

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 592 267**

51 Int. Cl.:

**C07D 487/04** (2006.01)

**A61K 31/519** (2006.01)

**A61K 31/5365** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.05.2012 PCT/EP2012/058046**

87 Fecha y número de publicación internacional: **15.11.2012 WO12152629**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.05.2012 E 12717331 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.06.2016 EP 2705037**

54 Título: **Imidazopiridinas e imidazopiridazinas sustituidas y su uso**

30 Prioridad:

**06.05.2011 DE 102011075399**  
**11.01.2012 DE 102012200356**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**29.11.2016**

73 Titular/es:

**BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH**  
**(50.0%)**  
**Alfred-Nobel-Strasse 10**  
**40789 Monheim, DE y**  
**BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT**  
**(50.0%)**

72 Inventor/es:

**FOLLMANN, MARKUS;**  
**STASCH, JOHANNES-PETER;**  
**REDLICH, GORDEN;**  
**GRIEBENOW, NILS;**  
**LANG, DIETER;**  
**WUNDER, FRANK y**  
**LI, VOLKHART MIN-JIAN**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 592 267 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Imidazopiridinas e imidazopiridazinas sustituidas y su uso

5 La presente solicitud se refiere a nuevas imidazopiridinas e imidazopiridazinas sustituidas, 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.

10 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.

20 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 procedimientos 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 procedimientos 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 cardíaca, infarto de miocardio, trombosis, accidente cerebrovascular y disfunción sexual.

25 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.

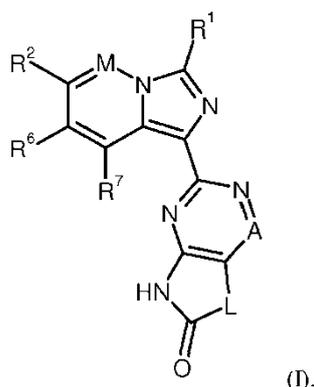
30 Para la estimulación terapéutica de la guanilatociclasa soluble se usaban hasta el momento exclusivamente compuestos tales como nitratos orgánicos, cuya acción se basa en NO. Éste se forma mediante bioconversión y activa la guanilatociclasa soluble mediante ataque al átomo central de hierro del grupo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

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

40 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 2008/031513 describe, entre otras, imidazopiridinas e imidazopirimidinas sustituidas como estimuladores de la guanilatociclasa soluble. En los documentos WO 2010/065275 y WO 2011/149921 se divulgan 4-amino-5,5-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrolol[2,3-d]pirimidonas con sustituyentes de imidazopiridina y -pirimidina como activadores de sGC.

45 Era objetivo de la presente invención la provisión de nuevas sustancias que actúan como estimuladores de la guanilatociclasa soluble y que presentan un perfil terapéutico igual o mejorado frente a los compuestos conocidos por el estado de la técnica, tal como por ejemplo con respecto a sus propiedades *in-vivo*, tales como por ejemplo su comportamiento farmacocinético y farmacodinámico y/o su perfil de metabolismo y/o su relación de dosis-efecto.

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



tal como se define de acuerdo con la reivindicación 1.

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 fórmico, 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 del 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 del Ejemplo y preferentemente, etilamina, dietilamina, trietilamina, etildiisopropilamina, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, dicitclohexilamina, 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 la 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 dado el caso 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 estereoisoméricamente unitarios; preferentemente se usan para ello procedimientos cromatográficos, en particular la cromatografía HPLC en fase aquiral o quirial.

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 adecuadas 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 habitual 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 <sup>2</sup>H (deuterio), <sup>3</sup>H (tritio), <sup>13</sup>C, <sup>14</sup>C, <sup>15</sup>C, <sup>17</sup>O, <sup>18</sup>O, <sup>32</sup>P, <sup>33</sup>P, <sup>33</sup>S, <sup>34</sup>S, <sup>35</sup>S, <sup>36</sup>S, <sup>18</sup>F, <sup>36</sup>Cl, <sup>82</sup>Br, <sup>123</sup>I, <sup>124</sup>I, <sup>129</sup>I y

<sup>131</sup>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 isótopos <sup>3</sup>H o <sup>14</sup>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, dado el caso 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, usándose modificaciones isotópicas correspondientes de los reactivos y/o compuestos de partida respectivos.

En la fórmula del grupo, que puede representar L, el punto final de la línea, en la que se encuentra el signo # o ##, no representa un átomo de carbono o un grupo CH<sub>2</sub>, sino que es componente de la unión al átomo señalado en cada caso, al que está unido L.

Los compuestos de fórmula (I-1) forman un subgrupo de los compuestos de fórmula (I), en la que R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> representan hidrógeno.

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

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

Cicloalquilo o carbociclo representa en el contexto de la invención un resto alquilo monocíclico, saturado, con el número de átomos de carbono indicado en cada caso. A modo del Ejemplo y preferentemente se mencionan: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

Alcanodiilo representa en el contexto de la invención un resto alquilo lineal o ramificado con 1 a 4 átomos de carbono. A modo del Ejemplo y preferentemente se mencionan: metileno, etano-1,2-diilo, etano-1,1-diilo, propano-1,3-diilo, propano-1,1-diilo, propano-1,2-diilo, propano-2,2-diilo, butano-1,4-diilo, butano-1,2-diilo, butano-1,3-diilo y butano-2,3-diilo.

Alquenilo representa en el contexto de la invención un resto alquenilo lineal o ramificado con 2 a 4 átomos de carbono y un doble enlace. A modo del Ejemplo y preferentemente se mencionan: vinilo, aliilo, isopropenilo y n-but-2-en-1-ilo.

Alquinilo representa en el contexto de la invención un resto alquinilo lineal o ramificado con 2 a 4 átomos de carbono y un triple enlace. A modo del Ejemplo y preferentemente se mencionan: etinilo, n-prop-1-in-1-ilo, n-prop-2-in-1-ilo, n-but-2-in-1-ilo y n-but-3-in-1-ilo.

