insuficiencia renal, enfermedades tromboembólicas, enfermedades fibróticas y arteriosclerosis.

Otro objetivo de la presente invención es el uso de los compuestos según la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de enfermedades, en especial de las enfermedades antes mencionadas.

Otro objetivo de la presente invención es el uso de los compuestos según la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de insuficiencia cardíaca, angina de pecho, hipertensión, hipertensión pulmonar, isquemias, enfermedades vasculares, insuficiencia renal, enfermedades tromboembólicas, enfermedades fibróticas y arteriosclerosis.

- 5 Otro objetivo de la presente invención es un procedimiento para el tratamiento y/o prevención de enfermedades, en especial de las enfermedades antes mencionadas, usando una cantidad efectiva de al menos uno de los compuestos según la invención.

- 10 Otro objetivo de la presente invención es un procedimiento para el tratamiento y/o la prevención de insuficiencia cardíaca, angina de pecho, hipertensión, hipertensión pulmonar, isquemias, enfermedades vasculares, insuficiencia renal, enfermedades tromboembólicas, enfermedades fibróticas y arteriosclerosis, usando una cantidad efectiva de al menos uno de los compuestos según la invención.

- 15 Los compuestos según la invención se pueden usar solos o, en caso de necesidad, con otros principios activos. Otro objeto de la presente invención son medicamentos que contienen al menos uno de los compuestos según la invención y uno o varios otros principios activos, en especial para el tratamiento y/o la prevención de las enfermedades antes mencionadas. Como principios activos para combinar apropiados se han de mencionar, de forma ilustrativa y con preferencia:

- nitratos orgánicos y donantes de NO tales como, por ejemplo, nitroprusida de sodio, nitroglicerina, mononitrato de isosorbida, dinitrato de isosorbida, molsidomina o SIN-1, así como NO inhalativo;
- 20 • compuestos que inhiben la degradación de guanosina monofosfato cíclico (cGMP) como, por ejemplo, inhibidores de las fosfodiesterasas (PDE) 1, 2 y/o 5, en especial inhibidores de PDE 5 como sildenafil, vardenafil y tadalafil;
- agentes de acción antitrombótica, de forma ilustrativa y con preferencia, del grupo de los inhibidores de la agregación trombocítica, los anticoagulantes o las sustancias profibrinolíticas;
- 25 • principios activos que reducen la tensión arterial, de forma ilustrativa y con preferencia, 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 los mineralocorticoides, así como de los agentes diuréticos; y/o
- 30 • principios activos que modifican el metabolismo de los lípidos, de forma ilustrativa y con preferencia, del grupo de los agonistas de receptores de tiroides, inhibidores de la síntesis del colesterol tales como, de forma ilustrativa y con preferencia, inhibidores de la HMG-CoA-reductasa o síntesis de escualeno, inhibidores de ACAT, inhibidores de CETP, inhibidores de MTP, agonistas de PPAR-alfa, PPAR-gamma y/o PPAR-delta, inhibidores de la absorción del colesterol, inhibidores de lipasas, adsorbentes de ácido biliar polimérico, inhibidores de la reabsorción de ácido biliar y antagonistas de lipoproteína (a).

- 35 Por agentes de acción antitrombótica se entiende, con preferencia, compuestos del grupo de los inhibidores de la agregación trombocítica, los anticoagulantes o las sustancias profibrinolíticas.

En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con un inhibidor de la agregación trombocítica tales como, de forma ilustrativa y con preferencia, aspirina, clopidogrel, ticlopidina o dipiridamol.

- 40 En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con un inhibidor de trombina tales como, de forma ilustrativa y con preferencia, ximelagatran, dabigatran, melagatran, bivalirudina o clexano.

En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con un antagonista de GPIIb/IIIa tales como, de forma ilustrativa y con preferencia, tirofiban o abciximab.

- 45 En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con un inhibidor del factor Xa tales como, de forma ilustrativa y con preferencia, 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.

- 50 En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con heparina o un derivado heparínico de bajo peso molecular (LMW).

En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con un antagonista de la vitamina K tales como, de forma ilustrativa y con preferencia, cumarina.

Por agentes que reducen la tensión arterial se entiende, con preferencia, compuestos del grupo de los antagonistas de calcio, antagonistas de angiotensina AII, inhibidores de ACE, antagonistas de endotelina, inhibidores de renina, bloqueadores del receptor alfa, bloqueadores del receptor beta, antagonistas del receptor de los mineralocorticoides, así como de los agentes diuréticos.

- 5 En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con un antagonista de calcio, tales como, de forma ilustrativa y con preferencia, nifedipino, amlodipino, verapamilo o diltiazem.

- 10 En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con un bloqueador de los receptores alfa-1 tales como, de forma ilustrativa y con preferencia, prazosina.

- 15 En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con un bloqueador del receptor beta tales como, de forma ilustrativa y con preferencia, propranolol, atenolol, timolol, pindolol, alprenolol, oxprenolol, penbutolol, bupranolol, metipranolol, nadolol, mepindolol, carazolol, sotalol, metoprolol, betaxolol, celiprolol, bisoprolol, carteolol, esmolol, labetalol, carvedilol, adaprolol, landiolol, nebivolol, epanolol o bucindolol.

En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con un antagonista de angiotensina AII tales como, de forma ilustrativa y con preferencia, losartan, candesartan, valsartan, telmisartan o embursatan.

- 20 En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con un inhibidor de ACE tales como, de forma ilustrativa y con preferencia, enalapril, captopril, lisinopril, ramipril, delapril, fosinopril, quinopril, perindopril otrandopril.

En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con un antagonista de endotelina tales como, de forma ilustrativa y con preferencia, bosentan, darusentan, ambrisentan o sitaxsentan.

- 25 En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con un inhibidor de renina tales como, de forma ilustrativa y con preferencia, aliskireno, SPP-600 o SPP-800.

- 30 En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con un antagonista del receptor de los mineralocorticoides, tales como, de forma ilustrativa y con preferencia, espironolactona o eplerenona.

- 35 En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con un diurético del asa tales como, por ejemplo, furosemida, torasemida, bumetanida y piretanida, con diuréticos que ahorran potasio tales como, por ejemplo, amilorida y triamtereno, con antagonistas de aldosterona tales como, por ejemplo, espironolactona, canrenoato de potasio y eplerenona, así como diuréticos de tiazina tales como, por ejemplo, hidroclorotiazida, clorotalidona, xipamida e indapamida.

- 40 Por agentes que modifican el metabolismo de los lípidos se entienden, con preferencia, compuestos del grupo de los inhibidores de CETP, agonistas del receptor de tiroides, inhibidores de la síntesis del colesterol tales como inhibidores de la HMG-CoA-reductasa o la síntesis de escualeno, inhibidores de ACAT, inhibidores de MTP, agonistas de PPAR-alfa, PPAR-gamma y/o PPAR-delta, inhibidores de la absorción del colesterol, adsorbedores de ácido biliar polimérico, inhibidores de la reabsorción de ácido biliar, inhibidores de lipasa, así como antagonistas de lipoproteína (a).

En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con un inhibidor de CETP, tales como, de forma ilustrativa y con preferencia, dalcetrapib, BAY 60-5521, anacetrapib o vacuna CETP (CETi-1).

- 45 En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con un agonista del receptor de tiroides tales como, de forma ilustrativa y con preferencia, D-tiroxina, 3,5,3'-triyodotironina (T3), CGS 23425 o axitirome (CGS 26214).

- 50 En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con un inhibidor de la HMG-CoA-reductasa de la clase de las estatinas tales como, de forma ilustrativa y con preferencia, lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, rosuvastatina o pitavastatina.

En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con un inhibidor de la síntesis de escualeno tales como, de forma ilustrativa y con preferencia, BMS-188494 o TAK-475.

En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con un inhibidor de ACAT, tales como, de forma ilustrativa y con preferencia, avasimibe, melinamida, oactimibe, eflucimibe o SMP-797.

- 5 En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con un inhibidor de MTP, tales como, de forma ilustrativa y con preferencia, implitapida, BMS-201038, R-103757 o JTT-130.

En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con un agonista de PPAR-gamma, tales como, de forma ilustrativa y con preferencia, pioglitazona o rosiglitazona.

- 10 En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con un agonista de PPAR-delta, tales como, de forma ilustrativa y con preferencia, GW 501516 o BAY 68-5042.

- 15 En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con un inhibidor de la absorción del colesterol, tal como, de forma ilustrativa y con preferencia, ezetimibe, tiqueside o pamaqueside.

En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con un inhibidor de lipasa, tales como, de forma ilustrativa y con preferencia, orlistato.

- 20 En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con un adsorbente de ácido biliar polimérico, tales como, de forma ilustrativa y con preferencia, colestiramina, colestipol, colesolvam, CholestaGel o colestimida.

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

- 25 En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con un antagonista de lipoproteína (a), tales como, de forma ilustrativa y con preferencia, Gemcabeno calcio (CI-1027) o ácido nicotínico.

Otro objeto de la presente invención son medicamentos que contienen al menos un compuesto según la invención, usualmente junto con uno o varios coadyuvantes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente apropiados, así como su uso para los fines antes mencionados.

- 30 Los compuestos según la invención pueden actuar sistémica y/o localmente. Para este fin, se pueden administrar de manera apropiada 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, los compuestos según la invención se pueden administrar en formas de aplicación apropiadas.

- 35 Para la administración oral, son apropiadas las formas de administración que funcionan según el estado de la técnica y que suministran rápidamente y/o de forma modificada los compuestos según la invención, que contienen los compuestos según la invención en forma cristalina y/o amorfa y/o disuelta, como por ejemplo comprimidos (comprimidos no recubiertos o recubiertos, por ejemplo, con revestimientos resistentes a los jugos gástricos o de rápida disolución o insolubles, que controlan la liberación del compuesto según la invención), comprimidos que se desintegran rápidamente en la cavidad bucal o comprimidos/oblas, películas/líofilizados, cápsulas (por ejemplo, cápsulas de gelatina dura o blanda), grageas, granulados, pellas, polvos, emulsiones, suspensiones, aerosoles o soluciones.
- 40

- 45 La administración parenteral se puede realizar evitando la etapa de resorción (por ejemplo, por vía intravenosa, intraarterial, intracardial, intraespinal o intralumbal) o incorporando una resorción (por ejemplo, por vía intramuscular, subcutánea, intracutánea, percutánea o intraperitoneal). Para la administración parenteral, son apropiadas como formas de administración, por ejemplo, preparaciones inyectables y de infusión en forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, líofilizados o polvos estériles.

- 50 Para las otras vías de administración, son apropiadas, por ejemplo, formas medicamentosas para inhalación (por ejemplo, inhaladores de polvos, nebulizadores), gotas, soluciones o sprays nasales, comprimidos de administración lingual, sublingual o bucal, películas/oblas o cápsulas, supositorios, preparaciones óticas u oftálmicas, cápsulas vaginales, suspensiones acuosas (lociones, mezclas para agitar), suspensiones lipófilas, pomadas, cremas, sistemas terapéuticos transdérmicos (por ejemplo, parches), leche, pastas, espumas, polvos espolvoreables, implantes o endoprótesis vasculares.

