(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 572 638**

(51) Int. CI.:

***C07D 519/00*** (2006.01)
***A61K 31/437*** (2006.01)
***A61P 9/00*** (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.07.2011 E 11745710 (1)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.03.2016 EP 2590987**

(54) Título: **4-Aminopirimidinas condensadas y su uso como estimuladores de la guanilatociclasa soluble**

(30) Prioridad:

**21.04.2011 DE 102011007891**
**09.07.2010 DE 102010031148**

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
**01.06.2016**

(73) Titular/es:

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

(72) Inventor/es:

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

(74) Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**Observaciones :**

**Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

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

4-Aminopirimidinas condensadas y su uso como estimuladores de la guanilatociclasa soluble

La presente solicitud se refiere a nuevas 4-aminopirimidinas condensadas, a procedimientos para su preparación, a su uso solas o en combinaciones para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades así como a su uso para la preparación de fármacos para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, en particular para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades cardiovasculares.

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

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

Una posibilidad de tratamiento independiente de NO, dirigida a la influencia de la ruta de señalización de cGMP en organismos, para enfermedades de este tipo es un planteamiento muy prometedor debido a la alta eficiencia que puede esperarse y a los pocos efectos secundarios.

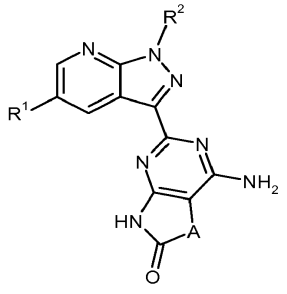
Para la estimulación terapéutica de la guanilatociclasa soluble se usaban hasta el momento exclusivamente compuestos tales como nitratos orgánicos, cuya acción se basa en NO. Éste se forma mediante bioconversión y activa la guanilatociclasa soluble mediante ataque al átomo central de hierro del grupo hemo. Además de los efectos secundarios, el desarrollo de tolerancia figura entre las desventajas determinantes de este modo de tratamiento [O.V. Evgenov y col., Nature Rev. Drug Disc. 5 (2006), 755].

En los últimos años se describieron algunas sustancias que estimulan directamente la guanilato ciclasa soluble, es decir, sin liberación previa de NO, tal como por ejemplo 3-(5'-hidroximetil-2'-furil)-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. Com. 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 distintos derivados de pirazol sustituidos (documento WO 98/16223).

Como estimuladores de la guanilatociclasa soluble se divulgan en el documento WO 00/06569 derivados de pirazol condensados y en el documento WO 03/095451 3-pirimidinil-pirazolopiridinas sustituidas con carbamato. El documento WO 2010/065275 divulga pirrolo- y dihidropiridopirimidinas sustituidas como activadores de sGC.

Era objetivo de la presente invención la provisión de nuevas sustancias, que actúan como estimuladores muy potentes de la guanilatociclasa soluble.

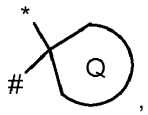
Son objeto de la presente invención compuestos de fórmula general (I)




(I),

en la que

A representa alcanodiílo ($C_1$-$C_3$) o un grupo de fórmula




,

en la que

* representa el sitio de unión al anillo de pirimidina,
\# representa el sitio de unión al grupo carbonilo,
el anillo Q representa un heterociclo de 4 a 6 miembros,
y
pudiendo estar sustituido alcanodiílo ($C_1$-$C_3$) con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, alquilo ($C_1$-$C_4$), hidroxilo y amino,
pudiendo estar sustituido alquilo ($C_1$-$C_4$) con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo e hidroxilo,

$R^1$ representa hidrógeno o flúor,
$R^2$ representa bencilo,

estando sustituido bencilo con 1 a 3 sustituyentes flúor,
así como sus *N*-óxidos, sales, solvatos, sales de los *N*-óxidos y solvatos de los *N*-óxidos y sales.

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

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

Como sales se prefieren en el contexto de la presente invención sales fisiológicamente inocuas de los compuestos de acuerdo con la invención. También se abarcan sales que no son adecuadas en sí para aplicaciones farmacéuticas, pero que, por ejemplo, pueden usarse para el aislamiento o la purificación de los compuestos de acuerdo con la invención.

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

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

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

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden existir en diferentes formas estereoisoméricas, en función de su estructura, en decir, en forma de isómeros configuracionales u opcionalmente también como isómeros conformacionales (enantiómeros y/o diastereómeros, inclusive aquellos en el caso de atropoisómeros). La presente invención comprende por lo tanto los enantiómeros y diastereómeros y sus respectivas mezclas. A partir de tales mezclas de enantiómeros y/o diastereómeros pueden aislarse de manera conocida los constituyentes estereoisméricamente unitarios; preferentemente se usan para ello procedimientos cromatográficos, en particular la cromatografía HPLC en fase aquiral o quiral.

Siempre que los compuestos de acuerdo con la invención puedan encontrarse en formas tautoméricas, la presente

invención comprende todas las formas tautoméricas.

La presente invención abarca también todas las variantes isotópicas de los compuestos de acuerdo con la invención. Por una variante isotópica de un compuesto de acuerdo con la invención se entiende, en este sentido, un compuesto en el que al menos un átomo dentro del compuesto de acuerdo con la invención se ha intercambiado por otro átomo del mismo número atómico, pero con una masa atómica distinta de la masa atómica existente habitualmente o principalmente en la naturaleza. Ejemplos de isótopos, que pueden incorporarse en un compuesto de acuerdo con la invención, son aquellos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro, bromo y yodo, tal como $^{2}H$ (deuterio), $^{3}H$ (tritio), $^{13}C$, $^{14}C$, $^{15}N$, $^{17}O$ $^{18}O$, $^{32}P$, $^{33}P$, $^{33}S$, $^{14}C$, $^{35}S$, $^{36}S$, $^{18}F$ $^{36}Cl$, $^{82}Br$, $^{123}I$, $^{124}I$ $^{129}I$ y $^{131}I$. Determinadas variantes isotópicas de un compuesto de acuerdo con la invención, tal como en particular aquellas en las que están incorporados uno o varios isótopos radioactivos, pueden ser útiles por ejemplo para examinar el mecanismo de acción o la distribución de principios activos en el organismo; debido a la capacidad de producción y de detección relativamente fácil, son adecuados para ello en particular compuestos marcados con isotopos $^{3}H$ o $^{14}C$. Además, el montaje de isótopos, tal como por ejemplo de deuterio, puede llevar a determinadas ventajas terapéuticas como consecuencia de una mayor estabilidad metabólica, tal como, por ejemplo, una prolongación de la semivida en el organismo o una reducción de la dosis activa necesaria; tales modificaciones de los compuestos de acuerdo con la invención pueden representar, por lo tanto, opcionalmente también una forma de realización preferida de la presente invención. Variantes isotópicas de los compuestos de acuerdo con la invención pueden producirse de acuerdo con los procedimientos conocidos por el experto, así, por ejemplo de acuerdo con los procedimientos descritos más adelante y las instrucciones reproducidas en los ejemplos de realización, utilizándose modificaciones isotópicas correspondientes de los reactivos y/o compuestos de partida respectivos.

Además, la presente invención abarca también profármacos de los compuestos de acuerdo con la invención. El término “profármacos” abarca en este sentido compuestos que pueden ser en sí biológicamente activos o inactivos, pero que durante su tiempo de permanencia en el organismo pueden reaccionar para dar compuestos de acuerdo con la invención (por ejemplo de manera metabólica o hidrolítica).

En la fórmula del grupo, que puede representar A, el punto final de la línea, en la que se encuentra el signo * o #, no representa un átomo de carbono o un grupo $CH_2$, sino que es componente de la unión al átomo señalado en cada caso, al que está unido A.

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

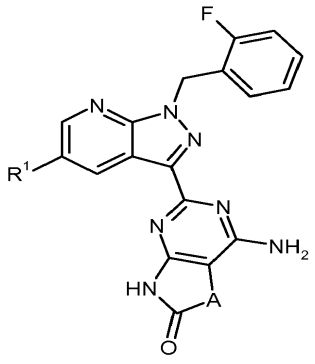
Alquilo represena en el contexto de la invención un resto alquilo lineal o ramificado con 1 a 4 átomos de carbono. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, iso-butilo, 1-metilpropilo, terc-butilo.

Alcanodiílo representa en el contexto de la invención un resto alquilo divalente lineal con 1 a 3 átomos de carbono. A modo de ejemplo se mencionan: metileno, etano-1,2-diílo o propano-1,3-diílo.

Heterociclo representa en el contexto de la invención un heterociclo saturado con, en total, de 4 a 6 átomos de anillo, que contiene uno o dos heteroátomos de anillo de la serie N, O y/o S y está enlazado a través de un átomo de carbono de anillo. A modo de ejemplo se mencionan: azetidinilo, oxetanilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo y tiomorfolinilo. Se prefieren azetidinilo, oxetanilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo y tetrahidropiranilo.

Cuando los restos en los compuestos de acuerdo con la invención están sustituidos, los restos, siempre que no se especifique otra cosa, pueden estar monosustituidos o polisustituidos. En el contexto de la presente invención es válido que, para todos los restos que aparecen varias veces, su significado sea independientemente entre sí. Se prefiere una sustitución con uno, dos o tres sustituyentes iguales o diferentes.

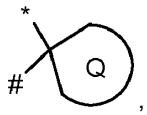
Se prefieren en el contexto de la presente invención compuestos de fórmula general (I-1)




(I-1),

en la que

A representa alcanodiílo ($C_1$-$C_3$) o un grupo de fórmula



en la que

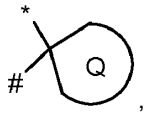
* representa el sitio de unión al anillo de pirimidina,
\# representa el sitio de unión al grupo carbonilo,
el anillo Q representa un heterociclo de 4 a 6 miembros,
y
pudiendo estar sustituido alcanodiílo ($C_1$-$C_3$) con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo y alquilo ($C_1$-$C_4$),

$R^1$ representa hidrógeno o flúor,

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

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

A representa grupo de fórmula



en la que

* representa el sitio de unión al anillo de pirimidina,
\# representa el sitio de unión al grupo carbonilo,
el anillo Q representa un anillo de azetidinilo, oxetanilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo o tetrahidropiranilo,

$R^1$ representa hidrógeno o flúor,
$R^2$ representa bencilo,

estando sustituido bencilo con 1 a 3 sustituyentes flúor,
así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

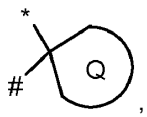
Se prefieren en el contexto de la presente invención también compuestos de fórmula (I), en la que

A representa alcanodiílo ($C_1$-$C_3$)
pudiendo estar sustituido alcanodiílo ($C_1$-$C_3$) con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, alquilo ($C_1$-$C_4$), hidroxilo y amino,
y
estando sustituido alcanodiílo ($C_1$-$C_3$) con 1 sustituyente seleccionado del grupo flúor y trifluorometilo,
$R^1$ representa hidrógeno o flúor,
$R^2$ representa bencilo,

estando sustituido bencilo con 1 a 3 sustituyentes flúor,
así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Se prefieren en el contexto de la presente invención también compuestos de fórmula (I-1), en la que

A representa grupo de fórmula



en la que

* representa el sitio de unión al anillo de pirimidina,
\# representa el sitio de unión al grupo carbonilo,

el anillo Q representa un anillo de azetidinilo, oxetanilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo o tetrahidropiranilo,

$R^1$ representa hidrógeno o flúor,

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

Se prefieren en el contexto de la presente invención también compuestos de fórmula (I-1), en la que

A representa alcanodiílo ($C_1$-$C_3$)
pudiendo estar sustituido alcanodiílo ($C_1$-$C_3$) con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor y alquilo ($C_1$-$C_4$),
y
estando sustituido alcanodiílo ($C_1$-$C_3$) con 1 sustituyente seleccionado del grupo flúor y trifluorometilo,

$R^1$ representa hidrógeno o flúor,

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

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

A representa metileno o etano-1,2-diílo,

estando sustituido metileno y etano-1,2-diílo con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor y trifluorometilo,

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

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

A representa grupo de fórmula

,

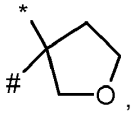
en la que

* representa el sitio de unión al anillo de pirimidina,
# representa el sitio de unión al grupo carbonilo,
el anillo Q representa un heterociclo de 4 a 6 miembros,

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

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

A representa grupo de fórmula



,

en la que

* representa el sitio de unión al anillo de pirimidina,
# representa el sitio de unión al grupo carbonilo,

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

Se prefieren en el contexto de la presente invención también compuestos de fórmula (I), en la que $R^1$ representa flúor,
así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

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

$R^2$ representa 3,3,4,4,4-pentafluorobut-lilo,

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

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

$R^2$ representa bencilo,

estando sustituido bencilo con 1 a 3 sustituyentes flúor,
así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

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

4-amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
4-amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5,5-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
4-amino-2-[5-fluoro-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5,5-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
4'-amino-2'-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-4,5-dihidrospiro[furan-3,5'-pirrolo[2,3-d]pirimidin]-6'(7'H)-ona
4-amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-metil-5,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(6H)-ona
4-amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-(trifluorometil)-5,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(6H)-ona

En particular, en el contexto de la presente invención se prefieren los siguientes compuestos de fórmula (I):

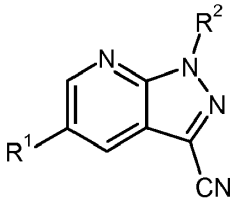
4'-amino-2'-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-4,5-dihidrospiro[furan-3,5'-pirrolo[2,3-d]pirimidin]-6'(7'H)-ona
4-amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-(trifluorometil)-5,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(6H)-ona

Las definiciones de restos indicadas en detalle en las combinaciones respectivas o combinaciones de restos preferidas se sustituyen independientemente de las combinaciones indicadas respectivas aleatoriamente también por definiciones de restos de otras combinaciones.

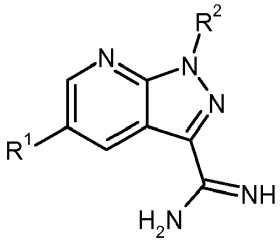
Se prefieren especialmente combinaciones de dos o varios de los intervalos preferidos mencionados anteriormente.