Alcoxilo representa en el contexto de la invención un resto alcoxilo lineal o ramificado con 1 a 6 o 1 a 4 átomos de carbono. A modo del Ejemplo se mencionan: metoxilo, etoxilo, n-propoxilo, isopropoxilo, 1-metilpropoxilo, n-butoxilo, iso-butoxilo, terc-butoxilo, n-pentoxilo, iso-pentoxilo, 1-etilpropoxilo, 1-metilbutoxilo, 2-metilbutoxilo, 3-metilbutoxilo y n-hexoxilo. Se prefiere un resto alcoxilo lineal o ramificado con 1 a 4 átomos de carbono. A modo del Ejemplo y preferentemente se mencionan: metoxilo, etoxilo, n-propoxilo, isopropoxilo, 1-metilpropoxilo, n-butoxilo, iso-butoxilo, terc-butoxilo,

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

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

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

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

- 5 Heterociclilo o heterociclo representa en el contexto de la invención un heterociclo saturado con, en total, de 4 a 7 átomos de anillo, que contiene uno o dos heteroátomos de anillo de la serie N, O, S, SO y/o SO<sub>2</sub>. A modo del Ejemplo se mencionan: azetidino, oxetanilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, tetrahidrofurano, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidropirano, morfolinilo, tiomorfolinilo y dioxidotiomorfolinilo. Se prefieren azetidino, oxetanilo, pirrolidinilo, tetrahidrofurano, piperidinilo, tetrahidropirano y morfolinilo.
- 10 Heteroarilo de 5 o 6 miembros representa en el contexto de la invención un heterociclo monocíclico aromático (compuesto heteroaromático) con, en total, 5 o 6 átomos de anillo, que contiene hasta tres heteroátomos de anillo iguales o distintos de la serie N, O y/o S y que está enlazado a través de un átomo de carbono de anillo u dado el caso a través de un átomo de nitrógeno de anillo. A modo del Ejemplo y preferentemente se mencionan: furilo, pirrolo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo y triazinilo. Se prefieren: pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo y pirimidinilo.

Halógeno representa en el contexto de la invención flúor, cloro, bromo y yodo. Se prefieren bromo y yodo.

Un grupo oxo representa en el contexto de la invención un átomo de oxígeno, que está unido a través de un doble enlace a un átomo de carbono.

- 20 Un grupo tiooxo representa en el contexto de la invención un átomo de azufre, que está unido a través de un doble enlace a un átomo de carbono.

25 Cuando los restos en los compuestos de acuerdo con la invención están sustituidos, los restos, siempre que no se especifique lo contrario, pueden estar mono- o polisustituidos. En el contexto de la presente invención es válido que, para todos los restos, que aparecen varias veces, su significado es independiente entre sí. Se prefiere una sustitución con uno, dos o tres sustituyentes iguales o distintos.

30 En el sentido de la presente invención, el término "tratamiento" o "tratar" abarca una inhibición, un retardo, una detención, un alivio, una debilitación, una limitación, una reducción, una supresión, un retroceso o una curación de una enfermedad, de un padecimiento, de una afección, de una lesión o de un trastorno de la salud, del desarrollo, de la evolución o del avance de estado de este tipo y/o de los síntomas de estados de este tipo. El término "terapia" se entiende, en este sentido, como sinónimo del término "tratamiento".

Los términos "prevención", "profilaxis" o "evitación" se usan como sinónimos en el contexto de la presente invención y designan evitar o reducir el riesgo de contraer, experimentar, padecer o tener una enfermedad, un padecimiento, una afección, una lesión o un trastorno de la salud, un desarrollo o un avance de estados de este tipo y/o los síntomas de estados de este tipo.

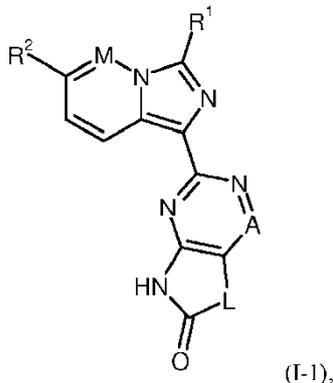
- 35 El tratamiento o la prevención de una enfermedad, de un padecimiento, de una afección, de una lesión o de un trastorno de la salud pueden tener lugar parcialmente o por completo.

Son objeto de la presente invención compuestos de fórmula (I), en la que

- A representa nitrógeno o CR<sup>3</sup>,  
 en el que  
 40 R<sup>3</sup> representa hidrógeno,  
 L representa un grupo #CR<sup>4A</sup>R<sup>4B</sup>-(CR<sup>5A</sup>R<sup>5B</sup>)<sub>p</sub>-##,  
 en el que  
 # representa el sitio de unión al grupo carbonilo,  
 ## representa el sitio de unión al anillo de pirimidina o triazina,  
 45 p representa un número 0,  
 R<sup>4A</sup> representa hidrógeno, flúor, metilo o hidroxilo,  
 R<sup>4B</sup> representa hidrógeno, flúor, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo o metilo,  
 M representa CH o N,  
 50 R<sup>1</sup> representa 4,4,4-trifluorobut-1-ilo, 3,3,4,4-tetrafluorobut-1-ilo, 3,3,4,4,4-pentafluorobut-1-ilo o bencilo,  
 estando sustituido bencilo con 1 a 3 sustituyentes flúor,  
 R<sup>2</sup> presenta flúor o cloro, cuando M representa CH,  
 o  
 R<sup>2</sup> representa hidrógeno, cuando M representa N,  
 R<sup>6</sup> representa hidrógeno,  
 55 R<sup>7</sup> representa hidrógeno,