Se prefieren la administración oral o parenteral, en especial la administración oral.

- Los compuestos según la invención se pueden convertir en las formas de administración explicadas. Esto se puede realizar de una manera en sí conocida por mezcla con coadyuvantes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente apropiados. Entre estos coadyuvantes se cuentan, 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 del sabor y/o del olor.
- En general, resultó ventajoso administrar, con una aplicación parenteral, cantidades de aproximadamente 0,001 a 1 mg/kg, con preferencia de aproximadamente 0,01 a 0,5 mg/kg de peso corporal para obtener resultados eficaces. En el caso de una aplicación oral, la dosis es de aproximadamente 0,01 a 100 mg/kg, con preferencia de aproximadamente 0,01 a 20 mg/kg y con preferencia muy especial, de 0,1 a 10 mg/kg de peso corporal.
- A pesar de ello, también puede ser dado el caso necesario apartarse de las cantidades mencionadas, para ser precisos, en función del peso corporal, la vía de administración, el comportamiento individual frente al principio activo, el tipo de preparación y el momento en o intervalo con el que se realiza la administración. De esta manera, en algunos casos puede ser suficiente menos de la cantidad mínima previamente mencionada, mientras que, en otros casos, se debe superar el límite superior mencionado. En el caso de la administración de mayores cantidades, puede ser recomendable dividir las en varias administraciones individuales a lo largo del día.
- Los siguientes ejemplos de realización explican la invención. La invención no está limitada a estos ejemplos.
- Los porcentajes en los siguientes ensayos y ejemplos, siempre que no se indique otra cosa, son porcentajes en peso; las partes son partes en peso. Las relaciones de disolventes, relaciones de dilución e indicaciones de concentraciones de soluciones líquido-líquido se refieren, en cada caso, al volumen.

A. Ejemplos

Abreviaturas y acrónimos:

ac.	solución acuosa
calc.	calculado
s. a.	Singlete ancho (en RMN)
IQD	ionización química directa (en EM)
desc.	punto de descomposición
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
DSC	calorimetría diferencial dinámica
d. t.	del teórico (en el caso del rendimiento)
eq.	equivalente(s)
IEP	ionización por electronebulización (en EM)
Et	Etilo
exp.	experimental
h	hora(s)
HPLC	cromatografía líquida a alta presión, de alto rendimiento
EMAR	espectrometría de masas de alta resolución
conc.	concentrado
CL-EM	espectrometría de masas acoplada con cromatografía de líquidos
LiHMDS	hexametildisilazida de litio
Me	metilo
min	minuto(s)
EM	espectrometría de masas
RMN	espectrometría de resonancia magnética
Pd ₂ dba ₃	tris-(dibencilidenacetona)-dipaladio
Ph	Fenilo
PLM	microscopio óptico de polarización
TA	temperatura ambiente
R _t	tiempo de retención (en HPLC)
TGA	análisis termogravimétrico
THF	tetrahidrofurano
UV	espectrometría ultravioleta
v/v	relación volumen a volumen (de una solución)

Procedimientos de CL/EM:

Procedimiento 1: tipo de equipo EM: Waters ZQ; tipo de equipo HPLC: Agilent serie 1100; UV DAD; 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 $\rightarrow$ 3,0 min 10% de A $\rightarrow$ 4,0 min 10% de A $\rightarrow$ 4,1 min 100% de A (flujo 2,5 ml/min); horno: 55 °C; flujo: 2 ml/min; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 2: instrumento: Waters ACQUITY SQD UPLC System; 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 $\rightarrow$ 1,2 min 5% de A $\rightarrow$ 2,0 min 5% de A horno: 50 °C; flujo: 0,40 ml/min; detección UV: 210 – 400 nm.

Procedimiento 3: instrumento: Micromass Quattro Premier con Waters UPLC Acquity; columna: Thermo Hypersil GOLD 1,9 μ 50 x 1 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 90% de A $\rightarrow$ 0,1 min 90% de A $\rightarrow$ 1,5 min 10% de A $\rightarrow$ 2,2 min 10% de A horno: 50 °C; flujo: 0,33 ml/min; detección UV: 210 nm.

Procedimientos generales:

PLM: La microscopia óptica de polarización se realizó con un sistema de tamaños de partículas en microscopio óptico de polarización Clemex PS3 con un microscopio Leica DM, que está equipado con lentes 50X, 100X, 200X y 500X, una cámara digital monocromática de alta resolución de 1600x1200 píxeles y una estación motorizada X-Y Marzhauser (controlada con un equipo de mando Clemex ST-2000). Las muestras del material cristalino se midieron en un portaobjetos de vidrio (76x26 mm) en una gota de aceite, tapando la muestra con un vidrio (22x40 mm).

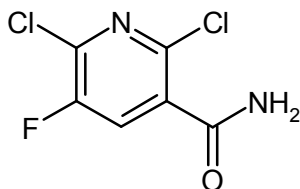
DSC: La calorimetría diferencial dinámica se usó para determinar los puntos de fusión. La determinación se realizó con un equipo Mettler-Toledo 823^e DSC, que estaba equipado con un robot para muestras TSO801RO y el software STAR^e. Se pesaron aproximadamente 1,5 a 3 mg de la muestra en una pequeña bandeja de aluminio, las tapas perforadas se cerraron. El flujo de calor se midió en un intervalo de temperaturas de 30 a 400 °C a una velocidad de calentamiento de 10 °C/min y bajo flujo de argón de 30 ml/min.

TGA: El análisis termogravimétrico se realizó con un equipo Mettler-Toledo TGA/SDTA851^e TGA, que estaba equipado con un robot de muestras TSO801RO y el software STAR^e. Se pesaron aproximadamente 1,5 a 3 mg de la muestra en una pequeña bandeja de aluminio abierta (100 μ l). El peso de la muestra se midió en un intervalo de temperaturas de 30 a 400 °C a una velocidad de calentamiento de 10 °C/min y bajo flujo de argón de 30 ml/min.

Los análisis elementales se realizaron según los procedimientos conocidos por el experto de acuerdo con la norma industrial DIN-ISO 17025 de Currenta GmbH & Co.

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

2,6-dicloro-5-fluoronicotinamida



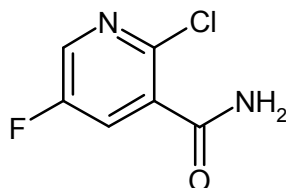
Una suspensión de 25 g (130,90 mmol) de 2,6-dicloro-5-fluoro-3-cianopiridina en ácido sulfúrico conc. (125 ml) se agitó durante 1 h a 60-65 °C. Después de enfriar hasta TA, el contenido del matraz se vertió en agua helada y se extrajo tres veces con acetato de etilo (en cada caso 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (100 ml) y luego con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (100 ml), se secaron y se concentraron en el evaporador rotativo. El material obtenido se secó a alto vacío.

Rendimiento: 24,5 g (90 % del teórico)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,95 (s. a., 1H), 8,11 (s. a., 1H), 8,24 (d, 1H).

Ejemplo 2A

2-Cloro-5-fluoronicotinamida



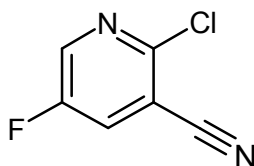
A una suspensión de 21,9 g (335,35 mmol) de zinc en metanol (207 ml) se añadieron a TA 44 g (210,58 mmol) de 2,6-dicloro-5-fluoronicotinamida. Luego se mezcló con ácido acético (18,5 ml) y bajo agitación se calentó durante 24 h a reflujo. Luego el contenido del matraz se decantó del zinc y se añadieron acetato de etilo (414 ml) así como solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (414 ml) y se agitó de modo intenso. A continuación, se filtró por succión sobre tierra de diatomeas y se lavó tres veces con acetato de etilo (cada vez 517 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se lavó con acetato de etilo (258 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron una vez con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (414 ml), se secaron y se concentraron al vacío. Los cristales así obtenidos se mezclaron con diclorometano (388 ml) y se agitaron durante 20 min. Se volvió a filtrar por succión y se lavó posteriormente con éter dietílico y se absorbió en seco.

Rendimiento: 20,2 g (53 % del teórico)

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 7,87 (s. a., 1H), 7,99 (dd, 1H), 8,10 (s. a., 1H), 8,52 (d, 1H).

Ejemplo 3A

2-Cloro-5-fluoronicotinonitrilo



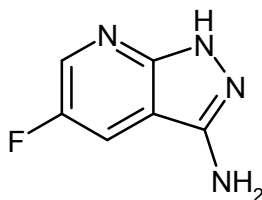
Una suspensión de 46,2 g (264,66 mmol) de 2-cloro-5-fluoronicotinamida en diclorometano (783 ml) se mezcló con 81,2 ml (582,25 mmol) de trietilamina y se enfrió hasta 0 °C. Bajo agitación se añadieron luego lentamente gota a gota 41,12 ml (291,13 mmol) de anhídrido de ácido trifluoroacético y se agitó durante 1,5 h a 0 °C. La solución de reacción se lavó luego dos veces con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (cada vez 391 ml), se secó y se concentró al vacío.

Rendimiento: 42,1 g (90 % del teórico).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 8,66 (dd, 1H), 8,82 (d, 1H).

Ejemplo 4A

5-Fluoro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina



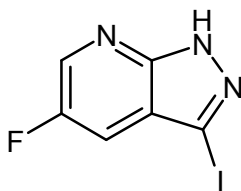
Una suspensión de 38,5 g (245,93 mmol) de 2-cloro-5-fluoronicotinonitrilo se dispuso en 1,2-etanodiol (380 ml) y luego se mezcló con hidrato de hidrazina (119,6 ml, 2,459 mol). Se calentó bajo agitación durante 4 h a reflujo. Al enfriar, se precipitó el producto. Los cristales amarillos se mezclaron con agua (380 ml) y se agitaron durante 10 min a TA. A continuación, la suspensión se filtró por succión sobre una frita, se lavó con agua (200 ml) y con THF a -10 °C (200 ml). El residuo se secó a alto vacío sobre pentóxido de fósforo.

Rendimiento: 22,8 g (61 % del teórico)

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 5,54 (s, 2H), 7,96 (dd, 1H), 8,38 (m, 1H), 12,07 (m, 1H).

Ejemplo 5A

5-Fluoro-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-b]piridina

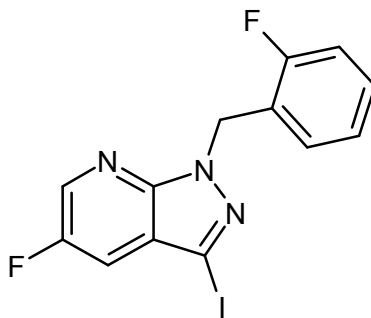


5 En THF (329 ml) se dispusieron 10 g (65,75 mmol) de 5-fluoro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina y se enfrió hasta 0 °C. A continuación, se añadieron lentamente 16,65 ml (131,46 mmol) de complejo de trifluoruro de boro-éter dietílico. La mezcla de reacción se siguió enfriando hasta -10 °C. Luego se añadió lentamente una solución de 10,01 g (85,45 mmol) de isopentilnitrito en THF (24,39 ml) y se agitó durante otros 30 min. La mezcla se diluyó con éter dietílico frío (329 ml) y el sólido obtenido se filtró. La sal de diazonio preparada de esta manera se vertió en porciones en una solución a 0 °C de 12,81 g (85,45 mmol) de yoduro de sodio en acetona (329 ml) y la mezcla se agitó durante 30 min a TA. La mezcla de reacción se vertió en agua helada (1,8 l) y se extrajo dos veces con acetato de etilo (cada vez 487 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio (244 ml), se secaron, se filtraron y se concentraron. Se obtuvieron 12,1 g (pureza al 86%, 60 % d. t.) del compuesto deseado en forma de un sólido marrón. El producto crudo se hizo reaccionar sin ulterior purificación.