Otro objeto de la invención es un procedimiento para la preparación de los compuestos de acuerdo con la invención de fórmula (I) caracterizado por que

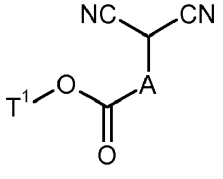
[A] se convierte un compuesto de fórmula (II)


(II),

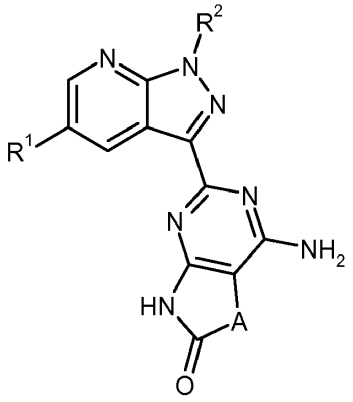
en la que $R^1$ y $R^2$ tienen en cada caso los significados indicados anteriormente,
en condiciones ácidas en un compuesto de fórmula (III)


(III),

en la que $R^1$ y $R^2$ tienen en cada caso los significados indicados anteriormente,
este se hace reaccionar a continuación en un disolvente inerte en presencia de una base adecuada con un compuesto de fórmula (IV)

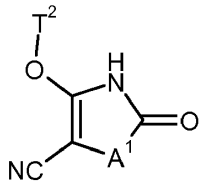

(IV),

en la que A tiene el significado indicado anteriormente y
$T^1$ representa alquilo ($C_1$-$C_4$),
para dar un compuesto de fórmula (I)



(I)

en la que A, $R^1$ y $R^2$ tienen en cada caso los significados indicados anteriormente,
o
[B] se hace reaccionar un compuesto de fórmula (III) en un disolvente inerte en presencia de una base adecuada con un compuesto de fórmula (V)

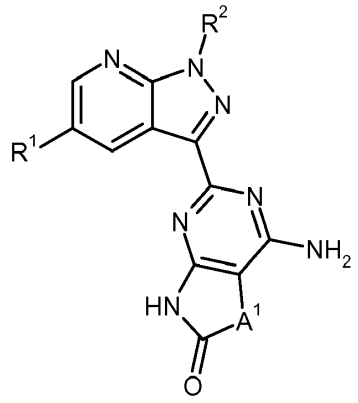


(V) ,

en la que

$A^1$ representa alcanodiílo ($C_2$-$C_3$),
pudiendo estar sustituido alcanodiílo ($C_2$-$C_3$) con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo y alquilo ($C_1$-$C_4$),
pudiendo estar sustituido alquilo ($C_1$-$C_4$) con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo e hidroxilo,

y
$T^2$ representa alquilo ($C_1$-$C_4$),
para dar un compuesto de fórmula (I-A)



(I-A) ,

en la que $A^1$, $R^1$ y $R^2$ tienen en cada caso los significados indicados anteriormente,

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

La reacción (II) → (III) tiene lugar de acuerdo con los procedimientos conocidos por el experto en un proceso de dos etapas, en primer lugar con la formación del iminoéter con metanolato de sodio en metanol a de 0 °C a +40 °C y

posterior adición nucleófila de un equivalente de amoniaco tal como por ejemplo amoniaco o cloruro de amonio en un ácido adecuado con la formación de un amidina (III) a de +50 a +150 °C.

Ácidos adecuados para la formación de la amidina (III) son ácidos inorgánicos tal como por ejemplo cloruro de hidrógeno / ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido polifosfórico o ácido fosfórico u ácidos orgánicos tal como por ejemplo ácido acético, ácido trifluoroacético o ácido fórmico. Preferentemente se usan ácido clorhídrico o ácido acético.

Disolventes inertes para la etapa de procedimiento (III) + (IV) → (I) son por ejemplo alcoholes tal como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol o terc-butanol, éteres tal como dietil éter, dioxano, tetrahidrofurano, glicoldimetil éter o dietilenglicoldimetil éter, hidrocarburos tal como benceno, xileno, tolueno, hexano, ciclohexano o fracciones de petróleo, u otros disolventes tal como dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), *N*,*N*'-dimetilpropilenurea (DMPU), dimetilacetamida, *N*-metilpirrolidona (NMP), piridina, acetonitrilo, sulfolano o también agua. Así mismo es posible utilizar mezclas de los disolventes mencionados. Se prefiere terc-butanol.

Bases adecuadas para la etapa de procedimiento (III) + (IV) → (I) son hidróxidos alcalinos tal como por ejemplo hidróxido de litio, de sodio o de potasio, carbonatos alcalinos tal como carbonato de litio, de sodio, de potasio o de cesio, hidrogenocarbonatos alcalinos tal como hidrogenocarbonato de sodio o de potasio, alcoholatos alcalinos tal como metanolato de sodio o de potasio, metanolato de sodio o de potasio o terc-butilato de potasio, o aminas orgánicas tal como trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, 1,8-diazabiciclo[5,4.0]undec-7-eno (DBU) o 1,5-diazabiciclo[4,3.0]non-5-eno (DBN). Se prefiere terc-butilato de potasio.

La reacción (III) + (IV) → (I) se lleva a cabo en general en un intervalo de temperatura de +20 °C a +150 °C, preferentemente a de +75 °C a +100 °C, opcionalmente en un microondas. La reacción puede tener lugar a presión normal, elevada o a presión reducida (por ejemplo de 0,05 a 0,5 MPa (de 0,5 a 5 bar)). En general se trabaja a presión normal.

Disolventes inertes para la etapa de procedimiento (III) + (V) → (I-A) son por ejemplo alcoholes tal como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol o terc-butanol, éteres tal como dietil éter, dioxano, tetrahidrofurano, glicoldimetil éter o dietilenglicoldimetil éter, hidrocarburos tal como benceno, xileno, tolueno, hexano, ciclohexano o fracciones de petróleo, u otros disolventes tal como dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), *N*,*N*'-dimetilpropilenurea (DMPU), *N*-metilpirrolidona (NMP), piridina, acetonitrilo o también agua. Así mismo es posible utilizar mezclas de los disolventes mencionados.

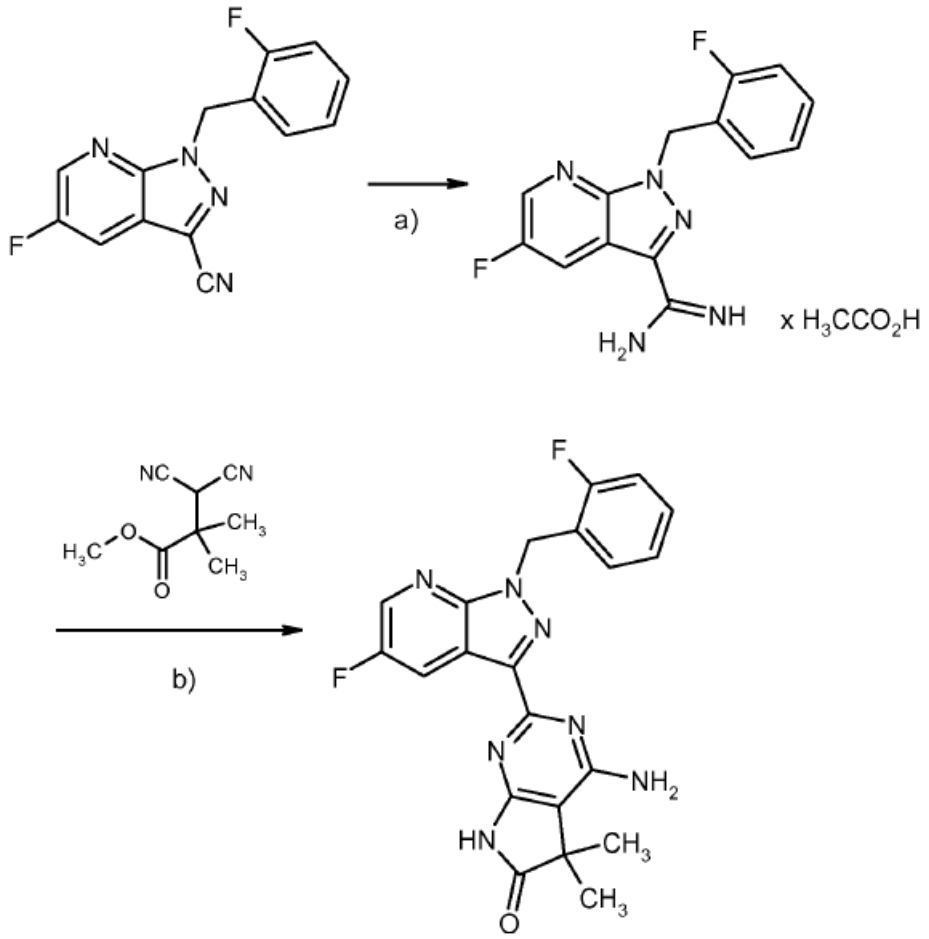
Bases adecuadas para la etapa de procedimiento (III) + (V) → (I-A) son hidróxidos alcalinos tal como por ejemplo hidróxido de litio, de sodio o de potasio, carbonatos alcalinos tal como carbonato de litio, de sodio de potasio o de cesio, hidrogenocarbonatos alcalinos tal como hidrogenocarbonato de sodio o de potasio, alcoholatos alcalinos tal como metanolato de sodio o de potasio, metanolato de sodio o de potasio o terc-butilato de potasio, o aminas orgánicas tal como trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, 1,8-diazabiciclo[5,4.0]undec-7-eno (DBU) o 1,5-diazabiciclo[4,3.0]non-5-eno (DBN).

Preferentemente se utiliza metanolato de sodio en metanol o terc-butilato de potasio en terc-butanol.

La reacción (III) + (V) → (I-A) se lleva a cabo en general en un intervalo de temperatura de +20 °C a +150 °C, preferentemente a de +60 °C a +100 °C, opcionalmente en un microondas. La reacción puede tener lugar a presión normal, elevada o a presión reducida (por ejemplo de 0,05 a 0,5 MPa (de 0,5 a 5 bar)). En general se trabaja a presión normal.

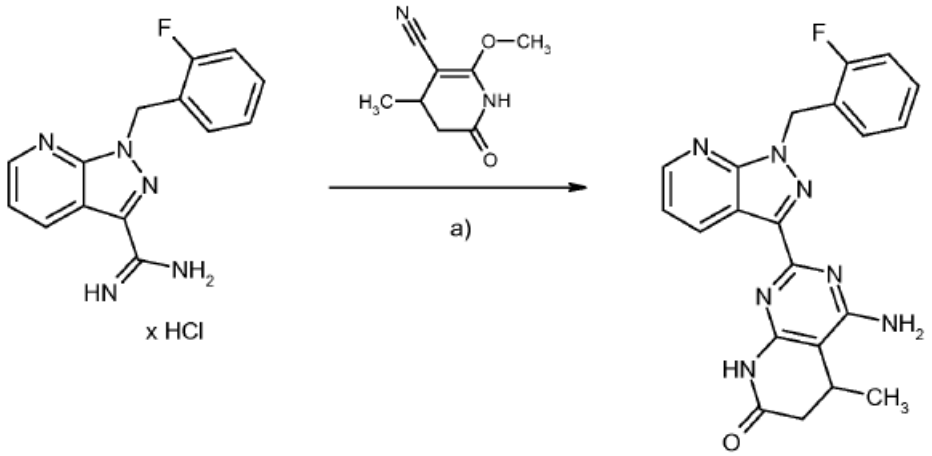
Los procedimientos descritos anteriormente se explican por medio de los siguientes esquemas de síntesis (esquema 1 y 2) a modo de ejemplo:

Esquema 1



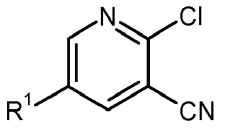

[a): 1. Metilato de sodio, metanol 2. Cloruro de amonio, ácido acético; b): KOt-Bu, t-BuOH].

Esquema 2



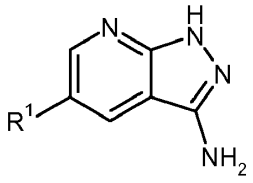

[a): NaOMe, metanol, 65 °C].

Los compuestos de fórmula (II) se conocen por la bibliografía (véase por ejemplo el documento WO 03/095451, Ejemplo 4A) o pueden prepararse, ciclándose un compuesto de fórmula (VI)



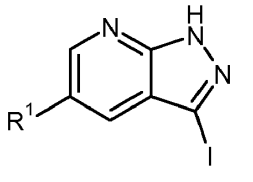
(VI),

en la que $R^1$ tiene el significado indicado anteriormente,
en un disolvente inerte con hidrato de hidrazina para dar un compuesto de fórmula (VII)



(VII)

en la que $R^1$ tiene el significado indicado anteriormente,
este se hace reaccionar a continuación en un disolvente inerte en presencia de un ácido de Lewis adecuado en primer lugar con isopentilnitrito para dar la sal de diazonio correspondiente, y esta se convierte entonces directamente con yoduro de sodio en un compuesto de fórmula (VIII)



(VIII),

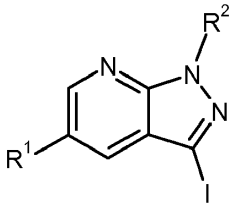
en la que $R^1$ tiene el significado indicado anteriormente,
este se hace reaccionar a continuación en un disolvente inerte en presencia de una base adecuada con el compuesto de fórmula (IX)

$$R^2\text{-}X^1 \qquad \text{(IX)},$$

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

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

para dar un compuesto de fórmula (X)



(X),

en la que $R^1$ y $R^2$ en cada caso tiene el significado indicado anteriormente,
y este se hace reaccionar a continuación en un disolvente inerte con cianuro de cobre.

Disolventes inertes para la etapa de procedimiento (VI) → (VII) son alcoholes tal como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, terc-butanol o 1,2-etanodiol, éteres tal como dietil éter, dioxano, tetrahidrofurano, glicoldimetil éter o dietilenglicoldimetil éter, hidrocarburos tal como benceno, xileno, tolueno, hexano, ciclohexano o fracciones de petróleo, u otros disolventes tal como dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), *N*,*N*'-dimetilpropilenurea (DMPU), *N*-metilpirrolidona (NMP), piridina, acetonitrilo o también agua. Así mismo es posible utilizar mezclas de los disolventes mencionados. Se prefiere 1,2-etanodiol.

La reacción (VI) → (VII) se lleva a cabo en general en un intervalo de temperatura de +60 °C a +200 °C, preferentemente a de +120 °C a +180 °C. La reacción puede tener lugar a presión normal, elevada o a presión reducida (por ejemplo de 0,05 a 0,5 MPa (de 0,5 a 5 bar)). En general se trabaja a presión normal.

Disolventes inertes para la reacción (VII) → (VIII) son por ejemplo hidrocarburos halogenados tal como diclorometano, triclorometano, tetraclorometano, tricloroetileno o clorobenceno, éteres tal como dietil éter, dioxano, tetrahidrofurano, glicoldimetil éter o dietilenglicoldimetil éter, u otros disolventes tal 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 (VII) → (VIII) son adecuados complejo de trifluoruro de boro-dietil éter, nitrato de amonio y de cerio (IV) (CAN), cloruro de estaño (II), perclorato de litio, cloruro de cinc (II), cloruro de indio (III) o bromuro de indio (III). Se prefiere complejo de trifluoruro de boro-dietil éter.