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

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



en la que

- 5 A representa nitrógeno o CR<sup>3</sup>,  
 en el que  
 R<sup>3</sup> representa hidrógeno, deuterio, flúor, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), ciclopropilo o  
 ciclobutilo,  
 L representa un grupo #CR<sup>4A</sup>R<sup>4B</sup>-(CR<sup>5A</sup>R<sup>5B</sup>)<sub>p</sub>-##,  
 en el que  
 10 # representa el sitio de unión al grupo carbonilo,  
 ## representa el sitio de unión al anillo de pirimidina o triazina,  
 p representa un número 0, 1 o 2,  
 R<sup>4A</sup> representa hidrógeno, flúor, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxilo o amino,  
 R<sup>4B</sup> representa hidrógeno, flúor, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), trifluorometilo, alcoxicarbonil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-amino o fenilo,  
 15 en el que alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados  
 independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, hidroxilo, hidroxicarbonilo y alcoxicarbonilo  
 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),  
 o  
 20 R<sup>4A</sup> y R<sup>4B</sup> junto con el átomo de carbono, al que están unidos, forman un grupo oxo, un carbociclo de 3 a 6  
 miembros o un heterociclo de 4 a 6 miembros,  
 en el que el carbociclo de 3 a 6 miembros y el heterociclo de 4 a 6 miembros pueden estar sustituidos  
 con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),  
 o  
 25 R<sup>4A</sup> y R<sup>4B</sup> junto con el átomo de carbono, al que están unidos, forman un grupo alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>),  
 R<sup>5A</sup> representa hidrógeno, flúor, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o hidroxilo,  
 R<sup>5B</sup> representa hidrógeno, flúor, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o trifluorometilo,  
 M  
 R<sup>1</sup> representa CH o N,  
 30 en el que alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) está sustituido con un sustituyente trifluorometilo,  
 en el que alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes flúor,  
 y  
 estando sustituido bencilo con 1 a 3 sustituyentes flúor,  
 R<sup>2</sup> representa hidrógeno, flúor o cloro,

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

35 En el contexto de la presente invención se prefieren compuestos de fórmula (I-1), en la que

- A representa nitrógeno o CR<sup>3</sup>,  
 en el que  
 R<sup>3</sup> representa hidrógeno, flúor, difluorometilo, trifluorometilo, metilo, etilo o ciclopropilo,  
 L representa un grupo #CR<sup>4A</sup>R<sup>4B</sup>-(CR<sup>5A</sup>R<sup>5B</sup>)<sub>p</sub>-##,  
 40 en el que  
 # representa el sitio de unión al grupo carbonilo,  
 ## representa el sitio de unión al anillo de pirimidina o triazina,  
 p representa un número 0 o 1,  
 R<sup>4A</sup> representa hidrógeno, flúor, metilo, etilo o hidroxilo,  
 45 R<sup>4B</sup> representa hidrógeno, flúor, metilo, etilo, trifluorometilo, metoxicarbonilamino o fenilo,  
 en el que metilo y etilo pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente  
 entre sí del grupo flúor, trifluorometilo o hidroxilo,

- $R^{4A}$  y  $R^{4B}$  junto con el átomo de carbono, al que están unidos, forman un anillo de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, azetidínilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo o tetrahidropiranilo, en el que el anillo de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, azetidínilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo o tetrahidropiranilo pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor y metilo,
- $R^{5A}$  representa hidrógeno, flúor, metilo, etilo o hidroxilo,  
 $R^{5B}$  representa hidrógeno, flúor, metilo, etilo o trifluorometilo,
- M representa CH,
- 10  $R^1$  representa 2,2,2-trifluoroetilo, 3,3,3-trifluoroprop-1-ilo, 4,4,4-trifluorobut-1ilo, 3,3,4,4,4-pentafluorobut-1ilo o bencilo, estando sustituido bencilo con 1 a 3 sustituyentes flúor,
- $R^2$  presenta flúor o cloro,
- así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.
- 15 En el contexto de la presente invención se prefieren también compuestos de fórmula (I-1), en la que
- A representa nitrógeno o  $CR^3$ , en el que
- $R^3$  representa hidrógeno, flúor, difluorometilo, trifluorometilo, metilo, etilo o ciclopropilo,
- 20 L representa un grupo  $\#-CR^{4A}R^{4B}-(CR^{5A}R^{5B})_p-##$ , en el que
- $\#$  representa el sitio de unión al grupo carbonilo,  
 $##$  representa el sitio de unión al anillo de pirimidina o triazina,  
 p representa un número 0 o 1,
- $R^{4A}$  representa hidrógeno, flúor, metilo, etilo o hidroxilo,  
 $R^{4B}$  representa hidrógeno, flúor, metilo, etilo, trifluorometilo, metoxicarbonilamino o fenilo,
- 25 en el que metilo y etilo pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo o hidroxilo,
- o
- $R^{4A}$  y  $R^{4B}$  junto con el átomo de carbono, al que están unidos, forman un anillo de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, azetidínilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo o tetrahidropiranilo, en el que el anillo de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, azetidínilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo o tetrahidropiranilo pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor y metilo,
- $R^{5A}$  representa hidrógeno, flúor, metilo, etilo o hidroxilo,  
 $R^{5B}$  representa hidrógeno, flúor, metilo, etilo o trifluorometilo,
- 35 M representa N,
- $R^1$  representa 2,2,2-trifluoroetilo, 3,3,3-trifluoroprop-1-ilo, 4,4,4-trifluorobut-1ilo, 3,3,4,4,4-pentafluorobut-1ilo o bencilo, estando sustituido bencilo con 1 a 3 sustituyentes flúor,
- 40  $R^2$  representa hidrógeno,
- así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.
- En el contexto de la presente invención se prefieren especialmente compuestos de fórmula (I-1), en la que
- A representa nitrógeno o  $CR^3$ , en el que
- 45  $R^3$  representa hidrógeno,
- L representa un grupo  $\#-CR^{4A}R^{4B}-(CR^{5A}R^{5B})_p-##$ , en el que
- $\#$  representa el sitio de unión al grupo carbonilo,  
 $##$  representa el sitio de unión al anillo de pirimidina o triazina,  
 p representa un número 0,
- $R^{4A}$  representa hidrógeno, flúor, metilo o hidroxilo,  
 $R^{4B}$  representa hidrógeno, flúor, metilo o trifluorometilo,
- o
- $R^{4A}$  y  $R^{4B}$  junto con el átomo de carbono, al que están unidos, forman un anillo ciclopropilo o ciclobutilo, en el que el anillo de ciclopropilo y el anillo de ciclobutilo pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor y metilo,
- 55 M representa CH,

R<sup>1</sup> representa 3,3,4,4,4-pentafluorobut-1ilo, 2-fluorobencilo o 2,3,6-trifluorobencilo,

R<sup>2</sup> presenta flúor o cloro,

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

En el contexto de la presente invención se prefieren especialmente compuestos de fórmula (I-1), en la que