10 CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,68$ min; EM (IEPpos): $m/z = 264$ ($M+H$)⁺

Ejemplo 6A

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



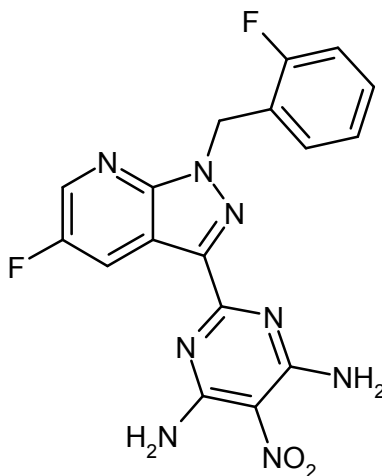
20 En DMF (2538 ml) se dispusieron 141 g (462,11 mmol) del compuesto del Ejemplo 5A y luego se añadieron 96,09 g (508,32 mmol) de bromuro de 2-fluorobencilo, así como 165,62 g (508,32 mmol) de carbonato de cesio. La mezcla se agitó durante dos horas a TA. A continuación, la mezcla de reacción se vertió en solución acuosa saturada de cloruro de sodio (13670 ml) y se extrajo dos veces con acetato de etilo (5858 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio (3905 ml), se secaron, se filtraron y se concentraron. El residuo se cromatografió en gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo 97:3) y las fracciones de producto se concentraron. El sólido obtenido se disolvió en diclorometano y se lavó una vez con solución acuosa saturada de tiosulfato de sodio (500 ml) y luego con solución acuosa saturada de cloruro de sodio (500 ml). Se secó hasta sequedad y el residuo se suspendió con éter dietílico, se filtró por succión y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 106,6 g (62 % d. t.) del compuesto deseado.

25 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 5,73$ (s, 2H), 7,13 - 7,26 (m, 3H), 7,33 - 7,41 (m, 1H), 7,94 (dd, 1H), 8,69 - 8,73 (m, 1H).

30

Ejemplo 7A

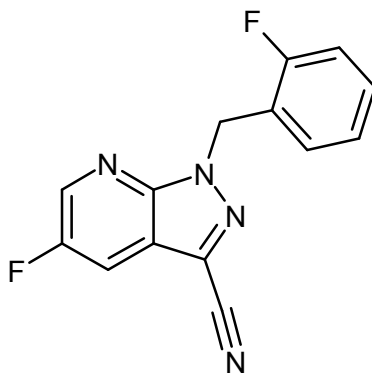
2-[5-Fluoro-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-nitropirimidin-4,6-diamina



En 1,4-dioxano (86 ml) se dispusieron 860 mg (2,32 mmol) del compuesto del Ejemplo 6A bajo argón y la mezcla de reacción se enjuagó durante 10 min con argón. Luego se añadieron 3,51 ml (6,95 mmol) de hexabutildiestaño, así como 483 mg (2,55 mmol) de 2-cloro-5-nitropirimidin-4,6-diamina (la preparación se realizó análogamente a: Helvetica Chimica Acta (1951), 34, 835-40). A continuación, se añadieron 860 mg (0,744 mmol) de tetraquis(trifenilfosfina)-paladio (0) y la mezcla de reacción se calentó durante la noche a reflujo. Luego se enfrió hasta TA, se mezcló con agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se agitó en acetato de etilo, el sólido se filtró y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 355 mg (pureza al 62%, 24% d. t.) del compuesto deseado. El producto crudo se hizo reaccionar sin ulterior purificación.

CL-EM (procedimiento 2): $R_t = 1,03$ minEM (IEPpos): $m/z = 399$ ($M+H$)⁺**Ejemplo 8A**

5-Fluoro-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carbonitrilo



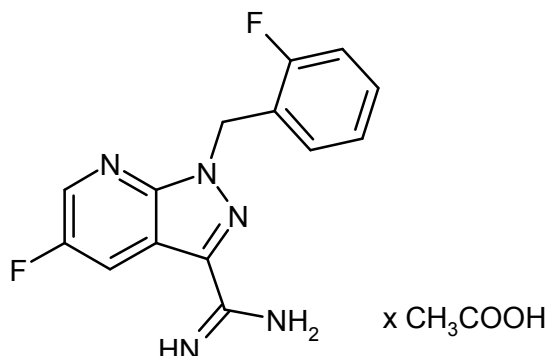
Una suspensión de 16,03 g (43,19 mmol) de 5-fluoro-1-(2-fluorobencil)-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (Ejemplo 6A) y 4,25 g (47,51 mmol) de cianuro de cobre se dispusieron en DMSO (120 ml) y se agitó durante 2 h a 150 °C. Después de enfriar, se enfrió el contenido del matraz hasta aproximadamente 40 °C, se vertió en una solución de agua amoniacal conc. (90 ml) y agua (500 ml), se mezcló con acetato de etilo (200 ml) y se agitó brevemente. La fase acuosa se separó y se extrajo otras dos veces con acetato de etilo (cada vez 200 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con solución acuosa al 10% de cloruro de sodio (cada vez 100 ml), se secaron y se concentraron al vacío. El producto crudo se hizo reaccionar sin ulterior purificación.

Rendimiento: 11,1 g (91 % del teórico)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 5,87$ (s, 2H), 7,17 - 7,42 (m, 4H), 8,52 (dd, 1H), 8,87 (dd, 1H).

Ejemplo 9A

Acetato de 5-fluoro-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carboximidamida



A 2,22 g (41,07 mmol) de metanolato de sodio en metanol (270 ml) se añadieron 11,1 g (41,07 mmol) de 5-fluoro-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carbonitrilo (Ejemplo 8A) y se agitó durante 2 h a TA. Luego se añadieron 2,64 g (49,29 mmol) de cloruro de amonio y ácido acético (9,17 ml) y se calentó durante la noche a reflujo. Luego se concentró hasta sequedad y el residuo se extrajo en agua (100 ml) y acetato de etilo (100 ml) y se ajustó con lejía de soda 2 N a pH 10. Se agitó intensamente durante aproximadamente 1 h a TA. La suspensión obtenida se filtró por succión y se lavó nuevamente con acetato de etilo (100 ml), agua (100 ml) y acetato de etilo (100 ml). El residuo se secó sobre pentóxido de fósforo a alto vacío.

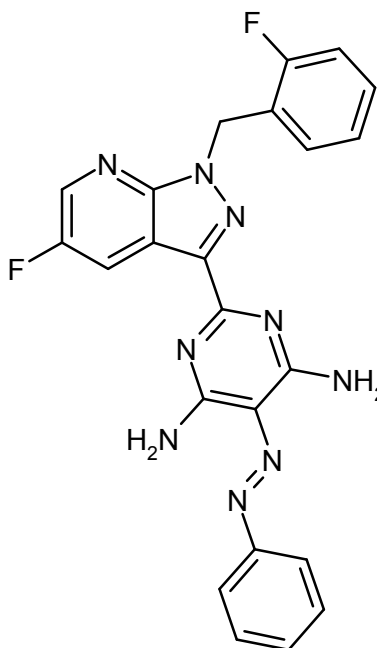
Rendimiento: 9,6 g (78 % d. t.)

EM (IEPpos): $m/z = 288 (M+H)^+$

RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1,85$ (s, 3H), 5,80 (s, 2H), 7,14 - 7,25 (m, 3H), 7,36 (m, 1H), 8,42 (dd, 1H), 8,72 (dd, 1H).

Ejemplo 10A

2-[5-Fluoro-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-[(E)-fenildiazenil]pirimidin-4,6-diamina



A agua (40 ml) y ácido clorhídrico concentrado (7,07 ml) se agregaron bajo agitación 3,85 g (41,34 mmol) de anilina y se enfrió hasta 0 °C. A continuación, se añadió gota a gota una solución de 2,85 g (41,34 mmol) de nitrito de sodio en agua (21 ml) entre 0 °C y 5 °C y se agitó durante 15 min a 0 °C. Luego se añadió de inmediato a 0 °C una solución de 4,28 g (52,25 mmol) de acetato de sodio en agua (19 ml) y luego se vertió gota a gota bajo buena agitación una solución de 2,73 g (41,34 mmol) de dinitrilo de ácido malónico en etanol (10 ml). Después de 2 h a 0 °C se filtró el precipitado producido y se lavó tres veces con agua (cada vez 50 ml) y con éter de petróleo (50 ml). El residuo aún húmedo se disolvió en DMF (46 ml) y se vertió gota a gota en una solución de 9,5 g (33,07 mmol) de

acetato de 5-fluoro-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carboximidamida (Ejemplo 9A) en DMF (46 ml) y trietilamina (5,76 ml) a exactamente 85 °C. A continuación, se agitó durante 4 h a 100 °C y se dejó enfriar durante la noche hasta TA. La mezcla se vertió en agua (480 ml) y se agitó durante 1 h a TA. Después de filtrar por succión del precipitado, se lavó dos veces con agua (cada vez 100 ml) y dos veces con metanol (cada vez 50 ml) y luego se secó a alto vacío.

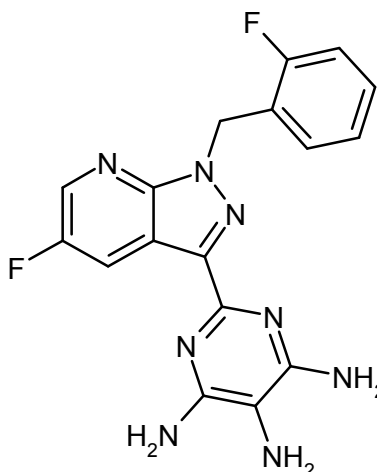
Rendimiento: 9,6 g (59 % d. t.)

CL-EM (procedimiento 2): $R_t = 1,21$ min

EM (IEPpos): $m/z = 458$ ($M+H$)⁺

Ejemplo 11A

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



Variante A: Obtención a partir del Ejemplo 7A:

En piridina (30 ml) se dispusieron 378 mg (0,949 mmol) del compuesto del Ejemplo 7A y luego se añadieron 143 mg (0,135 mmol) de paladio (al 10% sobre carbón). La mezcla se hidrogenó durante la noche a TA bajo presión normal de hidrógeno. A continuación, la suspensión se filtró sobre tierra de diatomeas y la torta filtrante se lavó con etanol. El filtrado se concentró y proporcionó 233 mg (al 81%, 51% d. t.) del compuesto deseado, que se hicieron reaccionar sin ulterior purificación.