La reacción (VII) → (VIII) se lleva a cabo en general en un intervalo de temperatura de -78 °C a +40 °C, preferentemente a de 0 °C a +20 °C. La reacción puede tener lugar a presión normal, elevada o a presión reducida (por ejemplo de 0,05 a 0,5 MPa (de 0,5 a 5 bar)). En general se trabaja a presión normal.

Disolventes inertes para la reacción (VIII) + (IX) → (X) son por ejemplo hidrocarburos halogenados tal como diclorometano, triclorometano, tetraclorometano, tricloroetileno o clorobenceno, éteres tal como dietil éter, dioxano, tetrahidrofurano, glicoldimetil éter o dietilenglicoldimetil éter, u otros disolventes tal como dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), *N*,*N*'-dimetilpropilenurea (DMPU), *N*-metilpirrolidona (NMP), piridina, acetonitrilo. Se prefiere DMF.

Bases adecuadas para la etapa de procedimiento (VIII) + (IX) → (X) son hidruros alcalinos tal como hidruro de potasio o hidruro de sodio, carbonatos alcalinos tal como carbonato de litio, de sodio, de potasio o de cesio, hidrogenocarbonatos alcalinos tal como hidrogenocarbonato de sodio o de potasio, alcoholatos alcalinos tal como metanolato de sodio o de potasio, metanolato de sodio o de potasio o terc-butilato de potasio, amidas tal como amida de sodio, bis-(trimetilsilil)amida de litio, de sodio o de potasio o diisopropilamida de litio, compuestos organometálicos tal como butil-litio o fenil-litio, o aminas orgánicas tal como trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, 1,8-diazabiciclo[5,4.0]undec-7-eno (DBU) o 1,5-diazabiciclo[4,3.0]non-5-eno (DBN). Se prefiere carbonato de cesio.

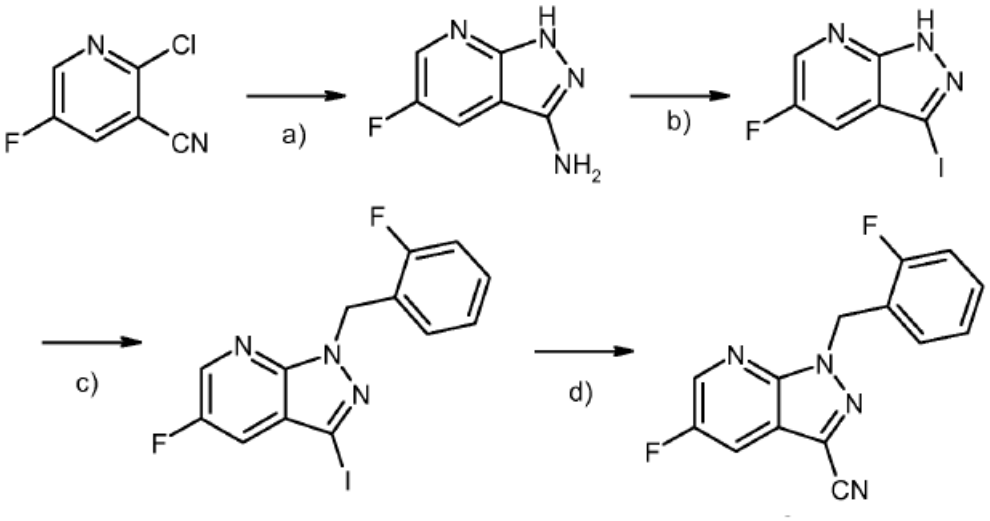
La reacción (VIII) + (IX) → (X) se lleva a cabo en general en un intervalo de temperatura de 0 °C a +60 °C, preferentemente a de +10 °C a +25 °C. La reacción puede tener lugar a presión normal, elevada o a presión reducida (por ejemplo de 0,05 a 0,5 MPa (de 0,5 a 5 bar)). En general se trabaja a presión normal.

Disolventes inertes para la etapa de procedimiento (X) → (II) son por ejemplo éteres tal como dietil éter, dioxano, tetrahidrofurano, glicoldimetil éter o dietilenglicoldimetil éter, hidrocarburos tal como benceno, xileno, tolueno, hexano, ciclohexano o fracciones de petróleo, u otros disolventes tal como dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), *N*,*N*'-dimetilpropilenurea (DMPU), *N*-metilpirrolidona (NMP), piridina o acetonitrilo. Así mismo es posible utilizar mezclas de los disolventes mencionados. Se prefiere DMSO.

La reacción (X) → (II) se lleva a cabo en general en un intervalo de temperatura de +20 °C a +180 °C, preferentemente a de +100 °C a +160 °C, opcionalmente en un microondas. La reacción puede tener lugar a presión normal, elevada o a presión reducida (por ejemplo de 0,05 a 0,5 MPa (de 0,5 a 5 bar)). En general se trabaja a presión normal.

El procedimiento de preparación descrito puede ilustrarse mediante el siguiente esquema de síntesis (esquema 3) a modo de ejemplo:

Esquema 3

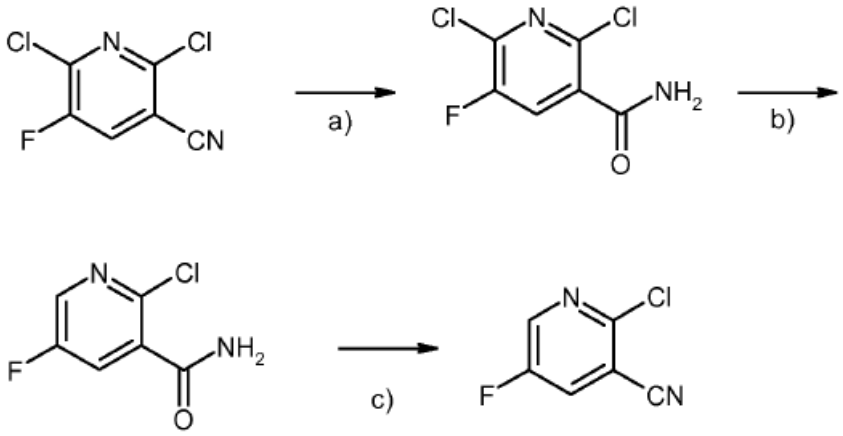



[a): Hidrato de hidrazina, 1,2-etanodiol; b): iso-pentilnitrito, NaI, THF; b): Bromuro de 2-fluorobencilo, $Cs_2CO_3$, DMF;

d): CuCN, DMSO].

El compuesto de fórmula (VI) se conoce por la bibliografía [véase 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], puede prepararse de manera análoga a procedimientos conocidos de la bibliografía o tal como se muestra en el siguiente esquema de síntesis (esquema 4):

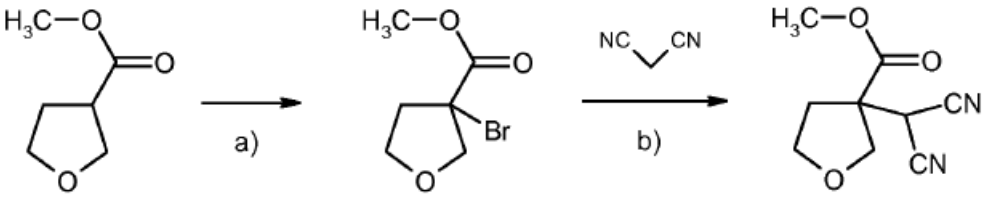
Esquema 4




[a): Ácido sulfúrico; b): cinc, metanol, ácido acético glacial; c): anhídrido de ácido trifluoroacético, diclorometano].

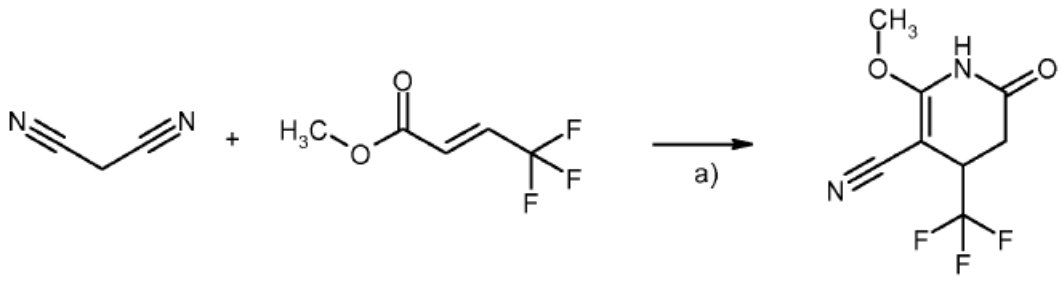
Los compuestos de fórmulas (IV) y (V) se encuentran comercialmente disponibles, se conocen por la bibliografía, pueden prepararse de manera análoga a procedimientos conocidos por la bibliografía o tal como se muestra a modo de ejemplo en los siguientes esquemas de síntesis (esquemas 5 y 6):

Esquema 5




[a): 1. LiHMDS, -78 °C, THF, 2. NBS; b): NaH, 50 °C, THF].

Esquema 6




[a): NaOMe, MeOH, 65 °C].

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

Los compuestos de acuerdo con la invención provocan una relajación de los vasos y una inhibición de la agregación de trombocitos y llevan a una disminución de la tensión arterial así como a un aumento del flujo sanguíneo coronario. Estos efectos se median por una estimulación directa de la guanilatociclasa soluble y un aumento de la cGMP intracelular. Además, los compuestos de acuerdo con la invención refuerzan la acción de sustancias que aumentan el nivel de cGMP, tal como por ejemplo EDRF (*endothelium-derived relaxing factor* (factor relajante derivado del endotelio)), donadores de NO, protoforfirina IX, ácido araquidónico o derivados de fenilhidrazina.

Los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades cardiovasculares, pulmonares, tromboembólicas y fibróticas.

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden utilizarse por tanto en fármacos para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades cardiovasculares tal como por ejemplo hipertensión arterial, insuficiencia cardiaca aguda y crónica, cardiopatía coronaria, angina de pecho estable e inestable, enfermedades vasculares periféricas y cardiacas, arritmias, arritmias de las aurículas y ventrículos así como trastornos de transmisión tal como por ejemplo bloqueos auriculoventriculares de grado I-III (AB-Block I-III), taquiarritmias supraventriculares, fibrilaciones auriculares, aleteos auriculares, arritmias ventriculares, aleteos ventriculares, taquiarritmias ventriculares, taquicardia de Torsade de pointes, extrasístoles de la aurícula y del ventrículo, extrasístoles juncionales AV, síndrome de Sick-Sinus, síncopes, taquicardia reentrante nodal AV, síndrome de Wolff Parkinson-White, de síndrome coronario agudo (ACS), cardiopatías autoinmunitarias (pericarditis, endocarditis, valvulitis, aortitis, cardiomiopatías), choque tal como choque cardiogénico, choque séptico y choque anafiláctico, aneurismas, cardiomiopatía de Boxer (*premature ventricular contraction* (PVC)), para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades tromboembólicas e isquemias tal como isquemia miocárdica, infarto de miocardio, apoplegía, hipertrofia cardiaca, ataques transitorios e isquémicos, preeclamsia, enfermedades cardiovasculares inflamatorias, espasmos de las arterias coronarias y arterias periféricas, formación de edema tal como por ejemplo edema pulmonar, edema cerebral, edema renal o edema debido a insuficiencia cardiaca, trastornos de la circulación periférica, daños por reperfusión, trombosis arteriales y venosas, microalbuminuria, debilitación del músculo cardiaco, disfunción endotelial, para impedir reestenosis tal como después de terapias de trombolisis, angioplastias percutáneas-transluminales (PTA), angioplastias transluminales-coronarias (PTCA), trasplantes de corazón 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 de activador del plasminógeno 1 (PAI-1), así como para el tratamiento y/o la profilaxis de disfunción eréctil y disfunción sexual femenina.

En el sentido de la presente invención, la expresión insuficiencia cardiaca abarca también formas de enfermedad más específicas o relacionadas tal como insuficiencia cardiaca descompensada aguda, insuficiencia cardiaca derecha, insuficiencia cardiaca izquierda, insuficiencia global, cardiomiopatía isquémica, cardiomiopatía dilatada, cardiomiopatía hipertrófica, cardiomiopatía idiopática, enfermedad cardiaca congénita, enfermedad de válvulas cardiacas, insuficiencia cardiaca con enfermedad de válvulas cardiacas, estenosis de la válvula mitral, insuficiencia de la válvula mitral, estenosis de la válvula aórtica, insuficiencia de la válvula aórtica, estenosis tricuspidea, insuficiencia tricuspidea, estenosis de la válvula pulmonar, insuficiencia de la válvula pulmonar, enfermedad de válvulas cardiacas combinadas, inflamación del músculo cardiaco (miocarditis), miocarditis crónica, miocarditis aguda, miocarditis vírica, insuficiencia cardiaca diabética, cardiomiopatía alcohólica, enfermedades de depósitos cardiacos, insuficiencia cardiaca diastólica así como insuficiencia cardiaca sistólica.

Además, los compuestos de acuerdo con la invención pueden utilizarse también para el tratamiento y/o la profilaxis de arteriosclerosis, trastornos del metabolismo de los lípidos, hipolipoproteinemias, dislipidemias, hipertrigliceridemias, hiperlipidemias, hipercolesterolemias, abetelipoproteinemias, sitosterolemia, xantomatosis, enfermedad de Tangier, obesidad (adiposis), gordura (obesidad) y de hiperlipidemias combinadas así como del síndrome metabólico.

Además, los compuestos de acuerdo con la invención pueden usarse para el tratamiento y/o la profilaxis de fenómenos de Raynaud primarios y secundarios, de trastornos de microcirculación, claudicación, neuropatías periféricas y autónomas, microangiopatías diabéticas, retinopatía diabética, úlceras diabéticas en las extremidades, gangrena, síndrome de CREST, eritematosis, onicomicosis, enfermedades reumáticas así como para promover la cicatrización.

Además, los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados para el tratamiento de enfermedades urológicas tal como por ejemplo síndrome de próstata benigno (BPS), hiperplasia de próstata benigna (BPH), agrandamiento de próstata benigno (BPE), disfunción miccional (BOO), síndrome de las vías urinarias inferiores (LUTS, inclusive *Felines Urologisches Syndrom* (FUS)), enfermedades del sistema genitourinario, inclusive, vejiga hiperactiva neurogénica (OAB) y (IC), incontinencia (UI) tal como por ejemplo incontinencia mixta, de urgencia, por estrés o por rebosamiento (MUI, UUI, SUI, OUI), dolores pélvicos, enfermedades benignas y malignas de los órganos del sistema genitourinarios masculino y femenino.