5 A representa nitrógeno o CR<sup>3</sup>,  
en el que

L R<sup>3</sup> representa hidrógeno,  
representa un grupo #CR<sup>4A</sup>R<sup>4B</sup>-(CR<sup>5A</sup>R<sup>5B</sup>)<sub>p</sub>##,  
en el que

10 # representa el sitio de unión al grupo carbonilo,  
## representa el sitio de unión al anillo de pirimidina o triazina,

p representa un número 0,

R<sup>4A</sup> representa hidrógeno, flúor, metilo o hidroxilo,

R<sup>4B</sup> representa hidrógeno, flúor, metilo o trifluorometilo,

15 o  
R<sup>4A</sup> y R<sup>4B</sup> junto con el átomo de carbono, al que están unidos, forman un anillo ciclopropilo o ciclobutilo, en el que el anillo de ciclopropilo y el anillo de ciclobutilo pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor y metilo,

M representa N,

20 R<sup>1</sup> representa 3,3,4,4,4-pentafluorobut-1ilo, 2-fluorobencilo o 2,3,6-trifluorobencilo,

R<sup>2</sup> representa hidrógeno,

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

En el contexto de la presente invención se prefieren también compuestos de fórmulas (I) y (I-1), en las que

A representa nitrógeno,

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

En el contexto de la presente invención se prefieren también compuestos de fórmula (I) y (I-1), en las que

A representa CR<sup>3</sup>,  
en el que  
R<sup>3</sup> representa hidrógeno,

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

En el contexto de la presente invención se prefieren también compuestos de fórmulas (I) y (I-1), en las que

M representa N,  
R<sup>2</sup> representa hidrógeno,

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

35 En el contexto de la presente invención se prefieren también compuestos de fórmulas (I) y (I-1), en las que

M representa CH,  
R<sup>2</sup> presenta flúor o cloro,

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

En el contexto de la presente invención se prefieren también compuestos de fórmulas (I) y (I-1), en las que

40 L representa un grupo #CR<sup>4A</sup>R<sup>4B</sup>-(CR<sup>5A</sup>R<sup>5B</sup>)<sub>p</sub>##,  
en el que  
# representa el sitio de unión al grupo carbonilo,  
## representa el sitio de unión al anillo de pirimidina o triazina,  
p representa un número 0,

45 R<sup>4A</sup> representa hidrógeno, flúor, metilo o hidroxilo,

R<sup>4B</sup> representa hidrógeno, flúor, metilo o trifluorometilo,

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

En el contexto de la presente invención se prefieren también compuestos de fórmulas (I) y (I-1), en las que

L representa un grupo  $\#-CR^{4A}R^{4B}-(CR^{5A}R^{5B})_p-##$ ,  
 en el que  
 # representa el sitio de unión al grupo carbonilo,  
 ## representa el sitio de unión al anillo de pirimidina o triazina,  
 5 p representa un número 0,  
 $R^{4A}$  representa hidrógeno, flúor, metilo o hidroxilo,  
 $R^{4B}$  representa hidrógeno, flúor, metilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo o 1,1,2,2,2-pentafluoroetilo,  
 así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

En el contexto de la presente invención se prefieren también compuestos de fórmulas (I) y (I-1), en las que

10 L representa un grupo  $\#-CR^{4A}R^{4B}-(CR^{5A}R^{5B})_p-##$ ,  
 en el que  
 # representa el sitio de unión al grupo carbonilo,  
 ## representa el sitio de unión al anillo de pirimidina o triazina,  
 p representa un número 0,  
 15  $R^{4A}$  representa hidrógeno, flúor, metilo o hidroxilo,  
 $R^{4B}$  representa trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo o 1,1,2,2,2-pentafluoroetilo,

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

En el contexto de la presente invención se prefieren también compuestos de fórmulas (I) y (I-1), en las que

20 L representa un grupo  $\#-CR^{4A}R^{4B}-(CR^{5A}R^{5B})_p-##$ ,  
 en el que  
 # representa el sitio de unión al grupo carbonilo,  
 ## representa el sitio de unión al anillo de pirimidina o triazina,  
 p representa un número 0,  
 $R^{4A}$  representa metilo,  
 25  $R^{4B}$  representa metilo,

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

En el contexto de la presente invención se prefieren también compuestos de fórmulas (I) y (I-1), en las que

L representa un grupo  $\#-CR^{4A}R^{4B}-(CR^{5A}R^{5B})_p-##$ ,  
 en el que  
 # representa el sitio de unión al grupo carbonilo,  
 ## representa el sitio de unión al anillo de pirimidina o triazina,  
 p representa un número 0,  
 $R^{4A}$  y  $R^{4B}$  junto con el átomo de carbono, al que están unidos, forman un anillo de ciclopropilo, ciclobutilo,  
 ciclopentilo, azetidino, pirrolidino, tetrahidrofuranilo, piperidino o tetrahidropiranilo,

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

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

L representa un grupo  $\#-CR^{4A}R^{4B}-(CR^{5A}R^{5B})_p-##$ ,  
 en el que  
 # representa el sitio de unión al grupo carbonilo,  
 ## representa el sitio de unión al anillo de pirimidina o triazina,  
 p representa un número 0,  
 $R^{4A}$  y  $R^{4B}$  junto con el átomo de carbono, al que están unidos, forman un anillo azetidino, pirrolidino,  
 tetrahidrofuranilo, piperidino o tetrahidropiranilo,

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

45 En el contexto de la presente invención se prefieren también compuestos de fórmulas (I) y (I-1), en las que

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

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

En el contexto de la presente invención se prefieren también compuestos de fórmulas (I) y (I-1), en las que

50  $R^1$  representa 2-fluorobencilo, 2,3-difluorobencilo o 2,3,6-trifluorobencilo,

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

En el contexto de la presente invención se prefieren también compuestos de fórmulas (I) y (I-1), en las que

R<sup>1</sup> representa 2,2,2-trifluoroetilo, 3,3,3-trifluoroprop-1-ilo, 4,4,4-trifluorobut-1-ilo o 3,3,4,4,4-pentafluorobut-1-ilo, así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