Variante B: Obtención a partir del Ejemplo 10A:

En DMF (800 ml) se dispusieron 39,23 g (85,75 mmol) del compuesto del Ejemplo 10A y luego se añadieron 4 g de paladio (al 10% sobre carbón). Se hidrogenó bajo agitación durante la noche a presión normal de hidrógeno. La preparación se filtró sobre tierra de diatomeas y se lavó con un poco de DMF y luego con un poco de metanol y se concentró hasta sequedad. El residuo se mezcló con acetato de etilo y se agitó vigorosamente, el precipitado se filtró por succión, se lavó con acetato de etilo y éter diisopropílico y se secó sobre Sicapent a alto vacío.

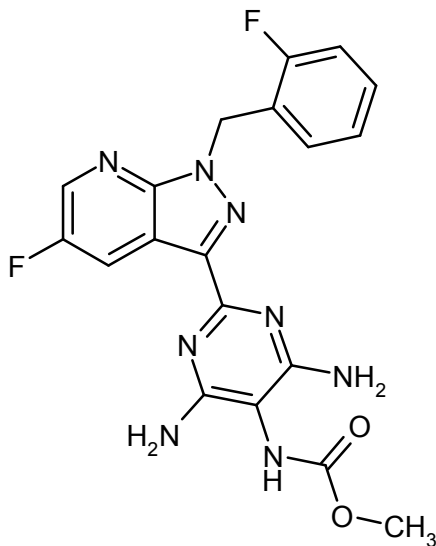
Rendimiento: 31,7 g (100 % del teórico)

CL-EM (procedimiento 2): $R_t = 0,78$ min

EM (IEPpos): $m/z = 369$ ($M+H$)⁺

Ejemplos de realización:**Ejemplo 1**

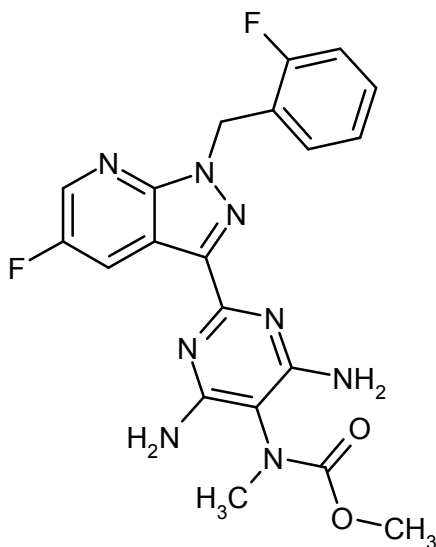
{4,6-Diamino-2-[5-fluoro-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pirimidin-5-il}carbamato de metilo



- 5 En piridina (600 ml) se dispusieron 31,75 g (86,20 mmol) del compuesto del Ejemplo 11A bajo argón y se enfrió hasta 0 °C. A continuación, se añadió gota a gota una solución de 6,66 ml (86,20 mmol) de éster metílico de ácido clorofórmico en diclorometano (10 ml) y la mezcla se agitó durante 1 h a 0 °C. Luego se llevó la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se concentró al vacío y se codestiló varias veces con tolueno. El residuo se agitó con agua/etanol y luego se filtró por succión sobre una frita y a continuación se lavó con etanol y acetato de etilo. A
- 10 continuación, se agitó el residuo varias veces con éter dietílico, se filtró por succión y luego se secó a alto vacío.
 Rendimiento: 24,24 g (65 % del teórico)
 CL-EM (procedimiento 2): $R_t = 0,79$ min
 EM (IEPpos): $m/z = 427$ ($M+H$)⁺
 RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 3,62$ (s. a., 3H), 5,79 (s, 2H), 6,22 (s. a., 4H), 7,10 - 7,19 (m, 2H), 7,19 - 7,26 (m, 1H), 7,32 - 7,40 (m, 1H), 7,67 y 7,99 (2 s. a., 1H), 8,66 (m, 1H), 8,89 (dd, 1H).
- 15

Ejemplo 2

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



- 20 200 mg (0,469 mmol) de {4,6-diamino-2-[5-fluoro-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pirimidin-5-il}carbamato de metilo (Ejemplo 1) se dispusieron en THF (5 ml) a 0 °C. Luego se añadieron 0,704 ml (0,704 mmol)

de solución de hexametildisilazano de litio (1 M en THF) y se agito durante 20 min a esta temperatura. A continuación, se añadieron 43,8 µl (0,704 mmol) de yodometano y se calentó hasta temperatura ambiente. Después de 1 h a esta temperatura se interrumpió con agua (1 ml), se concentró y el residuo se separó por medio de RP-HPLC preparativa (gradiente de agua (+0,05% de ácido fórmico)-acetonitrilo).

5 Rendimiento: 90 mg (44 % del teórico)

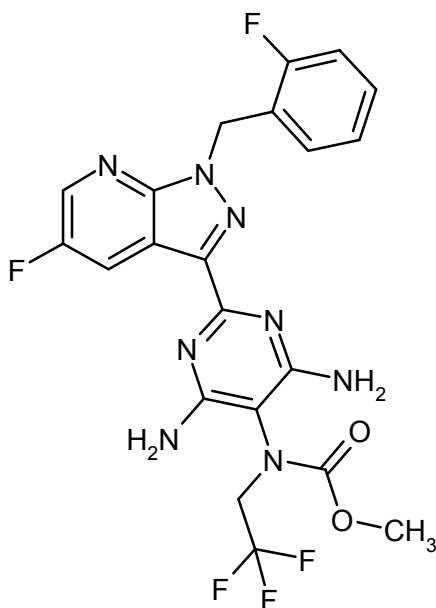
CL-EM (procedimiento 2): $R_t = 0,85$ min

EM (IEPpos): $m/z = 441$ ($M+H$)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3,00$ (s, 3H), 3,53 y 3,66 (2 s, 3H), 5,81 (s, 2H), 6,57 (s. a., 4H), 7,13 (m, 2H), 7,22 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 8,67 (m, 1H), 8,87 (dd, 1H).

10 Ejemplo 3

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



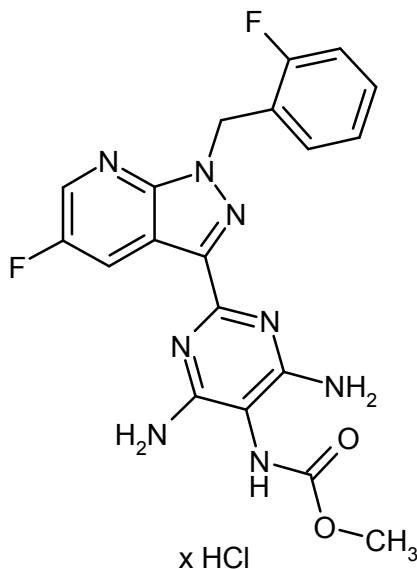
Se suspendieron 3,470 g (8,138 mmol) del compuesto del Ejemplo 1 en 35 ml de THF, se mezclaron a 0 °C con 358 mg (8,952 mmol) de hidruro de sodio (suspensión al 60% en aceite mineral) y se agitó durante 90 min a 0 °C, formándose una solución. Se añadieron 2,519 g (8,952 mmol) de 2,2,2-trifluoroetiltriclorometansulfonato y la mezcla se agitó durante 48 h a TA. A continuación, se agitó con agua y se concentró en el evaporador rotativo. El residuo se extrajo en acetato de etilo, la fase orgánica se lavó dos veces con agua y se secó sobre sulfato de sodio. Se obtuvieron 5,005 g del compuesto meta (79 % d. t., pureza por HPLC 65%). 250 mg del residuo se purificaron por medio de HPLC preparativa (eluyente: metanol/agua, gradiente 30:70 → 90:10).

CL-EM (procedimiento 2): $R_t = 0,97$ min; EM (Elpos): $m/z = 509$ [$M+H$]⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3,63 (s, 3H), 4,06-4,15 (m, 2H), 5,80 (s, 2H), 6,46 (s. a., 4H) 7,11-7,15 (m, 2H), 7,20-7,25 (m, 1H), 7,33-7,38 (m, 1H), 8,66 (dd, 1H), 8,91 (dd, 1H).

Ejemplo 4

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



- 5 Una solución de 100 mg (0,235 mmol) del Ejemplo 1 en 2 ml de 1,4-dioxano se preparó en un tubo de vidrio marrón de 5 ml. A esta solución, se añadieron sucesivamente 2 ml de isopropanol y 235 μ l (0,235 mmol) de ácido clorhídrico 1 M y la solución se agitó a TA hasta evaporar los disolventes. Después de secar al aire, se aislaron 102 mg (94% d. t.) del compuesto del título.

PLM (100x): cristalino

- 10 DSC: 224 °C (desc., $\Delta H = 189$ J/g)

TGA: 1% de pérdida de peso a 80 °C

CL-EM (procedimiento 3): $R_t = 0,91$ min

EM (IEPpos): $m/z = 427$ (M+H)⁺

- 15 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3,35 y 3,65 (2 s, 3H), 5,92 (s, 2H), 7,15 (dd, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,37 (m, 1H), 7,75 (s. a., 4H), 8,08 y 8,39 (2 s, 1H), 8,82 (m, 2H), 13,2 (s. a., 1H).

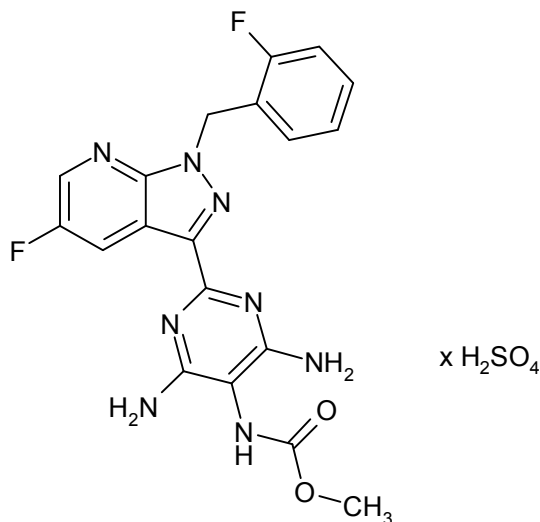
Análisis elemental para C₁₉H₁₆F₂N₈O₂ + HCl:

calc.: %C 49,31; %H 3,70; %N 24,21;

experimental: %C 49,5; %H 3,7; %N 24,3.

Ejemplo 5

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



Una solución de 100 mg (0,235 mmol) del Ejemplo 1 en 2 ml de 1,4-dioxano se preparó en un tubo de vidrio marrón de 5 ml. A esta solución se añadieron sucesivamente 2 ml de isopropanol y una solución de 938 μ l (0,235 mmol) de ácido sulfúrico 0,25 M y la solución se agitó hasta TA hasta evaporar los disolventes. Después de secar al aire, se aislaron 103 mg (83,7% d. t.) del compuesto del título.

5 PLM (100x): cristalino

DSC: 242 °C (desc., $\Delta H = 115$ J/g)

TGA: ninguna pérdida de peso antes del punto de descomposición

CL-EM (procedimiento 3): $R_t = 0,91$ min

EM (IEPpos): $m/z = 427$ ($M+H$)⁺

10 RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 3,56 y 3,66 (2 s, 3H), 5,93 (s, 2H), 7,16 (m, 2H), 7,25 (dd, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,59 (s. a., 4H), 8,03 y 8,32 (2 s, 1H), 8,82 (m, 2H), 13,0 (s. a., 1H).