Además, los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades renales, en particular de insuficiencia renal aguda y crónica, así como de fallo renal agudo y crónico. En el sentido de la presente invención, la expresión insuficiencia renal abarca tanto formas de aparición agudas como crónicas de la insuficiencia renal, tal como también enfermedades renales de base o relacionadas tal como hipoperfusión renal, hipotonía intradialítica, uropatía obstructiva, glomerulopatías, glomerulonefritis, glomerulonefritis aguda, glomeruloesclerosis, enfermedades tubulointersticiales, enfermedades nefropáticas tal como enfermedad renal primaria y congénita, inflamación renal, enfermedades renales inmunológicas tal como rechazo de trasplante renal, enfermedades renales inducidas por inmunocomplejo, nefropatías inducidas por sustancias tóxicas, nefropatías inducidas por medios de contraste, nefropatías diabéticas y no diabéticas, pielonefritis, quistes renales, nefroesclerosis, nefroesclerosis hipertensiva y síndrome nefrótico, que pueden caracterizarse, según el diagnóstico, por ejemplo por separación de creatinina y/o agua reducida de manera anómala, concentraciones sanguíneas elevadas de manera anómala de urea, nitrógeno, potasio y/o creatinina, actividad alterada de enzimas renales tal como por ejemplo glutamilsintetasa, osmolaridad de la orina alterada o cantidad de orina alterada, microalbuminuria elevada, macroalbuminuria, lesiones en glomérulos y arteriolas, dilatación tubular, hiperfosfatemia y/o la necesidad de diálisis. La presente invención abarca también el uso de los compuestos de acuerdo con la invención para el tratamiento y/o la profilaxis de secuelas de una insuficiencia renal, tal como por ejemplo edema pulmonar, insuficiencia cardiaca, uremia, anemia, trastornos de electrolitos (por ejemplo hiperpotasemia, hiponatremia) y trastornos en el metabolismo óseo y de los hidratos de carbono.

Además, los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados también para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades asmáticas, hipertonía arterial pulmonar (PAH) y otras formas de hipertonía pulmonar (PH), que comprenden cardiopatía izquierda, VIH, anemia de células falciformes, tromboembolias (CTEPH), sarcoidosis, COPD o hipertonía pulmonar asociada a la fibrosis pulmonar, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), el síndrome de las vías respiratorias agudo (ARDS), el daño pulmonar agudo (ALI), la dificiencia de alfa-1-antitripsina (AATD), la fibrosis pulmonar, el enfisema pulmonar (por ejemplo enfisema pulmonar inducido por tabaquismo) y la fibrosis quística (CF).

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

Además, los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados también para la regulación de la circulación cerebral y representan agentes valiosos para combatir la migraña. También son adecuados para la profilaxis y para combatir los siguientes infartos cerebrales (apoplejía cerebral) tales como accidente cerebrovascular, isquemias cerebrales y traumatismos craneoencefálicos. Así mismo los compuestos de acuerdo con la invención pueden utilizarse para combatir estados de dolor y acúfenos.

Además, los compuestos de acuerdo con la invención tienen efecto antiinflamatorio y pueden utilizarse por lo tanto como agentes antiinflamatorios para el tratamiento y/o la profilaxis de septicemia (SIRS), fallo multioorgánico (MODS, MOF), enfermedades inflamatorias de los riñones, inflamaciones intestinales crónicas (IBD, Crohn's Disease, UC), pancreatitis, peritonitis, enfermedades reumatoides, enfermedades inflamatorias de la piel así como enfermedades oculares inflamatorias.

Además, los compuestos de acuerdo con la invención pueden utilizarse así mismo para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades autoinmunitarias.

Además, los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades fibróticas de los órganos internos, tal como por ejemplo de los pulmones, del corazón, de los riñones, de la médula ósea y en particular del hígado, así como fibrosis dermatológicas y enfermedades fibróticas del ojo. En el sentido de la presente invención, la expresión enfermedades fibróticas abarca en particular los siguientes términos fibrosis hepática, cirrosis hepática, fibrosis pulmonar, endomiocardiofibrosis, nefropatías, glomerulonefritis, fibrosis renal intersticial, daños fibróticos como consecuencia de diabetes, fibrosis de la médula ósea y enfermedades fibróticas similares, esclerodermia, morfea, queloide, cicatrización hipertrófica (también tras intervenciones

quirúrgicas), nevos, retinopatía diabética, vitrorretinopatía proliferativa y enfermedades del tejido conjuntivo (por ejemplo sarcoidosis).

Además, los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados para combatir cicatrizaciones postoperatorias, por ejemplo como consecuencia de operaciones de glaucoma.

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden utilizarse así mismo de manera cosmética en piel envejecida y queratinizada.

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

Otro objeto de la presente invención es el uso de los compuestos de acuerdo con la invención para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, en particular de las enfermedades mencionadas anteriormente.

Otro objeto de la presente invención es el uso de los compuestos de acuerdo con la invención para el tratamiento y/o la profilaxis de insuficiencia cardiaca, angina de pecho, hipertonía, hipertonía pulmonar, isquemias, enfermedades vasculares, insuficiencia renal, enfermedades tromboembólicas, enfermedades fibróticas y arteriosclerosis.

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

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

Otro objeto de la presente invención es el uso de los compuestos de acuerdo con la invención para la preparación de un fármaco para el tratamiento y/o la profilaxis de insuficiencia cardiaca, angina de pecho, hipertonía, hipertonía pulmonar, isquemias, enfermedades vasculares, insuficiencia renal, enfermedades tromboembólicas, enfermedades fibróticas y arteriosclerosis.

Otro objeto de la presente invención es un procedimiento para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, en particular de las enfermedades mencionadas anteriormente, con el uso de una cantidad efectiva de al menos uno de los compuestos de acuerdo con la invención.

Otro objeto de la presente invención es un procedimiento para el tratamiento y/o la profilaxis de insuficiencia cardiaca, angina de pecho, hipertonía, hipertonía pulmonar, isquemias, enfermedades vasculares, insuficiencia renal, enfermedades tromboembólicas, enfermedades fibróticas y arteriosclerosis, con el uso de una cantidad efectiva de al menos uno de los compuestos de acuerdo con la invención.

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden utilizarse solos o, según sea necesario, en combinación con otros principios activos. Otro objeto de la presente invención son fármacos, que contienen al menos uno de los compuestos de acuerdo con la invención y uno o varios principios activos adicionales, en particular para el tratamiento y/o la profilaxis de las enfermedades mencionadas anteriormente. Como principios activos de combinación adecuados se mencionan a modo de ejemplo y preferentemente:

- nitratos orgánicos y donadores de NO, tales como por ejemplo nitroprusiato de sodio, nitroglicerina, mononitrato de isosorbida, dinitrato de isosorbida, molsidomina o SIN-1, así como NO inhalado;
- compuestos, que inhiben la degradación de guanosinmonofosfato cíclico (cGMP), tales como por ejemplo inhibidores de las fosfodiesterasas (PDE) 1, 2 y/o 5, en particular inhibidores de PDE 5 tales como sildenafilo, vardenafilo y tadalafilo;
- agentes de acción antitrombótica, a modo de ejemplo y preferentemente del grupo de los inhibidores de la agregación de trombocitos, de los anticoagulantes o de las sustancias profibrinolíticas;
- principios activos de disminución de la tensión arterial, a modo de ejemplo y preferentemente del grupo de los antagonistas del calcio, antagonistas de angiotensina AII, inhibidores de ACE, antagonistas de endotelina, inhibidores de renina, bloqueantes de receptores alfa, bloqueantes de receptores beta, antagonistas de receptores de mineralocorticoides así como de los diuréticos; y/o
- principios activos modificadores del metabolismo lipídico, a modo de ejemplo y preferentemente del grupo de los agonistas de receptores tiroideos, inhibidores de la síntesis de colesterol tales como a modo de ejemplo y preferentemente inhibidores de la síntesis de escualeno o HMG-CoA-reductasa, de los inhibidores de ACAT, inhibidores de CETP, inhibidores de MTP, agonistas de PPAR-alfa, PPAR-gamma y/o PPAR-delta, inhibidores de la absorción de colesterol, inhibidores de lipasa, adsorbedores poliméricos de ácidos biliares, inhibidores de la reabsorción de ácidos biliares y antagonistas de lipoproteína(a).

Por agentes de acción antitrombótica se entienden preferentemente compuestos del grupo de los inhibidores de la agregación de trombocitos, de los anticoagulantes o de las sustancias profibrinolíticas.

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

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

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

En una forma de realización preferida de la invención los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor del factor Xa, tal como a modo de ejemplo y preferentemente 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.

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

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

Por los agentes de disminución de la tensión arterial se entienden preferentemente compuestos del grupo de los antagonistas del calcio, antagonistas de angiotensina AII, inhibidores de ACE, antagonistas de endotelina, inhibidores de renina, bloqueantes de receptores alfa, bloqueantes de receptores beta, antagonistas de receptores de mineralocorticoides así como de los diuréticos.

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

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

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

En una forma de realización preferida de la invención los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un antagonista de angiotensina AII, tal como a modo de ejemplo y preferentemente losartan, candesartan, valsartan, telmisartan o embursatan.

En una forma de realización preferida de la invención los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de ACE, tal como a modo de ejemplo y preferentemente enalaprilo, captoprilo, lisinoprilo, ramiprilo, delaprilo, fosinoprilo, quinoprilo, perindoprilo o trandoprilo.

En una forma de realización preferida de la invención los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un antagonista de endotelina, tal como a modo de ejemplo y preferentemente bosentan, darusentan, ambrisentan o sitaxsentan.

En una forma de realización preferida de la invención los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de renina, tal como a modo de ejemplo y preferentemente aliskiren, SPP-600 o SPP-800.

En una forma de realización preferida de la invención los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un antagonista de receptores de mineralocorticoides, tal como a modo de ejemplo y preferentemente espironolactona o eplerenona.

En una forma de realización preferida de la invención los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un diurético del asa, tal como por ejemplo furosemida, torasemida, bumetanida y piretanida, con diuréticos ahorradores de potasio tal como por ejemplo amilorid y triamteren, con antagonistas de aldosterona, tal como por ejemplo espironolactona, canrenoato de potasio y eplerenona así como diuréticos de tiazida, tal como por ejemplo hidroclorotiazida, clorotalidona, xipamida, e indapamida.

Por los agentes modificadores del metabolismo lipídico se entienden preferentemente compuestos del grupo de los inhibidores de CETP, agonistas de receptores tiroideos, inhibidores de la síntesis de colesterol tales como inhibidores de la síntesis de escualeno o HMG-CoA-reductasa, de los inhibidores de ACAT, inhibidores de MTP, antagonistas de PPAR-alfa, PPAR-gamma y/o PPAR-delta, inhibidores de la absorción de colesterol, adsorbedores poliméricos de ácidos biliares, inhibidores de la reabsorción de ácidos biliares, inhibidores de lipasa así como de los antagonistas de lipoproteína(a).

En una forma de realización preferida de la invención los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de CETP, tal como a modo de ejemplo y preferentemente dalcetrapib, BAY 60-5521, anacetrapib o vacuna de CETP (CETi-1).

En una forma de realización preferida de la invención los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un agonista de receptores tiroideos, tal como a modo de ejemplo y preferentemente D-tiroxina, 3,5,3'-triyodotironina (T3), CGS 23425 o axitirom (CGS 26214).

En una forma de realización preferida de la invención los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de la HMG-CoA-reductasa de la clase de las estatinas, tal como a modo de ejemplo y preferentemente lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, rosuvastatina o pitavastatina.

En una forma de realización preferida de la invención los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de la síntesis de escualeno, tal como a modo de ejemplo y preferentemente BMS-188494 o TAK-475.

En una forma de realización preferida de la invención los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de ACAT, tal como a modo de ejemplo y preferentemente avasimibe, melinamide, pactimibe, eflucimibe o SMP-797.

En una forma de realización preferida de la invención los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de MTP, tal como a modo de ejemplo y preferentemente implitapide, BMS-201038, R-103757 o JTT-130.

En una forma de realización preferida de la invención los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un agonista de PPAR-gamma, tal como a modo de ejemplo y preferentemente pioglitazona o rosiglitazona.

En una forma de realización preferida de la invención los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un agonista de PPAR-delta, tal como a modo de ejemplo y preferentemente GW 501516 o BAY 68-5042.

En una forma de realización preferida de la invención los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de la absorción de colesterol, tal como a modo de ejemplo y preferentemente ezetimiba, tiquesida o pamaquesida.

En una forma de realización preferida de la invención los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de lipasa, tal como a modo de ejemplo y preferentemente orlistat.

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

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

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

Otro objeto de la presente invención son fármacos que contienen al menos un compuesto de acuerdo con la invención, habitualmente junto con uno o varios excipientes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente adecuados, así como su uso para los fines mencionados anteriormente.

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden actuar de manera sistémica y/o localizada. Para este fin pueden administrarse de manera adecuada, tal como por ejemplo por vía oral, por vía parenteral, por vía pulmonar, por vía nasal, por vía sublingual, por vía lingual, por vía bucal, por vía rectal, por vía dérmica, por vía transdérmica, por vía conjuntiva, por vía ótica o como implante o endoprótesis.

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

Para la administración oral son adecuadas formas de administración que funcionan de acuerdo con el estado de la técnica, que liberan los compuestos de acuerdo con la invención rápidamente y/o modificados, que contienen los compuestos de acuerdo con la invención en forma cristalina y/o amorfa y/o disuelta, tal como por ejemplo comprimidos (comprimidos no recubiertos o recubiertos, por ejemplo con recubrimientos resistentes a los jugos gástricos o insolubles o que se disuelven de forma retardada, que controlan la liberación del compuesto de acuerdo con la invención), comprimidos que se descomponen rápidamente en la cavidad bucal o películas/obleas, películas/liofilizados, cápsulas (por ejemplo cápsulas de gelatina dura o blanda), grageas, gránulos, microgránulos, polvos, emulsiones, suspensiones, aerosoles o soluciones.

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

Para las otras vías de administración son adecuadas por ejemplo formas farmacéuticas de inhalación (entre otras, inhaladores de polvo, nebulizadores), gotas nasales, soluciones nasales o pulverizadores nasales, comprimidos de administración lingual, sublingual o bucal, películas/obleas o cápsulas, supositorios, preparaciones para los oídos o los ojos, cápsulas vaginales, suspensiones acuosas (lociones, mezclas para agitar), suspensiones lipófilas, pomadas, cremas, sistemas terapéuticos transdérmicos (por ejemplo parches), leches, pastas, espumas, polvos dispersables, implantes o endoprótesis.