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

A representa CR<sup>3</sup>,  
en el que

R<sup>3</sup> representa hidrógeno,  
L representa un grupo #CR<sup>4A</sup>R<sup>4B</sup>-(CR<sup>5A</sup>R<sup>5B</sup>)<sub>p</sub>-##,

10 en el que

# representa el sitio de unión al grupo carbonilo,  
## representa el sitio de unión al anillo de pirimidina,  
p representa un número 0,

15 R<sup>4A</sup> representa hidrógeno, flúor, metilo, etilo, hidroxilo o amino,

R<sup>4B</sup> representa hidrógeno, flúor, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), metoxicarbonilamino, ciano, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, fenilo o un grupo de fórmula -Q-R<sup>8</sup>, en el que alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, ciano, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, hidroxilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, metoxilo, etoxilo, hidroxicarbonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo y amino,

20 y en el que

Q representa un enlace o metileno,

R<sup>8</sup> representa -(C=O)<sub>r</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -C(=S)-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, oxadiazolonilo, oxadiazoltionilo, fenilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, pirimidinilo o pirazinilo,  
en el que

25 r significa el número 0 o 1,

R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> representan independientemente entre sí en cada caso hidrógeno, metilo, etilo, iso-propilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, oxetanilo, azetidino, tetrahydrofuranilo, pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, fenilo, pirazolilo o piridilo,

30 en el que metilo, etilo e iso-propilo pueden estar sustituidos además con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, difluorometilo, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, hidroxilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, metoxilo, etoxilo, hidroxicarbonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo y amino,

y

35 en el que oxadiazolonilo, oxadiazoltionilo, fenilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, pirimidinilo y pirazinilo pueden estar sustituidos por su parte con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, cloro, ciano, difluorometilo, trifluorometilo, metilo, etilo, iso-propilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,1,2,2,2-pentafluoroetilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, hidroxilo, metoxilo y etoxilo,

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

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

A representa N,

L representa un grupo #CR<sup>4A</sup>R<sup>4B</sup>-(CR<sup>5A</sup>R<sup>5B</sup>)<sub>p</sub>-##,

en el que

# representa el sitio de unión al grupo carbonilo,

45 ## representa el sitio de unión al anillo de triazina,

p representa un número 0,

R<sup>4A</sup> representa hidrógeno, flúor, metilo, etilo, hidroxilo o amino,

R<sup>4B</sup> representa hidrógeno, flúor, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), metoxicarbonilamino, ciano, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, fenilo o un grupo de fórmula -Q-R<sup>8</sup>,

50 en el que alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, ciano, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, hidroxilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, metoxilo, etoxilo, hidroxicarbonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo y amino,

y en el que

Q representa un enlace o metileno,

55 R<sup>8</sup> representa -(C=O)<sub>r</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -C(=S)-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, oxadiazolonilo, oxadiazoltionilo, fenilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, pirimidinilo o pirazinilo,  
en el que

r significa el número 0 o 1,

R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> representan independientemente entre sí en cada caso hidrógeno, metilo, etilo, iso-propilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, oxetanilo, azetidino, tetrahidrofuranilo, pirrolidino, tetrahidropirano, piperidino, piperazino, morfolino, fenilo, pirazolilo o piridilo, en el que metilo, etilo e iso-propilo pueden estar sustituidos además con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, difluorometilo, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, hidroxilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, metoxilo, etoxilo, hidroxicarbonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo y amino, y en el que oxadiazolonilo, oxadiazoltionilo, fenilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, pirimidino y pirazino pueden estar sustituidos por su parte con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, cloro, ciano, difluorometilo, trifluorometilo, metilo, etilo, iso-propilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,1,2,2,2-pentafluoroetilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, hidroxilo, metoxilo y etoxilo,

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

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

A representa CR<sup>3</sup>,  
en el que  
R<sup>3</sup> representa hidrógeno,

L representa un grupo #CR<sup>4A</sup>R<sup>4B</sup>-(CR<sup>5A</sup>R<sup>5B</sup>)<sub>p</sub>-##,  
en el que  
# representa el sitio de unión al grupo carbonilo,  
## representa el sitio de unión al anillo de pirimidina,  
p representa un número 0,  
R<sup>4A</sup> representa hidrógeno, flúor, metilo o hidroxilo,  
R<sup>4B</sup> representa hidrógeno, flúor, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo o metilo, así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

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

A representa nitrógeno,

L representa un grupo #CR<sup>4A</sup>R<sup>4B</sup>-(CR<sup>5A</sup>R<sup>5B</sup>)<sub>p</sub>-##,  
en el que  
# representa el sitio de unión al grupo carbonilo,  
## representa el sitio de unión al anillo de triazina,  
p representa un número 0,  
R<sup>4A</sup> representa hidrógeno, flúor, metilo o hidroxilo,  
R<sup>4B</sup> representa hidrógeno, flúor, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo o metilo,  
así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

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

A representa CR<sup>3</sup>,  
en el que  
R<sup>3</sup> representa hidrógeno,

L representa un grupo #CR<sup>4A</sup>R<sup>4B</sup>-(CR<sup>5A</sup>R<sup>5B</sup>)<sub>p</sub>-##,  
en el que  
# representa el sitio de unión al grupo carbonilo,  
## representa el sitio de unión al anillo de pirimidina,  
p representa un número 0,  
R<sup>4A</sup> representa hidrógeno, flúor, metilo, etilo, hidroxilo o amino,  
R<sup>4B</sup> representa un grupo de fórmula -Q-R<sup>8</sup>,  
en el que  
Q representa un enlace,  
R<sup>8</sup> representa -(C=O)-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -C(=S)-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, oxadiazolonilo, oxadiazoltionilo, fenilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, pirimidino o pirazino,  
en el que  
r significa el número 0,  
R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> representan independientemente entre sí en cada caso representa hidrógeno, metilo, etilo, iso-propilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, oxetanilo, azetidino, tetrahidrofuranilo, pirrolidino, tetrahidropirano, piperidino, piperazino, morfolino, fenilo, pirazolilo o piridilo,  
en el que metilo, etilo e iso-propilo pueden estar sustituidos por su parte con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, difluorometilo, trifluorometilo, ciclopropilo,

ciclobutilo, ciclopentilo, hidroxilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, metoxilo, etoxilo, hidroxi-carbonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo y amino,

y

5 en el que oxadiazolonilo, oxadiazoltionilo, fenilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, pirimidinilo y pirazinilo pueden estar sustituidos por su parte con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, cloro, ciano, difluorometilo, trifluorometilo, metilo, etilo, iso-propilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,1,2,2,2-pentafluoroetilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, hidroxilo, metoxilo y etoxilo,