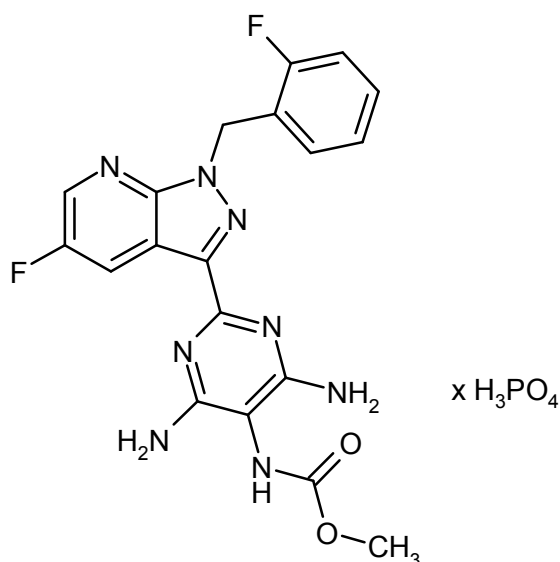
Análisis elemental para $C_{19}H_{16}F_2N_8O_2 + H_2SO_4$:

calc.: %C 43,51; %H 3,46; %N 21,37;

experimental: %C 43,6; %H 3,4; %N 21,2.

15 Ejemplo 6

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



Una solución de 100 mg (0,235 mmol) del Ejemplo 1 en 2 ml de 1,4-dioxano se preparó en un tubo de vidrio marrón de 5 ml. A esta solución se añadieron sucesivamente 2 ml de THF y una solución de 16 μ l (0,235 mmol) de ácido fosfórico al 85% en 0,3 ml de agua y la solución se agitó hasta TA hasta evaporar los disolventes. Después de secar al aire, se aislaron 105 mg (85,4% d. t.) del compuesto del título.

20 PLM (100x): cristalino

DSC: 183°C (desc., $\Delta H = 65$ J/g)

TGA: 6% de pérdida de peso antes del punto de descomposición

25 CL-EM (procedimiento 3): $R_t = 0,91$ min

EM (IEPpos): $m/z = 427$ ($M+H$)⁺

RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 3,57 y 3,62 (2 s, señal de agua superpuesta con señal de metilo, 3H), 5,79 (s, 2H), 6,22 (s. a., 4H), 7,15 (m, 2H), 7,22 (dd, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,67 y 7,99 (2 s, 1H), 8,66 (m, 1H), 8,90 (m, 1H).

30 RMN de ^{31}P (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = -1,1

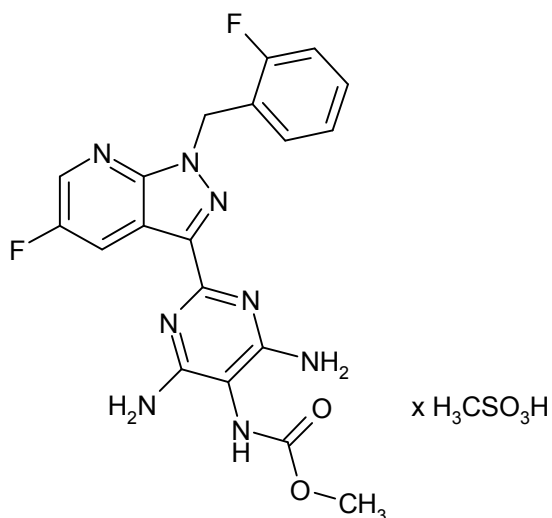
Análisis elemental para $C_{19}H_{16}F_2N_8O_2 + H_3PO_4 + 2 H_2O$:

calc.: %C 40,72; %H 4,14; %N 19,99;

experimental: %C 40,5; %H 4,0; %N 19,5.

Ejemplo 7

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



Una solución de 100 mg (0,235 mmol) del Ejemplo 1 en 2 ml de 1,4-dioxano se preparó en un tubo de vidrio marrón de 5 ml. A esta solución se añadieron sucesivamente 2 ml de etanol y una solución de 22,5 mg (0,235 mmol) de ácido metanosulfónico en 0,3 ml de agua y la solución se agitó hasta TA hasta evaporar los disolventes. Después de secar al aire, se aislaron 103 mg (84% d. t.) del compuesto del título.

PLM (100x): cristalino

DSC: 154 °C ($\Delta H = 11,7$ J/g), 167 °C ($\Delta H = -5$ J/g), 215,2 °C (desc., $\Delta H = 56,1$ J/g)

TGA: pérdida de peso gradual durante la medición

CL-EM (procedimiento 3): $R_t = 0,91$ min

EM (IEPpos): $m/z = 427$ ($M+H$)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2,31 (s, 3H), 3,57 y 3,66 (2 s, 3H), 5,93 (s, 2H), 7,17 (m, 2H), 7,25 (dd, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,66 (s. a., 4H), 8,06 y 8,34 (2 s, 1H), 8,81 (dd, 1H), 8,83 (s, 1H), 13,0 (s. a., 1H).

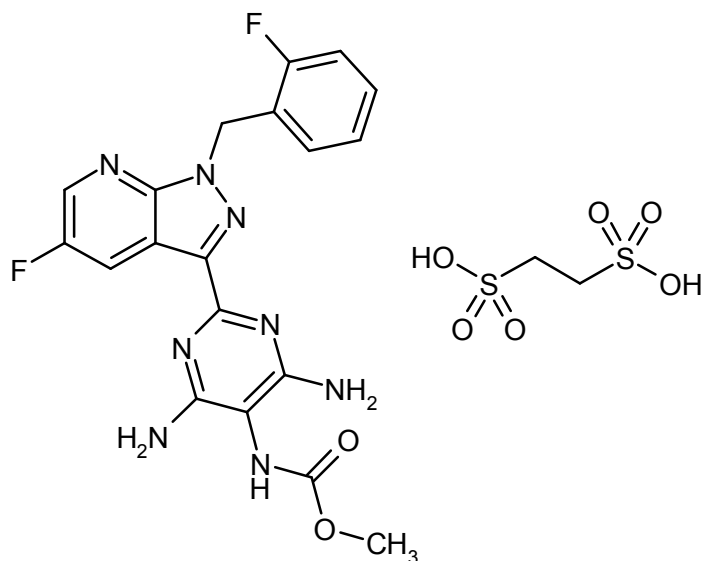
Análisis elemental para C₁₉H₁₆F₂N₈O₂ + CH₄O₃S + H₂O:

calc.: %C 44,44; %H 4,10; %N 20,7;

experimental: %C 44,3; %H 4,1; %N 20,2.

Ejemplo 8

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



Una solución de 100 mg (0,235 mmol) del Ejemplo 1 en 2 ml de 1,4-dioxano se preparó en un tubo de vidrio marrón de 5 ml. A esta solución se añadieron sucesivamente 2 ml de isopropanol y 44,6 mg (0,235 mmol) de ácido etano-1,2-disulfónico y la solución se agitó hasta TA hasta evaporar los disolventes. Después de secar al aire, se aislaron 111 mg (73,7% d. t.) del compuesto del título.

5 PLM (100x): preponderantemente cristalino

DSC: 97 °C (desc., $\Delta H = 103$ J/g)

TGA: pérdida de peso gradual durante la medición

CL-EM (procedimiento 3): $R_t = 0,90$ min

EM (IEPpos): $m/z = 427$ ($M+H$)⁺

10 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2,66 (s, 4H), 3,57 y 3,66 (2 s, señal de agua superpuesta con señal de metilo, 3H), 5,93 (s, 2H), 7,17 (m, 2H), 7,25 (m, 1H), 7,39 (m, 1H), 8,05 y 8,35 (2 s, 1H), 8,80 (dd, 1H), 8,84 (s, 1H).

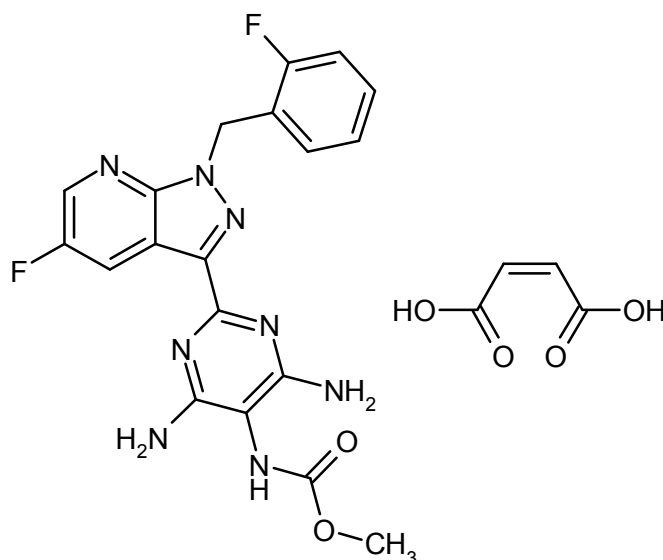
Análisis elemental para C₁₉H₁₆F₂N₈O₂ + C₂H₆O₆S₂ + 0,25 H₂O + 0,25 C₄H₈O₂:

calc.: %C 41,09; %H 3,84; %N 17,42;

experimental: %C 41,2; %H 4,2; %N 17,6.

15 Ejemplo 9

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



Una solución de 100 mg (0,235 mmol) del Ejemplo 1 en 2 ml de 1,4-dioxano se preparó en un tubo de vidrio marrón de 5 ml. A esta solución se añadieron sucesivamente 2 ml de isopropanol y 27,2 mg (0,235 mmol) de ácido maleico y la solución se agitó hasta TA hasta evaporar los disolventes. Después de secar al aire, se aislaron 108 mg (84,9% d. t.) del compuesto del título.

20 PLM (100x): cristalino

DSC: 192 °C (desc., $\Delta H = 173$ J/g)

TGA: 3% pérdida de peso antes del punto de descomposición

25 CL-EM (procedimiento 3): $R_t = 0,91$ min

EM (IEPpos): $m/z = 427$ ($M+H$)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3,56 y 3,64 (2 s, superpuesto por señal de dioxano, 3H), 5,85 (s, 2H), 6,16 (s, 2H), 6,9 (s. a., 4H), 7,15 (m, 2H), 7,23 (dd, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,85 y 8,13 (2 s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,86 (dd, 1H).