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

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden convertirse en las formas de administración indicadas. Esto puede ocurrir de manera en sí conocida mediante mezclado con excipientes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente adecuados. Entre estos excipientes figuran, entre otros, vehículos (por ejemplo celulosa microcristalina, lactosa, manitol), disolventes (por ejemplo polietilenglicoles líquidos), emulsionantes y agentes de dispersión o humectantes (por ejemplo, dodecilsulfato de sodio, polioxisorbitanoleato), aglutinantes (por ejemplo polivinilpirrolidona), polímeros sintéticos y naturales (por ejemplo albúmina), estabilizadores (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 ha resultado ser ventajoso administrar, en el caso de la administración parenteral, cantidades de aproximadamente 0,001 a 1 mg/kg, preferentemente de aproximadamente 0,01 a 0,5 mg/kg de peso corporal para alcanzar resultados efectivos. En el caso de la administración oral, la dosificación asciende por ejemplo a de 0,01 a 100 mg/kg, preferentemente de aproximadamente 0,01 a 20 mg/kg y de manera muy especialmente preferente de 0,1 a 10 mg/kg de peso corporal.

Sin embargo, puede ser opcionalmente necesario desviarse de las cantidades mencionadas, concretamente en función del peso corporal, vía de administración, comportamiento individual frente al principio activo, tipo de administración y momento o intervalo en el que tiene lugar la administración. De este modo, en algunos casos puede bastar con menos de la cantidad mínima mencionada anteriormente, mientras que en otros casos debe superarse el límite superior mencionado. En el caso de la administración de mayores cantidades puede ser recomendable distribuir ésta en varias dosis individuales a lo largo del día.

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

Los datos de porcentaje en los siguientes ensayos y ejemplos son, siempre que no se indique otra cosa, porcentajes en peso; las partes son partes en peso. Las relaciones de disolventes, relaciones de dilución y datos de concentración de disoluciones líquido/líquido se refieren en cada caso al volumen.

**A. Ejemplos**

**Abreviaturas y acrónimos:**

| | |
|---|---|
| ac. | disolución acuosa |
| calc. | calculado |
| DCI | ionización química directa (en EM) |
| DMF | dimetilformamida |
| DMSO | dimetilsulfóxido |
| d. t. | del teórico (en rendimiento) |
| eq. | equivalente(s) |
| ESI | ionización por electropulverización (en EM) |
| Et | etilo |
| hall. | hallado |
| h | hora(s) |
| HPLC | cromatografía líquida de alta presión, de alta resolución |

| | |
|---|---|
| HRMS | espectrometrías de masas de alta resolución |
| conc. | concentrado |
| CL/EM | espectrometría de masas acoplada a cromatografía líquida |
| LiHMDS | hexametildisilazida de litio |
| Me | metilo |
| min | minuto(s) |
| EM | espectrometría de masas |
| RMN | espectrometría de resonancia magnética nuclear |
| $Pd_2dba_3$ | tris-(dibencilidenacetona)-dipaladio |
| Ph | fenilo |
| TA | temperatura ambiente |
| $R_t$ | tiempo de retención (en HPLC) |
| THF | tetrahidrofurano |
| UV | espectrometría ultravioleta |
| v/v | relación de volumen con respecto a volumen (de una disolución) |
| XPHOS | diciclohexil-(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)-fosfina |

**Procedimientos de CL/EM:**

Procedimiento 1 (CL-EM):

Instrumento: Sistema Waters ACQUITY SQD UPLC; columna: Waters Acquity UPLC HSS T3 1,8µ 50 x 1mm; eluyente A: 11 de agua + 0,25 ml de ácido fórmico al 99 %, eluyente B: 11 de acetonitrilo + 0,25 ml de ácido fórmico al 99 %; gradiente: 0,0 min 90 % de A → 1,2 min 5 % de A → 2,0 min 5 % de A; horno: 50 °C; flujo: 0,40 ml/min; detección UV: 210 - 400 nm.

Procedimiento 2 (CL-EM):

Tipo de aparato EM: Waters ZQ; Tipo de aparato HPLC: Agilent 1100 Series; UV DAD; columna: Thermo Hypersil GOLD 3 µ 20 mm x 4 mm; eluyente A: 11 de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, eluyente B: 11 de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min 100 % de A → 3,0 min 10 % de A → 4,0 min 10 % de A, horno: 55 °C; flujo 2 ml/min; detección UV: 210 nm.

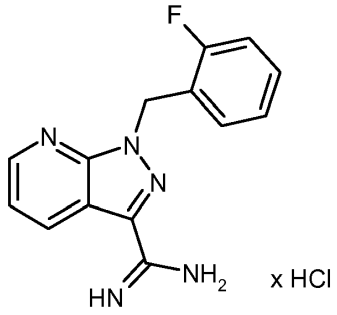
Procedimiento 3 (CL-EM):

Instrumento: Sistema Waters ACQUITY SQD UPLC; columna: Waters Acquity UPLC HSS T3 1,8 µ 30 x 2 mm; eluyente A: 11 de agua + 0,25 ml de ácido fórmico al 99 % , eluyente B: 11 de acetonitrilo + 0,25 ml de ácido fórmico al 99 %; gradiente: 0,0 min 90 % de A → 1,2 min 5 % de A → 2,0 min 5 % de A horno: 50 °C; flujo: 0,60 ml/min; detección UV: 208 - 400 nm.

**Compuestos de partida y productos intermedios:**

**Ejemplo 1A**

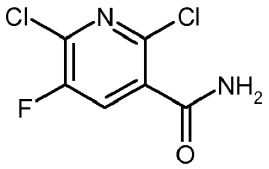
Clorhidrato de 1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carboximidamida




La síntesis de este compuesto se describe en el documento WO 2003/095451, Ejemplo 6A.

**Ejemplo 2A**

2,6-Dicloro-5-fluoronicotinamida



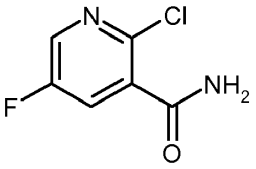
Una suspensión de 25 g (130,90 mmoles) de 2,6-dicloro-5-fluoro-3-cianopiridina en ácido sulfúrico conc. (125 ml) se agitó durante 1 h a 60-65 °C. Después de enfriar hasta TA se vertió el contenido del matraz sobre agua helada y se extrajo tres veces con éster etílico de ácido acético (respectivamente 100 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con agua (100 ml) y a continuación con disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (100 ml), se secaron y se concentraron en el evaporador rotatorio. El material obtenido se secó a alto vacío.

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

$^1$H-RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ = 7,95 (s a, 1H), 8,11 (s a, 1H), 8,24 (d, 1H).

**Ejemplo 3A**

2-Cloro-5-fluoronicotinamida



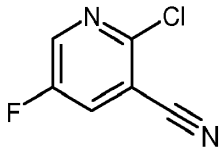
A una suspensión de 21,9 g (335,35 mmoles) de cinc en metanol (207 ml) se le añadieron a TA 44 g (210,58 mmoles) de 2,6-dicloro-5-fluoronicotinamida. Después se mezcló con ácido acético (18,5 ml) y se calentó con agitación durante 24 h a reflujo. Después se decantó el contenido del matraz del cinc y se añadió éster etílico de ácido acético (414 ml) así como disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio (414 ml) y se agitó con intensidad. A continuación se succionó a través de tierra de diatomeas y se lavó posteriormente tres veces con éster etílico de ácido acético (respectivamente 517 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se lavó con éster etílico de ácido acético (258 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron una vez con disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (414 ml), se secaron y se concentraron a vacío. Los cristales así obtenidos se mezclaron con diclorometano (388 ml) y se agitó durante 20 min. Se succionó de nuevo y se lavó posteriormente con dietil éter y se aspiró hasta secar.

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

$^1$H-RMN (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 4A**

2-Cloro-5-fluoronicotinonitrilo



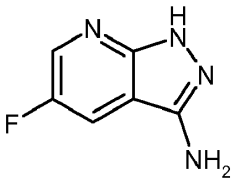
Una suspensión de 46,2 g (264,66 mmoles) de 2-cloro-5-fluoronicotinamida en diclorometano (783 ml) se mezcló con 81,2 ml (582,25 mmoles) de trietilamina y se enfrió hasta 0 °C. Con agitación se añadieron gota a gota lentamente entonces 41,12 ml (291,13 mmoles) de anhídrido de ácido trifluoroacético y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

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

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

**Ejemplo 5A**

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



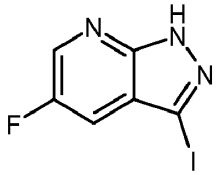
Una suspensión de 38,5 g (245,93 mmoles) de 2-cloro-5-fluoronicotinonitrilo se dispuso en 1,2-etanodiol (380 ml) y después se mezcló con hidrato de hidrazina (119,6 ml, 2,459 mol). Se calentó con agitación durante 4 h a reflujo. Con el enfriamiento precipitó el producto. Los cristales amarillos se mezclaron con agua (380 ml) y se agitó durante 10 min a TA. A continuación se succionó la suspensión a través de una frita, se lavó posteriormente con agua (200 ml) y con THF frío a -10 °C (200 ml). El residuo se secó a alto vacío sobre pentóxido de fósforo.

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

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

**Ejemplo 6A**

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

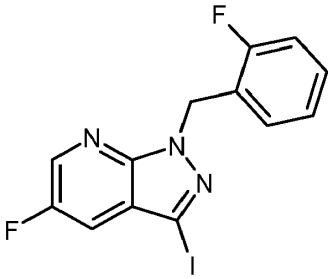


En THF (329 ml) se dispusieron 10 g (65,75 mmoles) de 5-fluoro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina y se enfrió hasta 0 °C. A continuación se añadieron lentamente 16,65 ml (131,46 mmoles) de complejo de trifluoruro de boro-dietil éter. La mezcla de reacción se enfrió adicionalmente hasta -10 °C. Después se añadió lentamente una disolución de 10,01 g (85,45 mmoles) de isopentilnitrito en THF (24,39 ml) y se agitó posteriormente durante 30 min más. La mezcla se diluyó con dietil éter frío (329 ml) y se separó por filtración el sólido generado. La sal de diazonio así preparada se añadió en porciones en una disolución fría a 0 °C de 12,81 g (85,45 mmoles) de yoduro de sodio en acetona (329 ml) y la mezcla se agitó posteriormente durante 30 min a TA. La mezcla de reacción se añadió sobre agua helada (1,81) y se extrajo dos veces con éster etílico de ácido acético (respectivamente 487 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (244 ml), se secaron, se filtraron y se concentraron. Se obtuvieron 12,1 g (86 % de pureza, 60 % d. t.) del compuesto deseado como sólido. El producto bruto se hizo reaccionar sin purificación adicional.

LC-MS (Método 1): $R_t$ = 1,68 min; MS (ESIpos): m/z = 264 $(M+H)^+$

**Ejemplo 7A**

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



En DMF (217 ml) se dispusieron 12,1 g (39,65 mmoles) del compuesto del Ejemplo 6A y a continuación se agregaron 8,25 g (43,62 mmoles) de bromuro de 2-fluorobencilo así como 14,21 g (43,62 mmoles) de carbonato de cesio. La mezcla se agitó durante dos horas a TA. A continuación se añadió la mezcla de reacción sobre agua (1,171) y se extrajo dos veces con éster etílico de ácido acético (502 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (335 ml), se secaron, se filtraron y se concentraron. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/éster etílico de ácido acético 97:3) y se concentraron las fracciones de producto. Se obtuvieron 9,0 g (61 % d. t.) del compuesto deseado como sólido. El sólido se recogió en éster etílico de ácido acético y con disolución acuosa de tiosulfato de sodio al 10 % y después se lavó con disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó y se concentró.

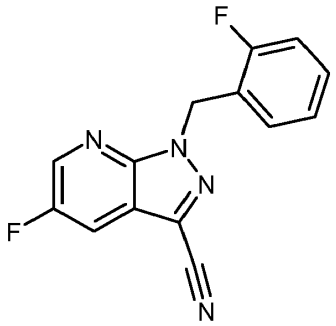
LC-MS (Método 2): $R_t$ = 2,57 min

MS (ESIpos): m/z = 372 $(M+H)^+$

$^1$H-RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ = 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).

**Ejemplo 8A**

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



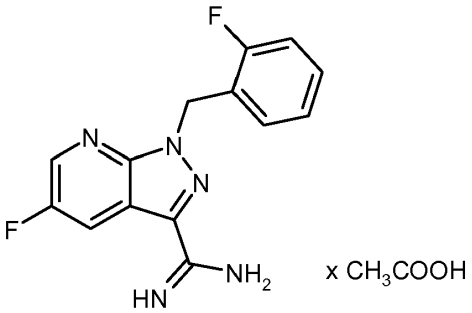
Una suspensión de 16,03 g (43,19 mmoles) de 5-fluoro-1-(2-fluorobencil)-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (Ejemplo 7A) y 4,25 g (47,51 mmoles) de cianuro de cobre se dispuso en DMSO (120 ml) y se agitó durante 2 h a 150 °C. Después de enfriar se enfrió el contenido del matraz hasta aproximadamente 40 °C, se vertió sobre una disolución de agua amoniacal conc. (90 ml) y agua (500 ml), se mezcló con éster etílico de ácido acético (200 ml) y se agitó brevemente. La fase acuosa se separó y se extrajo dos veces más con éster etílico de ácido acético (respectivamente 200 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron dos veces con disolución acuosa al 10 % de cloruro de sodio (respectivamente 100 ml), se secaron y se concentraron a vacío. El producto bruto se hizo reaccionar sin purificación adicional.

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

$^1$H-RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ = 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 mmoles) de metanolato de sodio en metanol (270 ml) se añadieron 11,1 g (41,07 mmoles) de 5-fluoro-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carbonitrilo (Ejemplo 8A) y se agitó durante 2 h a TA. Después se añadieron 2,64 g (49,29 mmoles) de cloruro de amonio y ácido acético (9,17 ml) y durante la noche se calentó a reflujo. Después se concentró hasta sequedad y se recogió el residuo en agua (100 ml) y éster etílico de ácido acético (100 ml) y se ajustó a pH 10 de hidróxido de sodio 2 N. Se agitó intensamente durante aproximadamente 1 h a TA. La suspensión obtenida se succionó y se lavó posteriormente con éster etílico de ácido acético (100 ml), agua (100 ml) y de nuevo éster etílico de ácido acético (100 ml). El residuo se secó sobre pentóxido de fósforo a alto vacío.