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

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

A representa N,

L representa un grupo  $\#-CR^{4A}R^{4B}-(CR^{5A}R^{5B})_p-##$ ,  
en el que

15 # representa el sitio de unión al grupo carbonilo,  
## representa el sitio de unión al anillo de triazina,

p representa un número 0,

$R^{4A}$  representa hidrógeno, flúor, metilo, etilo, hidroxilo o amino,

$R^{4B}$  representa un grupo de fórmula  $-Q-R^8$ ,

en el que

20 Q representa un enlace,

$R^8$  representa  $-(C=O)_r-NR^9R^{10}$ ,  $-C(=S)-NR^9R^{10}$ , oxadiazolonilo, oxadiazoltionilo, fenilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, pirimidinilo o pirazinilo,

en el que

r significa el número 0,

25  $R^9$  y  $R^{10}$  representan independientemente entre sí en cada caso hidrógeno, metilo, etilo, iso-propilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, oxetanilo, azetidino, tetrahydrofuranilo, pirrolidinilo, tetrahidropirano, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, fenilo, pirazolilo o piridilo,

en el que metilo, etilo e iso-propilo pueden estar sustituidos por su parte con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, difluorometilo, trifluorometilo, ciclopropilo,

30 ciclobutilo, ciclopentilo, hidroxilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, metoxilo, etoxilo, hidroxycarbonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo y amino,

y

en el que oxadiazolonilo, oxadiazoltionilo, fenilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, pirimidinilo y pirazinilo pueden estar sustituidos por su parte con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, cloro, ciano, difluorometilo, trifluorometilo, metilo,

35 etilo, iso-propilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,1,2,2,2-pentafluoroetilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, hidroxilo, metoxilo y etoxilo,

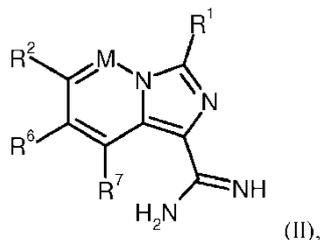
así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

40 Las definiciones de restos indicadas en detalle en las combinaciones respectivas o combinaciones preferidas de restos se sustituyen independientemente de las combinaciones de los restos indicadas anteriormente de forma aleatoria también por definiciones de restos de otras combinaciones.

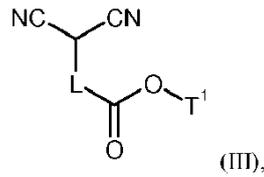
Se prefieren especialmente combinaciones de dos o varios de los intervalos preferidos mencionados anteriormente.

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

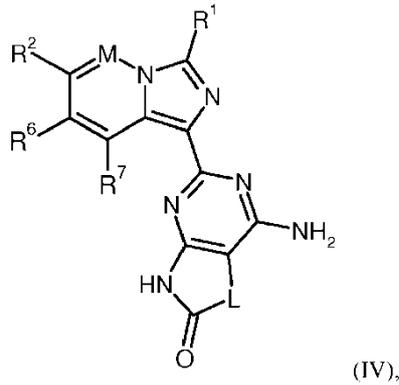
45 [A] se cicla un compuesto de fórmula (II)



en la que M,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^6$  y  $R^7$  tienen en cada caso los significados indicados anteriormente, en un disolvente inerte en presencia de una base adecuada con un compuesto de fórmula (III)

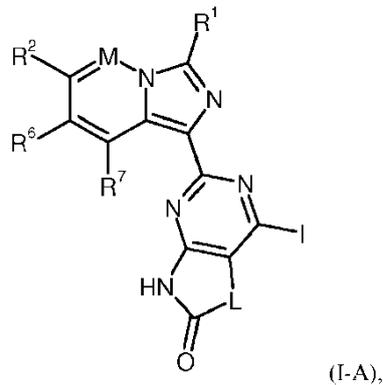


en la que L tiene el significado indicado anteriormente y T<sup>1</sup> representa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), para dar un compuesto de fórmula (IV)



5

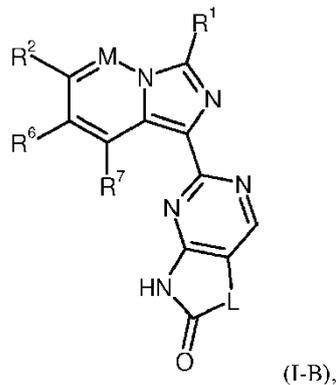
en la que M, L, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> tienen en cada caso los significados indicados anteriormente, este se convierte a continuación en un disolvente inerte con iso-pentilnitrito y un equivalente de halógeno en un compuesto de fórmula (I-A)



10

en la que M, L, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> tienen en cada caso los significados indicados anteriormente,

[B] se hace reaccionar un compuesto de fórmula (I-A) en un disolvente inerte en presencia de un catalizador de metal de transición adecuado para dar un compuesto de fórmula (I-B)

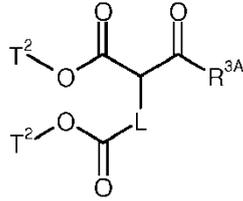


15

en la que M, L, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> tienen en cada caso los significados indicados anteriormente,

o

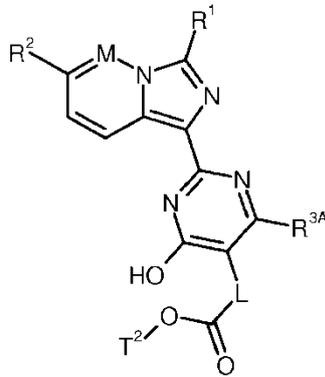
[C] se hace reaccionar un compuesto de fórmula (II) en un disolvente inerte en presencia de una base adecuada con un compuesto de fórmula (V)