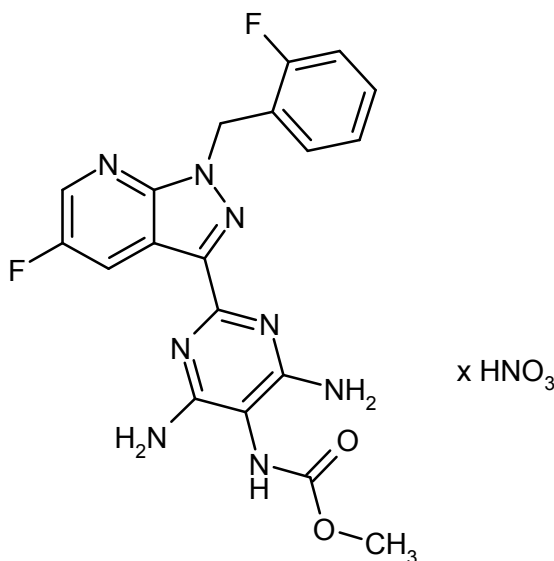
30 Análisis elemental para C₁₉H₁₆F₂N₈O₂ + C₄H₄O₄ + 0,5 H₂O + 0,5 C₄H₈O₂:

calc.: %C 50,42; %H 4,23; %N 18,82;

experimental: %C 50,7; %H 3,9; %N 18,8.

Ejemplo 10

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



Una solución de 100 mg (0,235 mmol) del Ejemplo 1 en 2 ml de isopropanol se preparó en un tubo de vidrio marrón de 5 ml. A esta solución se añadieron sucesivamente 2 ml de isopropanol y 0,235 μ l (0,235 mmol) de ácido nítrico 1 M y la solución se agitó hasta TA hasta evaporar los disolventes. Después de secar al aire, se aislaron 103 mg (89,7% d. t.) del compuesto del título.

PLM (100x): cristalino

DSC: 175 °C (desc., $\Delta H = -224$ J/g)

TGA: 3% de pérdida de peso antes del punto de descomposición

CL-EM (procedimiento 3): $R_t = 0,91$ min

EM (IEPpos): $m/z = 427$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3,57 y 3,66 (2 s, 3H), 5,93 (s, 2H), 7,16 (m, 2H), 7,25 (dd, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,65 (s. a., 4H), 8,02 y 8,32 (2 s, 1H), 8,80 (dd, 1H), 8,83 (s, 1H), 13,0 (s. a., 1H).

Análisis elemental para C₁₉H₁₆F₂N₈O₂ + HNO₃ + 0,75 H₂O:

calc.: %C 45,38; %H 3,71; %N 25,07;

experimental: %C 45,4; %H 3,7; %N 25,0.

B. Evaluación de la eficacia farmacológica

La acción farmacológica de los compuestos según la invención se puede mostrar en los siguientes ensayos:

B-1. Acción miorelajante *in vitro*

Se aturden conejos por un golpe en la nuca y se desangran. Se extrae la aorta, se libera de tejido adherido, se divide en anillos de 1,5 mm de ancho y se colocan bajo una pretensión en baños de órganos de 5 ml con solución de Krebs-Henseleit caliente a 37 °C, gasificada con carbógeno de la siguiente composición (en cada caso, mM): cloruro de sodio: 119; cloruro de potasio: 4,8; dihidrato de cloruro de calcio: 1; heptahidrato de sulfato de magnesio: 1,4; hidrógeno-fosfato de potasio: 1,2; hidrogenocarbonato de sodio: 25; glucosa: 10. La fuerza de contracción se calcula con células Statham UC2, se incrementa y se digitaliza a través de un conversor A/D (DAS-1802 HC, Keitley Instruments Múnich), y se registra paralelamente en un registrador. Para generar una contracción, se añade fenilefrina al baño de forma acumulativa en concentración creciente. Después de varios ciclos de control, se añade la sustancia por investigar en cada paso con una dosificación cada vez mayor y se compara la altura de la contracción con la altura de la contracción alcanzada en el último paso previo. De ello se calcula la concentración necesaria para reducir la altura del valor de control en un 50% (valor de IC₅₀). El volumen de aplicación estándar es de 5 μ l, la proporción de DMSO en la solución del baño es del 0,1%.

Los valores representativos de IC₅₀ para los compuestos según la invención se reproducen en la siguiente tabla (Tabla 1):

Tabla 1:

Ejemplo N.º	CI ₅₀ [nM]
1	958
2	251
3	515

B-2. Acción en la línea de célula reportera recombinante de guanilatociclasa

5 La acción celular de los compuestos según la invención se determina en una línea de células reporteras recombinantes de guanilatociclasa tal como se describe en F. Dundera et al., Anal. Bichen. 339, 104-112 (2005).

Los valores representativos (CEM = concentración efectiva mínima) para los compuestos según la invención se reproducen en la siguiente tabla (Tabla 2):

Tabla 2:

Ejemplo N.º	CEM [µM]
1	0,3
2	0,1
3	0,03

10 B-3. Medición de la tensión arterial radiotelemétrica en ratas despiertas, espontáneamente hipertensas

Para la medición de la tensión arterial descrita a continuación en ratas despiertas, se emplea un sistema de telemetría asequible en comercios de la empresa DATA SCIENCES INTERNATIONAL DSI, Estados Unidos.

El sistema está compuesto por 3 componentes principales:

- emisor implantable (transmisor telemétrico Physiotel®)
- 15 – receptor (receptor Physiotel®), que están unidos a través de un multiplexor (matriz de intercambio de datos DSI) con una
- computadora de adquisición de datos.

La instalación de telemetría permite un registro continuo de la tensión arterial, frecuencia cardíaca y movimiento corporal en animales despiertos en un hábitat habitual.

20 Material animal

Los ensayos se realizan en ratas hembra adultas espontáneamente hipertensas (SHR Okamoto) con un peso corporal de >200 g. Se cruzaron SHR/NCrl de Okamoto Kioto School of Medicine, 1963 de ratas machos Wistar Kioto con tensión arterial muy alta y hembras con tensión arterial ligeramente elevada y se entregaron en F13 para el U.S. National Institutes of Health.

25 Los animales de ensayo se mantienen después de la implantación del emisor de forma aislada en jaulas de Makrolon de tipo 3. Tienen libre acceso a comida estándar y agua.

El ritmo día-noche en el laboratorio de ensayos se cambia por iluminación ambiente a las 6 de la mañana y a las 7 de la noche.

Implantación del emisor

30 Los emisores telemétricos empleados TA11 PA – C40 se implantan quirúrgicamente a los animales de ensayo al menos 14 días antes del primer ensayo en condiciones asépticas. Los animales así instrumentados se pueden volver a usar después de curar la herida del implante.

35 Para la implantación, se narcotizan los animales en ayunas con pentobabital (Nembutal, Sanofi: 50 mg/kg i.p.) y se rasuran y desinfectan en el lado del vientre. Después de abrir el área del estómago a lo largo de la línea alba, se emplea el catéter de medición llenado con líquido del sistema por encima de la bifurcación hacia el cráneo en la aorta descendente y se sujeta con adhesivo de tejidos (VetBonD TM, 3M). La carcasa del emisor se fija de modo intraperitoneal en la musculatura de la pared del estómago y la herida se cierra por capas.

Después de la operación, se administra un antibiótico para la prevención de infección (Tardomyocel COMP Bayer 1 ml/kg s.c.)

Sustancias y soluciones

- 5 Si no se describe otra cosa, las sustancias por ensayar se administran por sonda gástrica a un grupo de animales (n = 6) por vía oral. De acuerdo con el volumen de aplicación de 5 ml/kg de peso corporal, las sustancias de ensayo se suspenden en mezclas disolventes apropiadas o en tilosa al 0,5%.

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

Curso del ensayo

- 10 La instalación de medición de telemetría existente se configura para 24 animales. Cada ensayo se registra bajo un número de ensayo (año mes día).

A las ratas instrumentadas vivas en la instalación, se asigna una antena receptora propia (1010 Receiver, DSI).

- 15 Los emisores implantados son activables desde afuera a través de un interruptor magnético incorporado. Se conmutan a emisión cuando avanza el ensayo. Las señales emitidas se pueden calcular en línea por medio de un sistema de adquisición de datos (Dataquest TM A.R.T. for WINDOWS, DSI) y se procesan de modo correspondiente. El archivo de los datos se realiza en cada caso en una computadora abierta para ello que tiene el número de ensayo.

En el curso estándar, se midieron a lo largo de una duración de 10 segundos en cada caso:

- tensión arterial sistólica (SBP)
- tensión arterial diastólica (DBP)
- 20 – presión media arterial (MAP)
- frecuencia cardíaca (HR)
- actividad (ACT).

- 25 El cálculo de los valores de medición se repite a intervalos de 5 minutos controlados por computadora. Los datos de hinchamiento relevados como valor absoluto se corrigen en el diagrama con la presión barométrica experimental actual (Ambient Pressure Reference Monitor; APR-1) y se archivan en datos individuales. Los otros detalles técnicos se han de extraer de la documentación exhaustiva de la empresa fabricante (DSI).

Si no se describe otra cosa, la administración de las sustancias de ensayo se realiza en el día de ensayo a las 9:00 horas. Después de la aplicación, los otros parámetros descritos son experimentales a las 24 horas.

Evaluación

- 30 Después de terminado el ensayo, se clasifican los datos individuales relevados con el software de análisis (DATAQUEST TM A. R.T. TM ANALYSIS). Como valor en blanco se toman aquí 2 horas antes de la aplicación, de modo que el grupo de datos seleccionados comprende el período de 7:00 horas en el día de ensayo a 9:00 horas del día siguiente.

- 35 Los datos se suavizan durante un período regulable por determinación del valor medio (15 minutos promedio) y se transmiten como archivo de texto a un portador de datos. Los valores de medición previamente clasificados de esta manera y comprimidos se transfieren a plantillas Excel y se representan en tablas. El almacenamiento de los datos relevados se realiza por día de ensayo en una computadora propia que lleva el número de ensayo. Los resultados y los protocolos de ensayo se archivan en forma de papel clasificados por números en carpetas.

Los valores representativos para los compuestos según la invención se reproducen en la siguiente tabla (Tabla 3):

40

Tabla 3:

Ejemplo 1				Ejemplo 2		
	Vehículo	Dosis: 0,3 mg/kg p.o.	Dosis: 3,0 mg/kg p.o.		Vehículo	Dosis: 0,3 mg/kg p.o.
Horas después de la administración de la sustancia	Tensión arterial media (mm de Hg)	Tensión arterial media (mm de Hg)	Tensión arterial media (mm de Hg)	Horas después de la administración de la sustancia	Tensión arterial media (mm de Hg)	Tensión arterial media (mm de Hg)
0	153,6	151,0	149,0	0	149,0	161,3
1	164,5	148,4	129,3	1	158,2	145,7
2	146,7	136,4	111,1	2	142,2	130,5
3	145,4	130,6	106,0	3	149,2	121,5
4	149,6	129,1	107,8	4	152,3	123,1
5	149,9	132,8	109,3	5	155,8	121,6
6	151,6	125,6	106,8	6	147,3	123,8
7	147,6	131,9	110,9	7	147,3	124,4
8	147,5	131,8	109,8	8	149,3	128,7
9	150,8	138,5	114,3	9	151,0	133,7
10	149,8	138,3	114,5	10	152,5	139,2
11	154,0	138,9	115,6	11	150,3	137,9
12	145,3	137,7	118,8	12	146,2	143,0
13	141,1	142,9	120,4	13	143,2	146,0
14	147,8	144,5	122,8	14	146,4	149,2
15	151,0	143,8	125,8	15	150,5	152,3
16	151,3	146,3	131,5	16	145,3	155,5
17	148,8	141,8	124,7	17	143,9	156,3
18	149,2	138,4	129,6	18	150,3	157,3
19	151,2	149,2	135,6	19	147,7	156,9
20	152,6	145,1	135,2	20	153,4	156,3
21	146,3	142,1	129,3	21	148,6	149,3
22	146,3	141,8	128,3	22	153,3	147,1
23	150,3	143,6	130,2	23	151,1	153,1
24	147,4	135,1	130,8	24	154,1	152,3