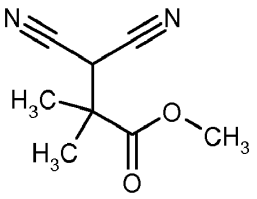
Rendimiento: 9,6 g (78 % d. t.)

MS (ESIpos): m/z = 288 $(M+H)^+$

$^1$H-RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ = 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**

3,3-Dician-2,2-dimetilpropanoato de metilo



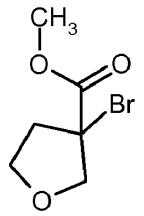
En THF (91 ml) se mezclaron 1,816 g (45,411 mmoles) de hidruro de sodio (60 % en aceite mineral) lentamente con 3 g (45,411 mmoles) de dinitrilo de ácido malónico. A continuación se añadieron 5,876 ml (45,411 mmoles) de 2-bromo-2-metilpropanoato de metilo y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Después se añadieron de nuevo 5,876 ml (45,411 mmoles) de 2-bromo-2-metilpropanoato de metilo y se calentó durante la noche hasta 50 °C. Entonces se añadieron otra vez 1,762 ml (13,623) mmoles) de 2-bromo-2-metilpropanoato de metilo y se calentó durante 4 h más hasta 50 °C. La preparación se mezcló entonces con disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo tres veces con éster etílico de ácido acético. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron hasta sequedad. Se obtuvieron 8,9 g de producto bruto, que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano-éster etílico de ácido acético 4:1).

Rendimiento: 6,47 g (85 % d. t.)

$^1$H-RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 1,40 (s, 6H), 3,74 (s, 3H), 5,27 (s, 1H).

**Ejemplo 11A**

3-Bromotetrahidrofuran-3-carboxilato de metilo

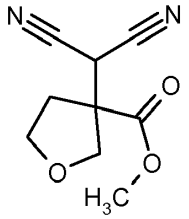


Se disolvieron 5,0 g (38,419 mmoles) de metiltetrahidrofuran-3-carboxilato (la preparación tuvo lugar de manera análoga a: J. Org. Chem. 1996, 2690) en 200 ml de THF y se enfrió hasta -78 °C y a continuación se mezcló con 76,83 ml de una disolución 1 M de bis-(trimetilsilil)-amida de litio en THF. Después de 30 min a -78 °C se añadieron lentamente 10,26 g (57,63 mmoles) de N-bromosuccinimida suspendidos en 50 ml de THF. Después se dejó calentar durante la noche hasta TA. La preparación se mezcló con agua y se extrajo con éster etílico de ácido acético. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces más con éster etílico de ácido acético. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y a continuación se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: diclorometano). Se obtuvieron 491 mg (6 % d. t.) del compuesto objetivo.

$^1$H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 2,49 (ddd, 1H), 2,74 (ddd, 1H), 3,83 (s, 3H), 4,03-4,10 (m, 1H), 4,11-4,17 (m, 2H), 4,31 (d, 1H).

**Ejemplo 12A**

3-(Dicianmetil)tetrahidrofuran-3-carboxilato de metilo

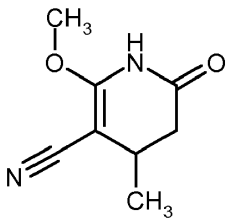


Se dispusieron 440 mg (11,00 mmoles) de hidruro de sodio (60 % en aceite mineral) en 30 ml de THF y se mezclaron en porciones con 726 mg (11,00 mmoles) de dinitrilo de ácido malónico. Después se añadieron 2,3 g (11,00 mmoles) del compuesto obtenido en el Ejemplo 11A en THF (50 ml). Se agitó durante 6 h a TA y a continuación se calentó durante la noche hasta 50 °C. Después de enfriar se mezcló la preparación con disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo tres veces con éster etílico de ácido acético. Las fases

orgánicas reunidas se lavaron con disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y a continuación se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo (2,66 g) se secó durante 1 h a alto vacío y a continuación se hizo reaccionar sin purificación adicional.

**Ejemplo 13A**

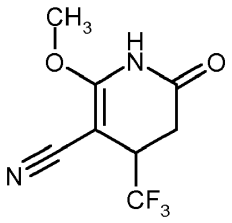
2-Metoxi-4-metil-6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridin-3-carbonitrilo



La síntesis del compuesto se describe: Heterocycles, 1985; 1135 - 1141.

**Ejemplo 14A**

2-Metoxi-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,4,5,6-tetrahidropiridin-3-carbonitrilo

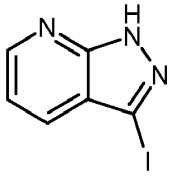


Se dispusieron 7,47 g (138,39 mmoles) de metanolato de sodio en metanol (85 ml) con enfriamiento con hielo y se mezclaron en porciones con 6,04 g (91,44 mmoles) de malonodinitrilo. A continuación se añadieron gota a gota con agitación 11,84 g (76,84 mmoles) de 4,4,4-trifluorocrotonato de metilo, se agitó durante 30 min a temperatura ambiente y después se calentó durante 1 h a reflujo. A continuación se concentró a vacío hasta sequedad. El residuo se mezcló con agua y se extrajo cuatro veces con éster etílico de ácido acético. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. La purificación adicional tuvo lugar mediante cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano-éster etílico de ácido acético 3:1). Se obtuvieron 1,95 g del compuesto objetivo (11 % d. t.).

LC-MS (Método 1): $R_t$ = 0,61 min; MS (ESIpos): m/z = 221 $(M+H)^+$

**Ejemplo 15A**

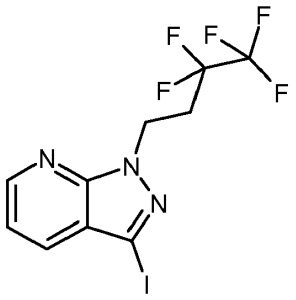
5-Fluoro-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-b]piridina



La síntesis se describe en el documento WO 2006/130673, esquema D.

**Ejemplo 16A**

3-Yodo-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina



En DMF (170 ml) se dispusieron 10,00 g (40,813 mmoles) del Ejemplo 15A y a continuación se agregaron 12,30 g (44,894 mmoles) de 1,1,1,2,2-pentafluoro-4-yodobutano en DMF (30 ml) así como 14,628 g (44,894 mmoles) de carbonato de cesio. La mezcla se agitó durante 2 días a TA. A continuación se añadieron de nuevo 12,30 g (44,894 mmoles) de 1,1,1,2,2-pentafluoro-4-yodobutano así como 14,628 g (44,894 mmoles) de carbonato de cesio y se agitó durante 2 días a TA. Después se añadieron 3,485 g (12,720 mmoles) de 1,1,1,2,2-pentafluoro-4-yodobutano y 4,145 g (12,720 mmoles) de carbonato de cesio y se agitó durante la noche a TA. Después de este tiempo se añadieron a su vez 5,00 g (18,250 mmoles) de 1,1,1,2,2-pentafluoro-4-yodobutano y 5,946 g (18,250 mmoles) de carbonato de cesio y se agitó durante 6 días a temperatura ambiente. A continuación se agitó durante 2 días a 70 °C. Se aspiró de los sólidos, se lavó posteriormente con DMF y a continuación se concentró a alto vacío. El residuo se purificó por medio de HPLC preparativa (metanol:agua (con ácido fórmico al 0,1 %) - gradiente). Se obtuvieron 5,48 g (34 % d. t.) del compuesto del título como sólido.

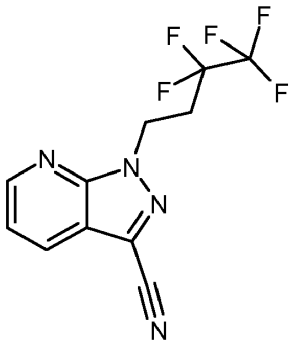
LC-MS (Método 3): $R_t$ = 1,23 min

MS (ESIpos): m/z = 392 $(M+H)^+$

1H-RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ = 2,87-3,00 (m, 2H), 4,81 (t, 2H), 7,33 (dd, 1H), 7,97 (dd, 1H), 8,65 (dd, 1H).

**Ejemplo 17A**

1-(3,3,4,4,4-Pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carbonitrilo



Una suspensión de 5,480 g (14,012 mmoles) del Ejemplo 16A y 1,380 g (15,414 mmoles) de cianuro de cobre (I) se dispusieron en DMSO (50 ml) y se agitó durante 3 h a 150 °C. Después de enfriar se filtró a través de Celite y se lavó posteriormente con acetato de etilo y THF. Después se lavó cuatro veces con una disolución de disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y agua amoniacal conc. (3:1, v/v) y a continuación se lavó con disolución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró y a continuación se secó a alto vacío.

Rendimiento: 3,59 g (88 % del teórico)

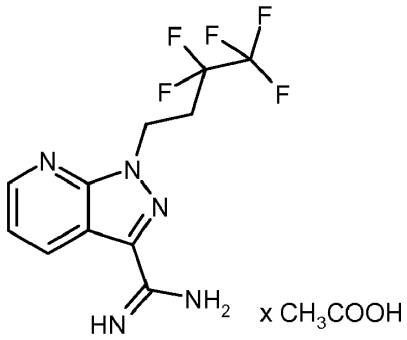
LC-MS (Método 1): $R_t$ = 1,04 min

MS (ESIpos): m/z = 291 $(M+H)^+$

1H-RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ = 2,97-3,10 (m, 2H), 4,94 (t, 2H), 7,55 (dd, 1H), 8,51 (dd, 1H), 8,81 (dd, 1H).

**Ejemplo 18A**

Acetato de 1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carboximidamida



A 0,668 g (12,371 mmoles) de metanolato de sodio en metanol (40 ml) se añadieron 3,59 g (12,371 mmoles) del Ejemplo 17A en metanol (20 ml) y se agitó durante 2 h a TA. Después se añadieron 0,794 g (14,845 mmoles) de cloruro de amonio y ácido acético (2,762 ml) y se calentó durante la noche a reflujo. Después se concentró hasta sequedad y el residuo se mezcló con éster etílico de ácido acético e hidróxido de sodio 1 N. Se agitó intensamente durante aproximadamente 1 h a TA. El sólido obtenido se succionó y se lavó posteriormente con éster etílico de ácido acético y agua. El residuo se secó a alto vacío. Se obtuvieron 0,507 g (11 % del teórico, pureza 100 %). En las fracciones de lavado se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con agua y disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron y a continuación se secaron a alto vacío. Se obtuvieron así 2,76 g más (43 % del teórico, pureza 71 %).

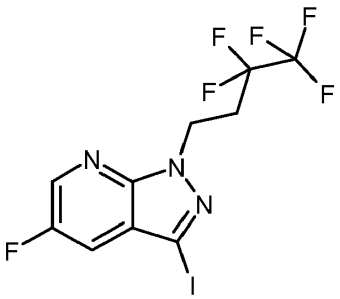
LC-MS (Método 1): $R_t$ = 0,58 min

MS (ESIpos): m/z = 308 $(M+H)^+$

1H-RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ = 1,84 (s, 3H), 2,95-3,08 (m, 2H), 4,85 (t, 2H), 7,39 (dd, 1H), 8,63-8,67 (m, 2H).

**Ejemplo 19A**

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



En DMF (100 ml) se dispusieron 5,0 g (19,010 mmoles) de 5-fluoro-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-b]piridina y a continuación se añadieron 20,83 g (76,042 mmoles) de 1,1,1,2,2-pentafluoro-4-yodobutano así como 14,86 g (45,65 mmoles) de carbonato de cesio y 0,63 g (3,802 mmoles) de yoduro de potasio. La mezcla se agitó durante la noche a 140 °C. A continuación se enfrió y se reunió con un ensayo previo, que partió de manera análoga de 200 mg de 5-fluoro-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-b]piridina. Se aspiró de los sólidos, se lavó posteriormente con DMF y a continuación se concentró a alto vacío. El residuo se purificó por medio de HPLC preparativa (metanol:agua - gradiente). Se obtuvieron 4,34 g (52 % d. t.) del compuesto del título como sólido.

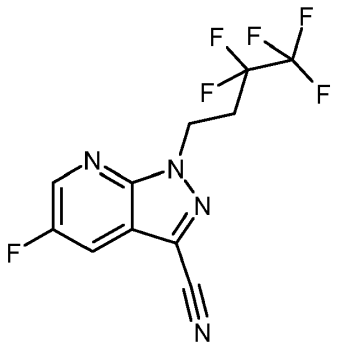
LC-MS (Método 3): $R_t$ = 1,30 min

MS (ESIpos): m/z = 410 $(M+H)^+$

1H-RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ = 2,84-3,00 (m, 2H), 4,79 (t, 2H), 7,93 (dd, 1H), 8,71 (dd, 1H).

**Ejemplo 20A**

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



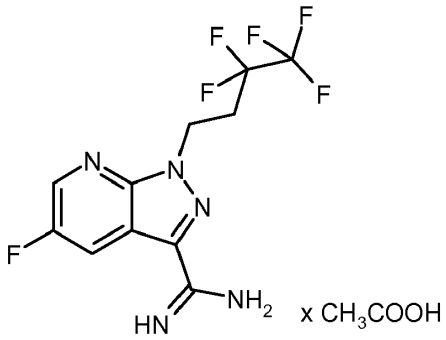
Una suspensión de 4,34 g (10,609 mmoles) del Ejemplo 19A y 1,045 g (11,670 mmoles) de cianuro de cobre (I) se dispuso en DMSO (30 ml) y se agitó durante 2 h a 150 °C. Después de enfriar se filtró la preparación a través de Celite, se lavó posteriormente con éster etílico de ácido acético y THF y a continuación se extrajo cuatro veces con una disolución de disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y agua amoniacal conc. (3:1 v/v). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con disolución acuosa sat. de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío.

Rendimiento: 3,19 g (97 % del teórico)

1H-RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ = 2,94-3,09 (m, 2H), 4,93 (t, 2H), 8,54 (dd, 1H), 8,88 (dd, 1H).

**Ejemplo 21A**

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



A 0,559 g (10,351 mmoles) de metanolato de sodio en metanol (25 ml) se añadieron 3,19 g (10,351 mmoles) del Ejemplo 20A y se agitó durante 2 h a TA. Después se añadieron 0,664 g (12,421 mmoles) de cloruro de amonio y ácido acético (2,31 ml) y se calentó durante la noche a reflujo. Después se concentró hasta sequedad y el residuo se mezcló con éster etílico de ácido acético y con hidróxido de sodio 1 N. Las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo una vez más con éster etílico de ácido acético. Las fases orgánicas reunidas se reunieron y se concentraron.