(V),

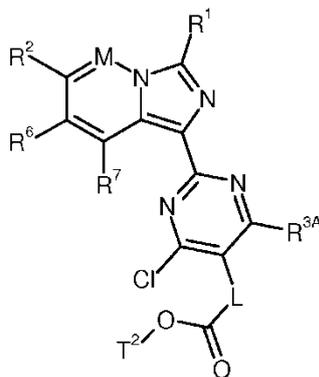
- 5 en la que L tiene el significado indicado anteriormente, R<sup>3A</sup> representa hidrógeno, halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o hidroxilo y T<sup>2</sup> representa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

para dar un compuesto de fórmula (VI)



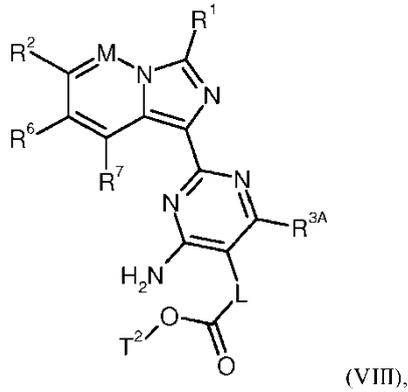
(VI),

- 10 en la que M, L, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3A</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y T<sup>2</sup> tienen en cada caso los significados indicados anteriormente, este se convierte a continuación con cloruro de fosforilo en un compuesto de fórmula (VII)

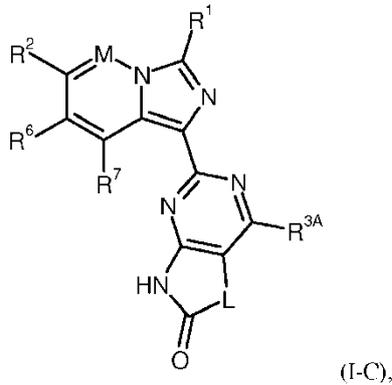


(VII),

- 15 en la que M, L, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3A</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y T<sup>2</sup> tienen en cada caso los significados indicados anteriormente, este se convierte a continuación en un disolvente inerte en un compuesto de azida correspondiente y este se reduce directamente para dar un compuesto de fórmula (VIII)



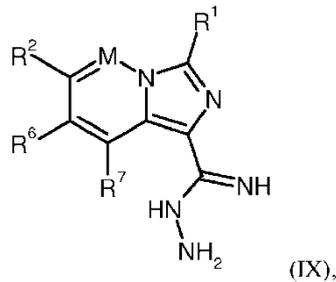
en la que M, L, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3A</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y T<sup>2</sup> tienen en cada caso los significados indicados anteriormente, y este se hace reaccionar entonces en un disolvente inerte en presencia de una base adecuada para dar un compuesto de fórmula (I-C)



5

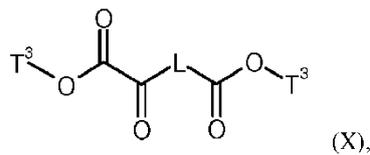
en la que M, L, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3A</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> tienen en cada caso los significados indicados anteriormente,

[D] se hace reaccionar un compuesto de fórmula (II) en un disolvente inerte en presencia de una base adecuada con hidrato de hidrazina para dar un compuesto de fórmula (IX)



10

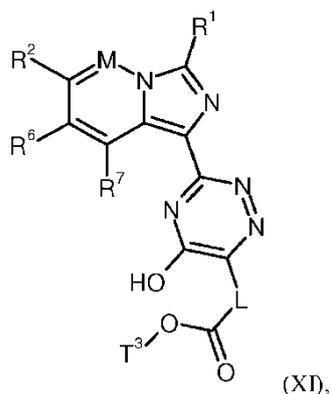
en la que M, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> tienen en cada caso los significados indicados anteriormente, este se hace reaccionar entonces en un disolvente inerte con un compuesto de fórmula (X)



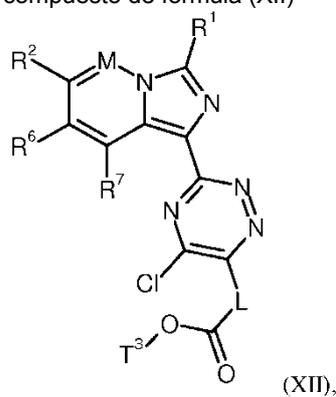
15

en la que L tiene el significado indicado anteriormente y T<sup>3</sup> representa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

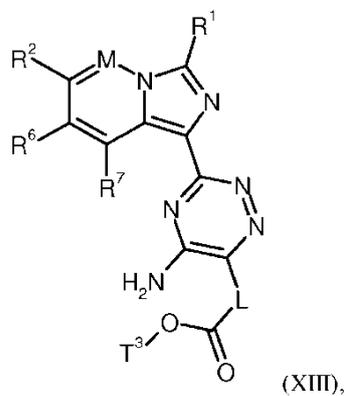
para dar un compuesto de fórmula (XI)



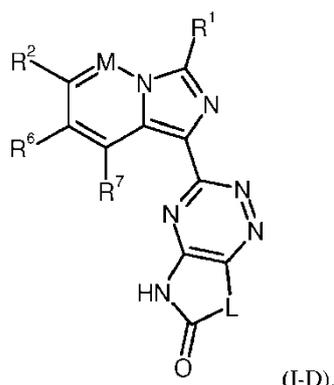
en la que M, L, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y T<sup>3</sup> tienen en cada caso los significados indicados anteriormente, este se convierte a continuación en un compuesto de fórmula (XII)



5 en la que M, L, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y T<sup>3</sup> tienen en cada caso los significados indicados anteriormente, y este se hace reaccionar directamente con amoníaco para dar un compuesto de fórmula (XIII)



10 en la que M, L, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y T<sup>3</sup> tienen en cada caso los significados indicados anteriormente, y por último se cicla en un disolvente inerte dado el caso en presencia de una base adecuada para dar un compuesto de fórmula (I-D)



en la que M, L, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> tienen en cada caso los significados indicados anteriormente,

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

- 5 Los compuestos de fórmulas (I-A), (I-B), (I-C) y (I-D) forman juntos el grupo de los compuestos de acuerdo con la invención de fórmula (I).