Bibliografía

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

B-4. Determinación de magnitudes farmacocinéticas después de administración intravenosa y oral

Los parámetros farmacocinéticos de la sustancia se determinan en ratones macho CD-1, ratas macho Wistar y perros Beagle hembra. El volumen de aplicación es en ratones de 10 ml/kg, en ratas, de 5 ml/kg y en perros, de 0,5 ml/kg. La administración intravenosa se realiza en ratones y ratas por medio de una formulación específica de la especie de plasma/DMSO (99/1) y en perros, por medio de agua/PEG400/etanol (50/40/10). A las ratas se les colocó para una más fácil extracción de sangre antes de la administración de la sustancia un catéter de silicona en la vena yugular externa (*Vena jugularis externa*). La operación se realiza un día antes del ensayo bajo narcosis con isoflurano y bajo administración de un analgésico (atropina/rimadil (3/1) 0,1 ml s.c.). La administración de la sustancia se realiza en ratones por inyección rápida i.v., en ratas, por inyección rápida i.v. o por medio de infusión de 15 minutos y en perros, por medio de infusión de 15 minutos. La extracción de sangre se lleva a cabo en ratones después de 0,033, 0,083, 0,17, 0,5, 1, 2, 3, 4, 6, 7 y 24 horas, así como en perros y ratas, una infusión de 15 minutos después de 0,083, 0,25, 0,28 0,33, 0,42, 0,75, 1, 2, 3, 4, 6, 7 y 24 horas, así como en ratas tras la aplicación

de inyección rápida i.v. después de 0,033, 0,083, 0,17, 0,5, 1, 2, 3, 4, 6, 7 y 24 horas. La administración oral de la sustancia disuelta por medio de una sonda gástrica se realiza en todas las especies basándose en una formulación de agua/PEG400/etanol (50/40/10). La extracción de sangre en ratas y perros se realiza aquí después de 0,083, 0,17, 0,5, 0,75, 1, 2, 3, 4, 6, 7 y 24 horas. La sangre se conduce en la extracción a tubitos heparinizados. Luego se obtiene el plasma sanguíneo por medio de centrifugación y dado el caso se almacena a -20 °C para el posterior procesamiento.

A las muestras desconocidas, muestras de calibración y QC se añade un patrón interno (ZK 228859) y sigue una precipitación de proteínas por medio de acetonitrilo en exceso. Después de añadir un tampón de acetato de amonio (0,01 M, pH 6,8 (Ejemplo 1/3) o pH 3,0 (Ejemplo 2)) y posterior vórtex, se centrifuga a 1000 g y se mide el sobrenadante por medio de CL-EM/EM (API 4000, AB Sciex). La separación por cromatografía se realiza en un 1100-HPLC de Agilent. El volumen de inyección es de 10 µl. Como columna de separación, se usa una columna calentada a 40 °C Luna 5µ C8(2) 100A 50x2mm de la empresa Phenomenex. Se usa un gradiente de eluyente binario a 400 µl/min para el Ejemplo 1 (A: tampón acetato de amonio 0,01 M, pH 6,8, B: ácido fórmico al 0,1% en acetonitrilo): 0 min (90 % de A), 1 min. (90 % de A), 3,5 min (15 % de A), 4,5 min (15 % de A), 4,6 min (90 % de A), 7 min (90 % de A). Desviándose de esto, se usa para el Ejemplo 2 un gradiente de eluyente binario a 500 µl/min (A: tampón acetato de amonio 0,01 M pH 3,0, B: ácido fórmico al 0,1 % en acetonitrilo): 0 min (90 % de A), 1,5 min (90 % de A), 3,5 min (10 % de A), 4,5 min (10 % de A), 5 min (90 % de A), 7 min (90 % de A). Discrepando de ello, para el Ejemplo 3 se usa el siguiente gradiente de eluyente binario a 500 µl/min (A: tampón acetato de amonio 0,01 M pH 6,8, B: ácido fórmico al 0,1 % en acetonitrilo): 0 min (90 % de A), 1 min (90 % de A), 3 min (10 % de A), 4 min (10 % de A), 4,5 min (90 % de A), 6 min (90 % de A). La temperatura de la fuente iónica Turbo V es de 500 °C. Se usan los siguientes parámetros del equipo EM: Curtain Gas 20 units (Ejemplo 1), 16 units (Ejemplo 2) o bien 15 units (Ejemplo 3), Ionsprayvoltage 5 kV (Ejemplo 1/2) o 4,5 units (Ejemplo 3), Gas 1 35 units (Ejemplo 1/3) o bien 25 units (Ejemplo 2), Gas 2 30 units, CAD Gas 4 units (Ejemplo 1/3) o 3 units (Ejemplo 2). La cuantificación de las sustancias se realiza por medio de las alturas o mesetas pico de los cromatogramas iónicos extraídos de experimentos específicos de MRM.

De las curvas determinadas de concentración en plasma-tiempo, se calculan las magnitudes farmacocinéticas como AUC, $C_{máx}$, MRT (*mean residence time*), $t_{1/2}$ (tiempo de vida media) y CL (*clearance*) por medio del programa de cálculo farmacocinético validado KinEx (vers. 2,5 y 3).

Como se realiza la cuantificación de las sustancias en plasma, se debe determinar la distribución de sangre/plasma de la sustancia, a fin de poder adecuar los parámetros farmacocinéticos de modo correspondiente. Para ello, se incubaba una cantidad definida de sustancia en sangre completa heparinizada de las correspondientes especies durante 20 min en el mezclador de rodillos a tambor. Después de la centrifugación a 1000 g, se calcula la concentración en plasma experimental (véase arriba) y formación del cociente del valor C_b/C_p .

Después de la administración intravenosa de 0,3 mg/kg de los compuestos según la invención en ratas, se elevaron los siguientes valores:

Ejemplo	1 *	2 **	3 **
AUC _{norm} [kg·h/l]	4,36	1,79	1,36
CL _{sangre} [L/h/kg]	0,29	0,53	1,02
MRT [h]	4,1	2,3	2,3
$t_{1/2}$ [h]	3,4	1,7	1,9
* Infusión de 15 minutos			
** Administración de inyección rápida i.v.			

B-5. Perfil de seguridad

Las sustancias según la invención muestran un perfil de seguridad sorprendentemente ventajosa *in vivo*, que se halló por medio de estudios de seguridad no clínicos de acuerdo con OECD (OECD guidelines for testing of chemicals, N.º 407) y las directivas ICH (3BS2A).

C. Ejemplos de realización para composiciones farmacéuticas

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

Comprimido:

Composición:

100 mg del compuesto según 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 del comprimido 212 mg. Diámetro 8 mm, radio de curvatura 12 mm.

Preparación:

- 5 La mezcla de compuesto según la invención, lactosa y almidón se granula con una solución al 5% (m/m) de PVP en agua. El granulado se mezcla después de secar con el estearato de magnesio durante 5 minutos. Esta mezcla se comprime con una prensa de comprimidos usual (formato del comprimido, ver arriba). Como valor de referencia para la compresión, se usa una fuerza de prensado de 15 kN.

Suspensión de administración oral:

Composición:

- 10 1000 mg del compuesto según la invención, 1000 mg de etanol (96%), 400 mg de Rhodigel® (goma xantana de la empresa FMC, Pensilvania, Estados Unidos) y 99 g de agua.

A una dosis individual de 100 mg del compuesto según la invención le corresponden 10 ml de suspensión oral.

Preparación:

El Rhodigel se suspende en etanol, el compuesto según la invención se añade a la suspensión. Bajo agitación se realiza la adición del agua. Se agita hasta terminado el hinchamiento del Rhodigel durante aproximadamente 6 h.

- 15 **Solución de administración oral:**

Composición:

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

Preparación:

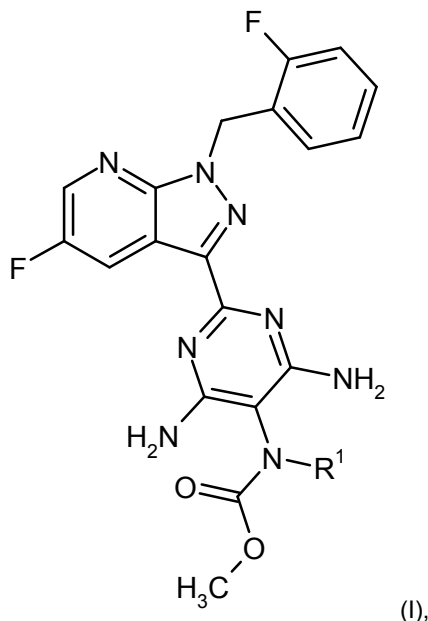
- 20 El compuesto según la invención se suspende en la mezcla de polietilenglicol y polisorbato bajo agitación. El proceso de agitación se continúa hasta la disolución total del compuesto según la invención.

Solución i.v.:

- 25 El compuesto según la invención se disuelve en una concentración por debajo de la solubilidad de saturación en un disolvente de tolerancia fisiológica (por ejemplo, solución isotónica de cloruro de sodio, solución de glucosa al 5% y/o solución de PEG 400 al 30%). La solución se esteriliza por filtración y se envasa en recipientes para inyección estériles y sin pirógenos.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de la fórmula (I)



en la que

- 5 R¹ representa hidrógeno o alquilo (C₁-C₄),
 en donde alquilo (C₁-C₄) puede estar sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados, de modo independiente entre sí, del grupo de flúor y trifluorometilo,

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

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

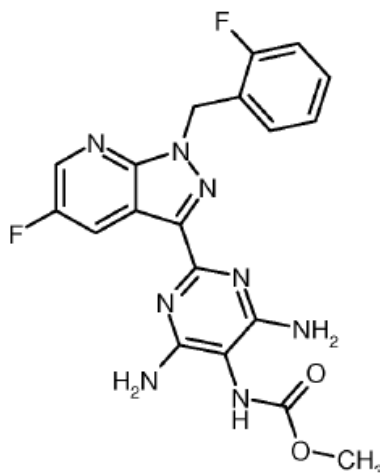
- 10 R¹ representa hidrógeno o metilo,
 en donde el metilo puede estar sustituido con un sustituyente trifluorometilo,

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

3. Compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2 seleccionado del grupo:

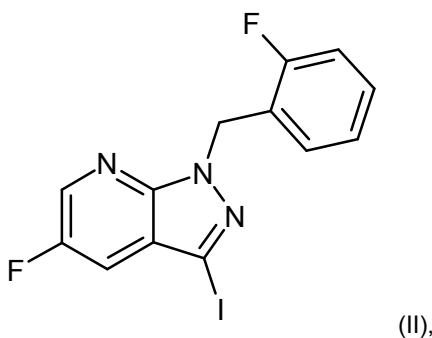
- 15 {4,6-diamino-2-[5-fluoro-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pirimidin-5-il}carbamato de metilo
 {4,6-diamino-2-[5-fluoro-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pirimidin-5-il}metilcarbamato de metilo
 {4,6-diamino-2-[5-fluoro-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pirimidin-5-il}(2,2,2-trifluoroetil)carbamato
 de metilo
 clorhidrato de {4,6-diamino-2-[5-fluoro-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pirimidin-5-il}carbamato de
 20 metilo
 sulfato de {4,6-diamino-2-[5-fluoro-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pirimidin-5-il}carbamato de
 metilo
 fosfato de {4,6-diamino-2-[5-fluoro-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pirimidin-5-il}carbamato de
 metilo
 25 mesilato de {4,6-diamino-2-[5-fluoro-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pirimidin-5-il}carbamato de
 metilo
 etano-1,2-disulfonato de {4,6-diamino-2-[5-fluoro-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pirimidin-5-il}
 il}carbamato de metilo
 maleato de {4,6-diamino-2-[5-fluoro-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pirimidin-5-il}carbamato de
 30 metilo
 nitrato de {4,6-diamino-2-[5-fluoro-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pirimidin-5-il}carbamato de
 metilo.