Rendimiento: 2,67 g (37 % del teórico, pureza aproximadamente 56 %)

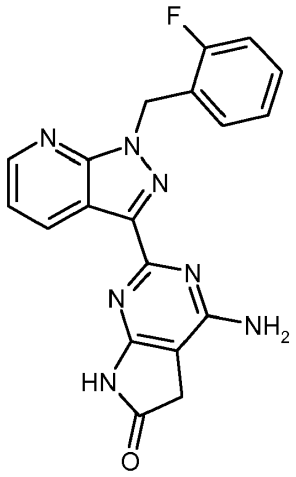
LC-MS (Método 1): $R_t$ = 0,68 min

MS (ESIpos): m/z = 326 $(M+H)^+$

**Ejemplos de realización:**

**Ejemplo 1**

4-Amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona



Etapa a)

Se dispusieron 1,51 g (37,84 mmoles) de hidruro de sodio (al 60 % en aceite mineral) en 10 ml de DMSO. Después se añadieron gota a gota lentamente con enfriamiento 2,5 g (37,843 mmoles) de dinitrilo de ácido malónico en DMSO (10 ml) y se agitó durante 10 min. A continuación se añadieron gota a gota a temperatura ambiente 3,582 ml (37,843 mmoles) de éter metílico de ácido bromoacético en DMSO (10 ml). Se agitó durante 2 h más a temperatura ambiente. Entonces se interrumpió mediante adición de disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y se mezcló con éster etílico de ácido acético. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo una vez más con éster etílico de ácido acético. Las fases orgánicas reunidas se lavaron una vez más con disolución acuosa saturada de cloruro de amonio. A continuación se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron hasta sequedad. El producto bruto se utilizó sin purificación adicional en la etapa b):

Etapa b)

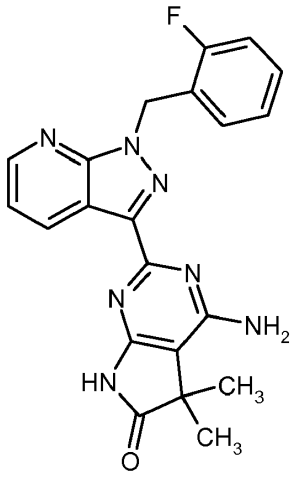
Se dispusieron 1,04 g (3,403 mmoles) del Ejemplo 1A en terc-butanol y se mezcló con 458 mg (4,083 mmoles) de terc-butilato de potasio. A continuación se añadieron 470 mg (3,403 mmoles) del producto bruto de la etapa a) en terc-butanol y la mezcla se calentó durante la noche a reflujo. Después de enfriar se mezcló con agua y éster etílico de ácido acético y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo dos veces con éster etílico de ácido acético. Las fases orgánicas reunidas se lavaron una vez más con agua y una vez con disolución acuosa saturada de cloruro de sodio. A continuación se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron hasta sequedad. El residuo se purificó por medio de HPLC preparativa (acetonitrilo:agua (+0,05 % ácido fórmico) - gradiente). Después de concentrar las fracciones de producto se mezcló con DMF, agua y acetonitrilo, formándose un residuo insoluble, que se separó por filtración. Después de lavar el sólido con acetonitrilo se obtuvieron 23 mg del compuesto objetivo (2 % d. t.).

LC-MS (Método 1): $R_t$ = 0,82 min; MS (ESIpos): m/z = 376 $(M+H)^+$

$^1$H-RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 3,34 (s, 2H), 5,81 (s, 2H), 6,85 (s a, 2H), 7,13-7,25 (m, 3H), 7,33-7,40 (m, 2H), 8,63 (dd, 1H), 8,99 (dd, 1H), 10,95 (s a, 1H).

**Ejemplo 2**

4-Amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5,5-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona



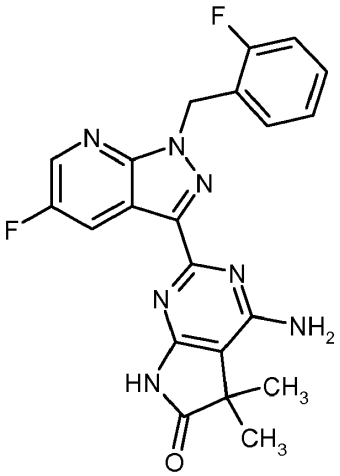
Se dispusieron 5,887 g (19,256 mmoles) del Ejemplo 1A en terc-butanol (50 ml) y se mezclaron con 2,593 g (23,107 mmoles) de terc-butilato de potasio. A continuación se añadieron gota a gota 3,2 g (19,256 mmoles) del Ejemplo 10A en terc-butanol (25 ml) y la mezcla se calentó durante la noche a reflujo. Al día siguiente se añadieron de nuevo 0,64 g (3,851 mmoles) del Ejemplo 10A y se calentó durante un día más a reflujo. Después de enfriar se separó por filtración un precipitado, que se lavó posteriormente con dietil éter. A continuación se suspendió en agua y se separó por filtración una vez más y se lavó posteriormente con dietil éter. Después de secar a alto vacío pudieron obtenerse 6,65 g del compuesto objetivo (85 % d. t.).

LC-MS (Método 1): $R_t$ = 0,90 min; MS (ESIpos): m/z = 404 $(M+H)^+$

$^1$H-RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 1,35 (s, 6H), 5,82 (s, 2H), 6,82 (s a, 2H), 7,14-7,25 (m, 3H), 7,33-7,40 (m, 2H), 8,63 (dd, 1H), 9,03 (dd, 1H), 10,98 (s a, 1H).

**Ejemplo 3**

4-Amino-2-[5-fluoro-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5,5-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona



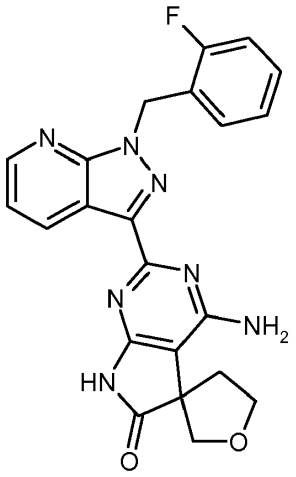
De manera análoga a la preparación del Ejemplo 2 se hicieron reaccionar 4,18 g (12,035 mmoles) del Ejemplo 9A con 2,20 g (13,239 mmoles) del Ejemplo 10A. Se obtuvieron 3,72 g del compuesto objetivo (73 % d. t.).

LC-MS (Método 1): $R_t$ = 0,98 min; MS (ESIpos): m/z = 422 $(M+H)^+$

$^1$H-RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 1,34 (s, 6H), 5,81 (s, 2H), 6,85 (s a, 2H), 7,13-7,25 (m, 3H), 7,36 (m, 1H), 8,69 (dd, 1H), 8,84 (dd, 1H), 10,96 (s a, 1H).

**Ejemplo 4**

4'-Amino-2'-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-4,5-dihidrospiro[furan-3,5'-pirrolo[2,3-d]pirimidin]-6'(7'H)-ona



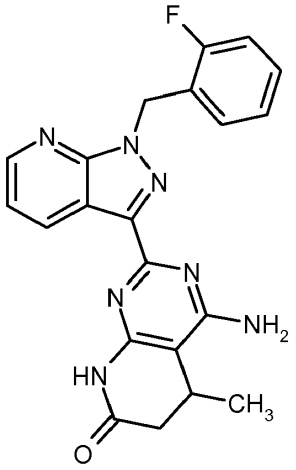
De manera análoga a la preparación del Ejemplo 2 se hicieron reaccionar 2,257 g (7,382 mmoles) del Ejemplo 1A con 1,434 g (7,382 mmoles) del Ejemplo 12A. Se obtuvieron 566 mg del compuesto objetivo (17 % d. t.).

LC-MS (Método 1): $R_t$ = 0,84 min; MS (ESIpos): m/z = 432 $(M+H)^+$

$^1$H-RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 2,20-2,37 (m, 2H), 3,71 (d, 1H), 3,90 (c, 1H), 4,10 (d, 1H), 4,25-4,31 (m, 1H), 5,82 (s, 2H), 6,57 (s a, 2H), 7,12-7,25 (m, 3H), 7,33-7,41 (m, 2H), 8,64 (dd, 1H), 9,02 (dd, 1H), 11,96 (s a, 1H).

**Ejemplo 5**

4-Amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-metil-5,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(6H)-ona



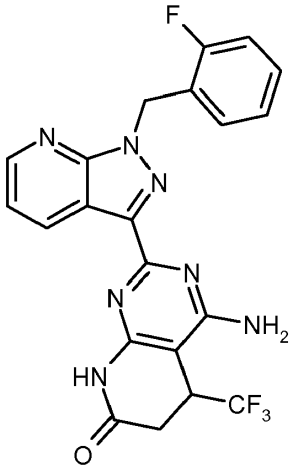
Se dispusieron 2,174 g (7,112 mmoles) del Ejemplo 1A y 1,3 g (7,823 mmoles) del Ejemplo 13A en 20 ml de metanol y a continuación se mezcló a temperatura ambiente en porciones con 422 mg (7,823 mmoles) de metanolato de sodio. Se agitó durante 10 min a temperatura ambiente y se calentó a continuación durante la noche a reflujo. Después de enfriar se mezcló la preparación con ácido acético (0,5 ml) y agua (20 ml) y se enfrió en el baño de hielo. El precipitado se succionó, se lavó con agua y metanol y a continuación se secó a alto vacío. Se obtuvieron 2,51 g del compuesto objetivo (87 % d. t.).

LC-MS (Método 1): $R_t$ = 0,85 min; MS (ESIpos): m/z = 404 $(M+H)^+$

$^1$H-RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 1,04 (d, 3H), 2,31 (d, 1H), 2,79 (dd, 1H), 3,13-3,19 (m, 1H), 5,81 (s, 2H), 6,93 (s a, 2H), 7,12-7,25 (m, 3H), 7,34-7,37 (m, 2H), 8,62 (dd, 1H), 9,14 (dd, 1H), 10,56 (s, 1H).

**Ejemplo 6**

4-Amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-(trifluorometil)-5,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(6H)-ona

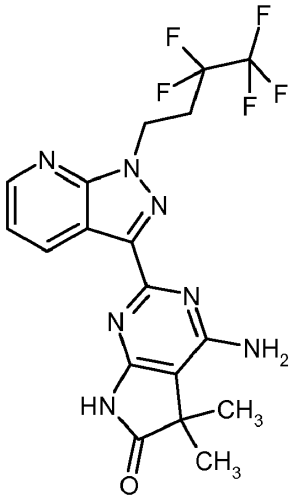


Se dispusieron 694 mg (2,271 mmoles) del Ejemplo 1A y 500 mg (2,271 mmoles) del Ejemplo 14A en 10 ml de t-butanol y a continuación se mezcló a temperatura ambiente en porciones con 305 mg (2,725 mmoles) de terc-butilato de potasio. Se agitó durante 10 min a temperatura ambiente y se calentó a continuación durante 2 días a reflujo. Después de enfriar se mezcló la preparación con agua y éster etílico de ácido acético. El precipitado se succionó. El filtrado se concentró, se mezcló con un poco de éster etílico de ácido acético y dietil éter y se succionó el precipitado generado. Los sólidos reunidos de ambas etapas parciales se secaron a continuación a alto vacío. Se obtuvieron 588 mg del compuesto objetivo (53 % d. t.).
LC-MS (Método 1): Rt = 0,92 min; MS (ESIpos): m/z = 458 $(M+H)^+$
1H-RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 2,63 (d, 1H), 3,19 (dd, 1H), 4,16-4,20 (m, 1H), 5,83 (s, 2H), 7,13-7,40 (m, 7H), 8,63 (dd, 1H), 9,15 (dd, 1H), 10,85 (s, 1H).

**Ejemplo 7**

(Ejemplo de referencia)

4-Amino-5,5-dimetil-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona

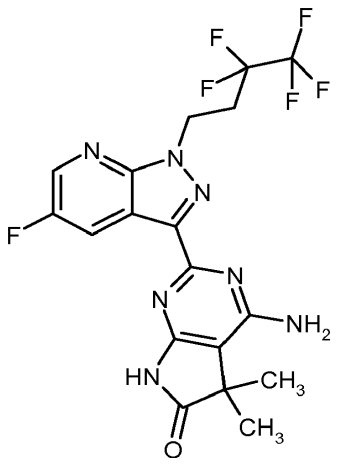


Se dispusieron 500 mg (1,361 mmoles) del Ejemplo 18A en terc-butanol (7,5 ml) y se mezcló con 183 mg (1,361 mmoles) de terc-butilato de potasio. A continuación se añadieron gota a gota 226 mg (1,361 mmoles) del Ejemplo 10A en terc-butanol (2,5 ml) y la mezcla se calentó durante la noche a reflujo. Después de enfriar se mezcló con éster etílico de ácido acético y agua, se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo dos veces con éster etílico de ácido acético. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se mezcló con metanol y se succionó de un sólido. Este se lavó después enérgicamente con metanol y los filtrados reunidos se concentraron y a continuación se purificó por medio de HPLC preparativa (acetonitrilo:agua (+0,05 % ácido fórmico) - gradiente). Se obtuvieron 127 mg del compuesto del título (21 % d. t.).
LC-MS (Método 1): $R_t$ = 0,93 min; MS (ESIpos): m/z = 442 $(M+H)^+$
$^1$H-RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 1,36 (s, 6H), 2,91-3,04 (m, 2H), 4,88 (t, 2H), 6,83 (s a, 2H), 7,38 (dd, 1H), 8,63 (dd, 1H), 9,02 (dd, 1H), 11,01 (s a, 1H).

**Ejemplo 8**

(Ejemplo de referencia)

4-Amino-2-[5-fluoro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5,5-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona



Se dispusieron 520 mg (1,350 mmoles) del Ejemplo 21A en terc-butanol (10 ml) y se mezcló con 181 mg (1,620 mmoles) de terc-butilato de potasio. A continuación se añadieron 224 mg (1,350 mmoles) del Ejemplo 10A en terc-butanol (2,5 ml) y la mezcla se calentó durante la noche a reflujo. A continuación se añadieron otra vez 112 mg (0,675 mmoles) del Ejemplo 10A y se calentó durante 7,5 h más a reflujo. Después de enfriar se mezcló con agua y etanol y se trató durante 1 h en el baño de ultrasonidos. Se generó un precipitado, que se succionó y se lavó posteriormente con agua. La torta del filtro se agitó con un poco de etanol (2-3 ml) y se succionó otra vez. El sólido se secó a alto vacío. Se obtuvieron 212 mg del compuesto del título (34 % d. t.).
LC-MS (Método 1): $R_t$ = 1,01 min; MS (ESIpos): m/z = 460 $(M+H)^+$
$^1$H-RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 1,36 (s, 6H), 2,92-3,04 (m, 2H), 4,87 (t, 2H), 6,88 (s a, 2H), 8,71 (s a, 1H), 8,85 (dd, 1H), 11,01 (s a, 1H).