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

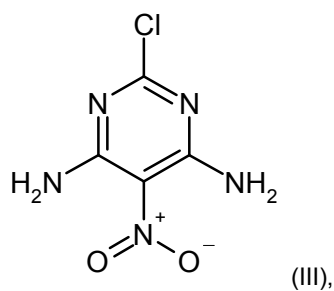


así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

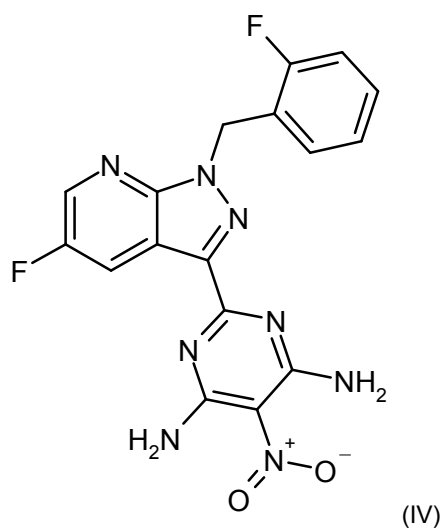
5. Procedimiento para preparar compuestos de la fórmula (I), tal como se define en las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado porque** el compuesto de la fórmula (II)



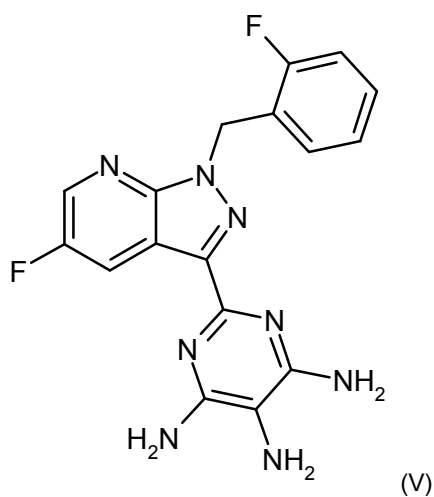
[A] se hace reaccionar en un disolvente inerte en presencia de hexabutilestaño y de un catalizador de paladio apropiado con formación intermedia de una especie de estaño con el compuesto de la fórmula (III)



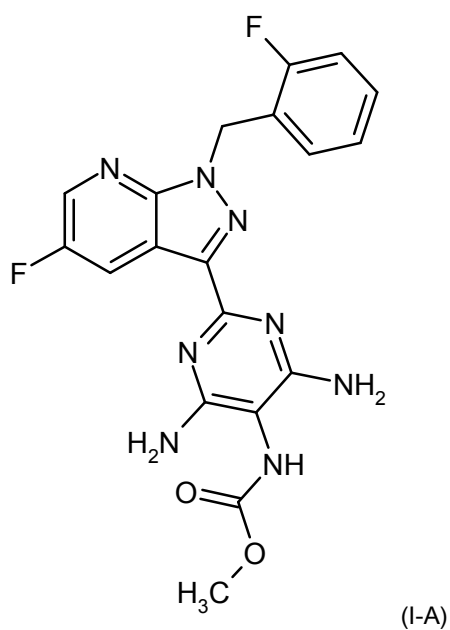
dando el compuesto de la fórmula (IV)



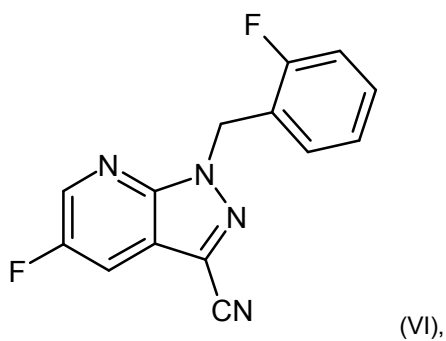
luego este se reduce en un disolvente inerte con un agente de reducción apropiado dando el compuesto de la fórmula (V)



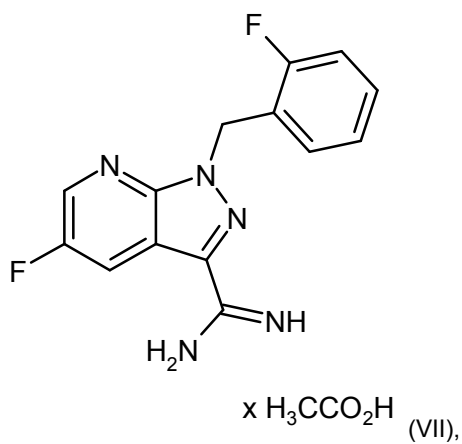
- 5 este se hace reaccionar a continuación en presencia de una base apropiada con o sin disolvente con éster metílico de ácido clorofórmico dando el compuesto de la fórmula (I-A)



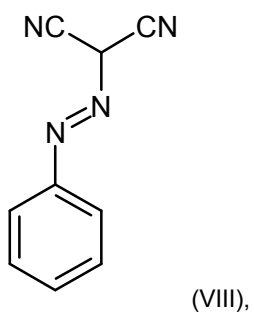
o
[B] se hace reaccionar el compuesto de la fórmula (II) en un disolvente inerte con cianuro de cobre dando el compuesto de la fórmula (VI)



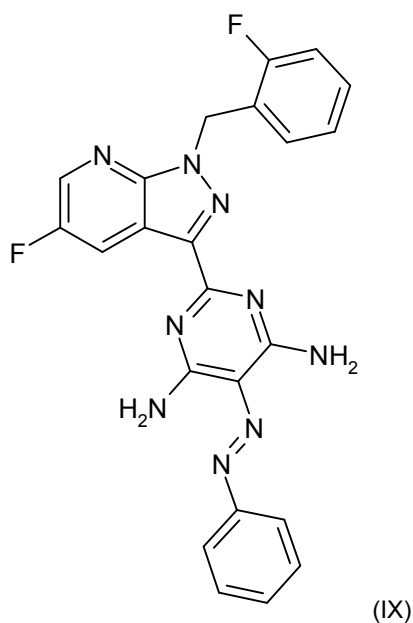
5 luego este se transforma, en condiciones ácidas, en el compuesto de la fórmula (VII)



este a continuación se hace reaccionar en un disolvente inerte en presencia de una base apropiada con el compuesto de la fórmula (VIII)

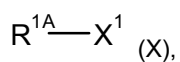


10 dando el compuesto de la fórmula (IX)



y este a continuación se reduce en un disolvente inerte en presencia de un agente de reducción apropiado dando el compuesto (V) y después se le hace reaccionar según el procedimiento [A] dando el compuesto (I-A),

o
[C] el compuesto de la fórmula (I-A) se hace reaccionar en un disolvente inerte en presencia de una base apropiada con un compuesto de la fórmula (X)



en la que

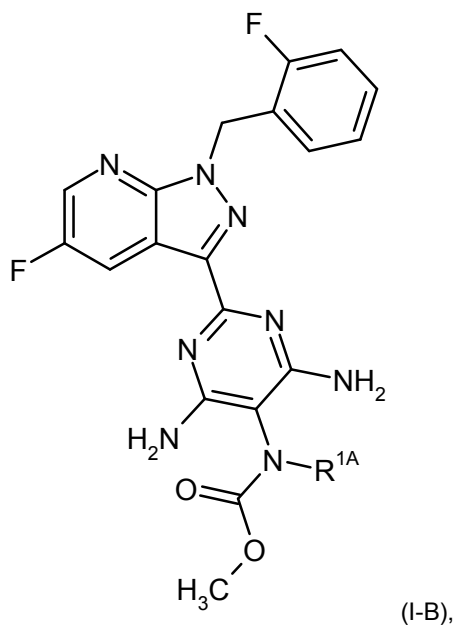
R^{1A} representa alquilo (C_1-C_4),

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

y

X^1 representa un grupo saliente como, por ejemplo, halógeno, en especial bromo o yodo, triclorometanosulfonato, mesilato o tosilato

dando un compuesto de la fórmula (I-B)



en la que R^{1A} tiene el significado antes indicado,
y los compuestos resultantes de las fórmulas (I-A) y (I-B) dado el caso se transforman con los correspondientes
(i) disolventes y/o (ii) ácidos o bases en sus solvatos, sales y/o solvatos de las sales.

- 5 6. Compuesto de la fórmula (I), tal como se define en una de las reivindicaciones 1 a 4, para usar en un procedimiento para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades.
7. Compuesto de la fórmula (I), tal como se define en una de las reivindicaciones 1 a 4, para usar en un procedimiento para el tratamiento y/o la prevención de insuficiencia cardíaca, angina de pecho, hipertensión, hipertensión pulmonar, isquemias, enfermedades vasculares, insuficiencia renal, enfermedades tromboembólicas, enfermedades fibróticas y arteriosclerosis.
- 10 8. Uso de un compuesto de la fórmula (I), tal como se define en una de las reivindicaciones 1 a 4, para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de insuficiencia cardíaca, angina de pecho, hipertensión, hipertensión pulmonar, isquemias, enfermedades vasculares, insuficiencia renal, enfermedades tromboembólicas, enfermedades fibróticas y arteriosclerosis.
- 15 9. Medicamento que contiene un compuesto de la fórmula (I), tal como se define en una de las reivindicaciones 1 a 4, en combinación con un coadyuvante inerte, no tóxico y farmacéuticamente apropiado.
10. Medicamento que contiene un compuesto de la fórmula (I), tal como se define en una de las reivindicaciones 1 a 4, en combinación con otro principio activo seleccionado del grupo compuesto por nitratos orgánicos, donantes de NO, inhibidores de cGMP-PDE, agentes de acción antitrombótica, agentes que reducen la tensión arterial, así como agentes que modifican el metabolismo de los lípidos.
- 20 11. Medicamento de acuerdo con las reivindicaciones 9 o 10 para el tratamiento y/o la prevención de insuficiencia cardíaca, angina de pecho, hipertensión, hipertensión pulmonar, isquemias, enfermedades vasculares, insuficiencia renal, enfermedades tromboembólicas, enfermedades fibróticas y arteriosclerosis.