**B. <u>Evaluación de la eficacia farmacológica</u>**

El efecto farmacológico de los compuestos de acuerdo con la invención puede mostrarse en los siguientes ensayos:

B-1. <u>Efecto relajante vascular *in vitro*</u>

Se anestesian y se desangran conejos mediante un golpe en la nuca. Se extrae la aorta, se libera del tejido adherido, se corta en anillos de 1,5 mm de grosor y se llevan individualmente, con una pretensión, a baños para órganos de 5 ml con disolución de Krebs-Henseleit gasificada con carbógeno, calentada a 37 °C, 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; dihidrogenofosfato de potasio: 1,2; hidrogenocarbonato de sodio: 25; glucosa: 10. La concentración se detecta con células UC2, se amplifica y se digitaliza a través de conversores A/D (DAS-1802 HC, Keithley Instruments München) así como se registra en paralelo en registradores de curvas. Para la generación de una contracción se añade fenilefrina al baño de manera acumulativa en concentración creciente. Después de varios ciclos de control, se añade la sustancia que va a examinarse en cada pase adicional en una dosificación respectivamente creciente y se compara el nivel de concentración con el nivel de la concentración alcanzada en el último pase previo. A partir de ahí se calcula la concentración que es necesaria para reducir el nivel del valor de control en un 50 % (valor $CI_{50}$). El volumen de aplicación estándar asciende a 5 µl, el porcentaje de DMSO en la disolución de baño corresponde al 0,1 %.

Valores de $CI_{50}$ representativos de los compuestos de acuerdo con la invención se reproducen en la siguiente tabla (Tabla 1):

<u>Tabla 1:</u>

| N.º de Ejemplo | $CI_{50}$ [nM] |
|---|---|
| 2 | 48 |
| 3 | 9,3 |
| 4 | 24 |

B-2. Efecto sobre la línea celular indicadora de guanilatociclasa recombinante

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

Valores representativos (CME = concentración mínima efectiva) para los compuestos de acuerdo con la invención se reproducen en la siguiente tabla (Tabla 2):

Tabla 2:

| N.º de Ejemplo | CME [µM] |
|---|---|
| 2 | 0,001 |
| 3 | 0,001 |
| 4 | 0,003 |

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

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

El sistema se compone de 3 componentes principales:

- Emisor implantable (transmisor telemétrico Physiotel®)
- Receptor (receptor Physiotel®), que están conectados a través de un multiplexor (DSI Data Exchange Matrix) con un
- Ordenador de adquisición de datos.

La instalación telemétrica permite una detección continua de la tensión arterial, la frecuencia cardiaca y el movimiento corporal en animales despiertos en su hábitat habitual.

Material animal

Los exámenes se llevan a cabo en ratas hembra, adultas, espontáneamente hipertensas (SHR Okamoto) con un peso corporal de >200 g. SHR/NCrl de Okamoto Kyoto School of Medicine, 1963, se cruzaron a partir de ratas macho Wistar Kyoto con tensión arterial muy elevada y hembra con tensión arterial ligeramente elevada y se cedieron a la F13 en U.S. National Institutes of Health.

Los animales de ensayo se mantienen después del implante del emisor individualmente en jaulas de Makrolon de tipo 3. Tienen libre acceso a pienso estándar y agua.

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

Implante del emisor

Los emisores telemétricos utilizados TA11 PA - C40 se implantan quirúrgicamente en los animales de ensayo al menos 14 días antes del primer uso de ensayo en condiciones asépticas. Los animales así instrumentados pueden utilizarse repetidamente tras la cicatrización de la herida y la encarnación del implante.

Para el implante se anestesian los animales en ayunas con pentobabital (Nembutal, Sanofi: 50 mg/kg i.p.) y se rasuran ampliamente en la zona del vientre y se desinfectan. Tras abrirse el vientre a lo largo de la línea alba, se inserta el catéter de medición cargado con líquido del sistema por encima de la bifurcación intracraneal en la aorta descendente y se fija con adhesivo para tejidos (VetBonD TM, 3M). La carcasa del emisor se fija por vía intraperitoneal a la musculatura de la pared del vientre y se cierra la herida capa a capa.

Postoperatoriamente se administra un antibiótico para la profilaxis de la infección (Tardomyocel COMP Bayer 1 ml/kg s.c.)

Sustancias y disoluciones

Cuando no se describe otra cosa, las sustancias que van a examinarse se administran por vía oral en cada caso a un grupo de animales (n = 6) por sonda nasogástrica. De manera correspondiente a un volumen de administración de 5 ml/kg de peso corporal se disuelven las sustancias de prueba en mezclas de disolventes adecuadas o en tilosa

al 0,5 %.

Se utiliza como control un grupo de animales tratados con disolvente.

Desarrollo del ensayo

El equipo de medición telemétrico presente está configurado para 24 animales. Cada ensayo se registra con un número de ensayo (Vaño mes día).

A las ratas instrumentadas vivas en la instalación está asociada en cada caso una antena receptora propia (1010 Receiver, DSI).

Los emisores implantados pueden activarse desde fuera a través de un conmutador magnético incorporado. Se pasan a emisión durante la evolución del ensayo. Las señales emitidas pueden detectarse en línea mediante un sistema de adquisición de datos (Dataquest TM A.R.T. para WINDOWS, DSI) y se procesan de manera correspondiente. El archivo de los datos tiene lugar en cada caso en una carpeta abierta para ello que porta el número de ensayo.

En la evolución estándar se mide a lo largo de respectivamente 10 segundos de duración:

- Tensión arterial sistólica (SBP)
- Tensión arterial diastólica (DBP)
- Tensión arterial media (MAP)
- Frecuencia cardiaca (HR)
- Actividad (ACT).

La detección de valores de medición se controla repetidamente por ordenador a intervalos de 5 minutos. Los datos fuente recogidos como valor absoluto se corrigen en el diagrama con la presión barométrica medida actualmente (Ambient Pressure Reference Monitor; APR-1) y se archivan en datos individuales. Otros detalles técnicos pueden extraerse de la extensa documentación de la empresa fabricante (DSI).

Cuando no se describa lo contrario, la administración de las sustancias de prueba tiene lugar en el día de ensayo a las 9:00 horas. Después de la administración se miden durante 24 horas los parámetros descritos anteriormente.

Evaluación

Tras finalizar el ensayo se clasifican los datos individuales obtenidos con el software de análisis (DATAQUEST TM A. R.T. TM ANALYSIS). Como valor en blanco se consideran en este caso 2 horas antes de la administración, de modo que el conjunto de datos seleccionados abarca el periodo de tiempo desde las 7:00 horas del día de ensayo hasta las 9:00 horas del día siguiente.

Los datos se nivelan a lo largo de un tiempo preajustable mediante determinación del valor medio (15 minutos de promedio) y se transmiten como datos de texto al soporte de datos. Los valores de medición así preclasificados y comprimidos se transmiten a plantillas de Excel y se representan en tablas. El archivo de los datos obtenidos tiene lugar por día de ensayo en una carpeta propia, que porta el número de ensayo. Los resultados y protocolos de ensayo se archivan en forma de papel por números clasificados en carpetas.

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

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

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

**Comprimido:**

Composición:

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

magnesio.

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

Preparación:

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

**Suspensión que puede administrarse por vía oral:**

Composición:

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

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

Preparación:

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

**Disolución que puede administrarse por vía oral:**

Composición:

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

Preparación:

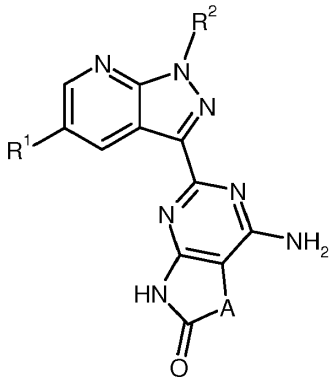
El compuesto de acuerdo con la invención se suspende en la mezcla de polietilenglicol y polisorbato con agitación. El proceso de agitación se continúa hasta la disolución completa del compuesto de acuerdo con la invención.

**Disolución i.v.:**

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

**REIVINDICACIONES**

1. Compuesto de fórmula (I)



(I),

en la que

A representa alcanodiílo ($C_1$-$C_3$) o un grupo de fórmula

,

en la que

* representa el sitio de unión al anillo de pirimidina,
\# representa el sitio de unión al grupo carbonilo,
el anillo Q representa un heterociclo de 4 a 6 miembros,
y
pudiendo estar sustituido alcanodiílo ($C_1$-$C_3$) con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de flúor, trifluorometilo, alquilo ($C_1$-Ca), hidroxilo y amino,
pudiendo estar sustituido alquilo ($C_1$-$C_4$) con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de flúor, trifluorometilo e hidroxilo,

$R^1$ representa hidrógeno o flúor,
$R^2$ representa bencilo,
estando sustituido bencilo con 1 a 3 sustituyentes flúor,

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

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

A representa un grupo de fórmula

,

en la que

* representa el sitio de unión al anillo de pirimidina,
\# representa el sitio de unión al grupo carbonilo,
el anillo Q representa un anillo de azetidinilo, oxetanilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo o tetrahidropiranilo,

$R^1$ representa hidrógeno o flúor,
$R^2$ representa bencilo,
estando sustituido bencilo con 1 a 3 sustituyentes flúor,

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

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

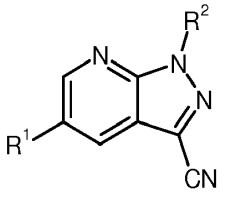
A representa alcanodiílo ($C_1$-$C_3$)

pudiendo estar sustituido alcanodiílo ($C_1$-$C_3$) con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de flúor, alquilo ($C_1$-$C_4$), hidroxilo y amino,
y
estando sustituido alcanodiílo ($C_1$-$C_3$) con 1 sustituyente seleccionado del grupo de flúor y trifluorometilo,
$R^1$ representa hidrógeno o flúor,
$R^2$ representa bencilo,
estando sustituido bencilo con 1 a 3 sustituyentes flúor,

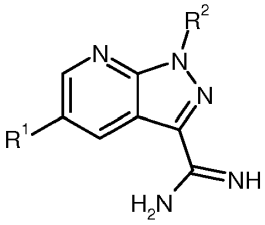
así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

4. Procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I), tal como se define en las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado por que**

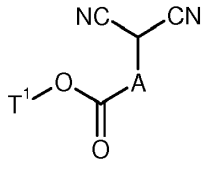
[A] se convierte un compuesto de fórmula (II)


(II),

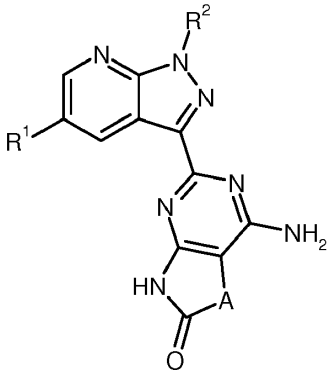
en la que $R^1$ y $R^2$ tienen en cada caso los significados indicados en las reivindicaciones 1 a 3,
en condiciones ácidas en un compuesto de fórmula (III)


(III),

en la que $R^1$ y $R^2$ tienen en cada caso los significados indicados en las reivindicaciones 1 a 3,
este se hace reaccionar a continuación en un disolvente inerte en presencia de una base adecuada con un compuesto de fórmula (IV)

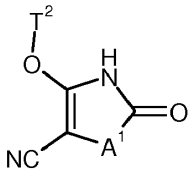

(IV),

en la que A tiene el significado indicado en las reivindicaciones 1 a 3 y
$T^1$ representa alquilo ($C_1$-$C_4$),
para dar un compuesto de fórmula (I)


(I)

en la que A, $R^1$ y $R^2$ tienen en cada caso los significados indicados en las reivindicaciones 1 a 3,
o

[B] se hace reaccionar un compuesto de fórmula (III) en un disolvente inerte en presencia de una base adecuada con un compuesto de fórmula (V)

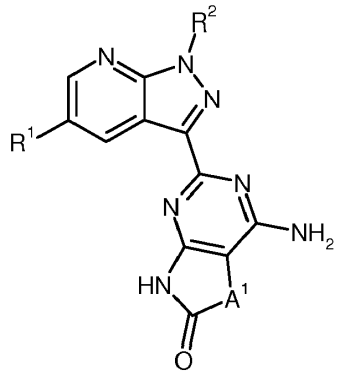


(V),

en la que

$A^1$ representa alcanodiílo ($C_2$-$C_3$),
pudiendo estar sustituido alcanodiílo ($C_2$-$C_3$) con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de flúor, trifluorometilo y alquilo ($C_1$-$C_4$),
pudiendo estar sustituido alquilo ($C_1$-$C_4$) con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de flúor, trifluorometilo e hidroxilo,
y
$T^2$ representa alquilo ($C_1$-$C_4$),

para dar un compuesto de fórmula (I-A)



(I-A),

en la que $A^1$, $R^1$ y $R^2$ tienen en cada caso los significados indicados en las reivindicaciones 1 a 3,

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

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

6. Uso de un compuesto de fórmula (I), tal como se define en una de las reivindicaciones 1 a 3, para la preparación de un fármaco para el tratamiento y/o la profilaxis de insuficiencia cardiaca, angina de pecho, hipertonía, hipertonía pulmonar, isquemias, enfermedades vasculares, insuficiencia renal, enfermedades tromboembólicas, enfermedades fibróticas y arteriosclerosis.

7. Compuesto de fórmula (I) para su uso en un procedimiento para el tratamiento y/o la profilaxis de insuficiencia cardiaca, angina de pecho, hipertonía, hipertonía pulmonar, isquemias, enfermedades vasculares, insuficiencia renal, enfermedades tromboembólicas, enfermedades fibróticas y arteriosclerosis.

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

9. Fármaco que contiene un compuesto de fórmula (I), tal como se define en una de las reivindicaciones 1 a 3, en combinación con un principio activo adicional seleccionado del grupo que consiste en nitratos orgánicos, donadores de NO, inhibidores de cGMP-PDE, agentes de acción antitrombótica, agentes reductores de la tensión arterial así como agentes modificadores del metabolismo lipídico.

10. Fármaco de acuerdo con las reivindicaciones 8 o 9 para su uso en el tratamiento y/o la profilaxis de insuficiencia cardiaca, angina de pecho, hipertonía, hipertonía pulmonar, isquemias, enfermedades vasculares, insuficiencia renal, enfermedades tromboembólicas, enfermedades fibróticas y arteriosclerosis.