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

10

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

15

La reacción (II) + (III) → (IV) 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, dado el caso en un microondas. La reacción puede tener lugar a presión normal, elevada o a presión reducida (por ejemplo de 0,5 a 5 bar). En general se trabaja a presión normal.

20

La etapa de procedimiento (IV) → (I-A) tiene lugar con o sin disolvente. Como disolvente son adecuados todos los disolventes orgánicos, que son inertes en las condiciones de reacción. Un disolvente preferido es dimetoxietano.

La reacción (IV) → (I-A) tiene lugar en general en un intervalo de temperatura de +20 °C a +100 °C, preferentemente en el intervalo de +50 °C a +100 °C, dado el caso en un microondas. La reacción puede llevarse a cabo a presión normal, elevada o reducida (por ejemplo en el intervalo de 0,5 a 5 bar). En general se trabaja a presión normal.

25

Como fuente de halógeno en la reacción (IV) → (I-A) son adecuados por ejemplo diyodometano, una mezcla de yoduro de cesio, yodo y yoduro de cobre (I) o bromuro de cobre (II).

La etapa de procedimiento (IV) → (I-A) tiene lugar en el caso de diyodometano como fuente de halógeno con una relación molar de 10 a 30 moles de nitrito de isopentilo y de 10 a 30 moles del equivalente de yodo con respecto a 1 mol del compuesto de fórmula (IV).

30

Disolventes inertes para la etapa de procedimiento (I-A) → (I-B) son alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, terc-butanol o 1,2-etanodiol, éteres tales como dietil éter, dioxano, tetrahidrofurano, glicoldimetil éter o dietilenglicoldimetil éter, u otros disolventes tales como dimetilformamida (DMF), *N,N*-dimetilpropilenurea (DMPU), *N*-metilpirrolidona (NMP), piridina o también agua. Así mismo es posible emplear mezclas de los disolventes mencionados. Se prefiere DMF.

35

La reducción (I-A) → (I-B) tiene lugar con hidrógeno en relación con catalizadores de metal de transición adecuados tales como por ejemplo paladio (10 % sobre carbón activo), níquel Raney o hidróxido de paladio.

La reacción (I-A) → (I-B) tiene lugar en general en un intervalo de temperatura de +20 °C a +50 °C. La reacción puede llevarse a cabo a presión normal o elevada (por ejemplo en el intervalo de 0,5 a 5 bar). En general se trabaja a presión normal.

40

- 5 Disolventes inertes para la etapa de procedimiento (II) + (V) → (VI) son por ejemplo alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol o terc-butanol, éteres tales como dietil éter, dioxano, dimetoxietano, tetrahidrofurano, glicoldimetil éter o dietilenglicoldimetil éter, hidrocarburos tales como benceno, xileno, tolueno, hexano, ciclohexano o fracciones de petróleo, u otros disolventes tales como dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), *N,N'*-dimetilpropilenurea (DMPU), *N*-metilpirrolidona (NMP), piridina o acetonitrilo. Así mismo es posible emplear mezclas de los disolventes mencionados. Se prefiere metanol o etanol.
- 10 Bases adecuadas para la etapa de procedimiento (II) + (V) → (VI) son hidróxidos alcalinos tales como por ejemplo hidróxido de litio, de sodio o de potasio, carbonatos alcalinos tales como carbonato de litio, de sodio, de potasio o de cesio, hidrogenocarbonatos alcalinos tales como hidrogenocarbonato de sodio o de potasio, alcoholatos alcalinos tales como metanolato de sodio o de potasio, etanolato de sodio o de potasio o terc-butilato de potasio, o aminas orgánicas tales como trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) o 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN). Se prefiere metanolato de sodio o etanolato de sodio.
- 15 La reacción (II) + (V) → (VI) tiene lugar en general en un intervalo de temperatura de +50 °C a +120 °C, preferentemente de +50 °C a +100 °C, dado el caso en un microondas. La reacción puede llevarse a cabo a presión normal o elevada (por ejemplo en el intervalo de 0,5 a 5 bar). En general se trabaja a presión normal.
- Las reacciones (VI) → (VII) y (XI) → (XII) pueden tener lugar un disolvente inerte en las condiciones de reacción o sin disolvente. Un disolvente preferido es sulfolano.
- 20 Las reacciones (VI) → (VII) y (XI) → (XII) tienen lugar en general en un intervalo de temperatura de +70 °C a +150 °C, preferentemente de +80 °C a +130 °C, dado el caso en un microondas. La reacción puede llevarse a cabo a presión normal o elevada (por ejemplo en el intervalo de 0,5 a 5 bar). En general se trabaja a presión normal.
- En particular preferentemente la reacción (XI) → (XII) tiene lugar sin disolvente en un intervalo de temperatura de 0 °C a +50 °C a presión normal.
- 25 La etapa de procedimiento (VII) → (VIII) tiene lugar mediante reacción con azida de sodio con formación intermedia de los derivados de azida, que se reducen directamente de nuevo para dar las aminas correspondientes. Disolventes inertes para la formación de azida son por ejemplo éteres tales como dietil éter, dioxano, dimetoxietano, tetrahidrofurano, glicoldimetil éter o dietilenglicoldimetil éter, hidrocarburos tales como benceno, xileno, tolueno, hexano, ciclohexano o fracciones de petróleo, u otros disolventes tales como dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), *N,N'*-dimetilpropilenurea (DMPU), *N*-metilpirrolidona (NMP), piridina, acetonitrilo o sulfolano. Así mismo es posible emplear mezclas de los disolventes mencionados. Se prefiere DMF.
- 30 La formación de azida tiene lugar en general en un intervalo de temperatura de +50 °C a +100 °C, preferentemente de +60 °C a +80 °C, a presión normal.
- 35 La reducción tiene lugar en un disolvente inerte tal como por ejemplo alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, terc-butanol o 1,2-etanodiol, éteres tales como dietil éter, dioxano, tetrahidrofurano, glicoldimetil éter o dietilenglicoldimetil éter, u otros disolventes tales como dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), *N,N'*-dimetilpropilenurea (DMPU), *N*-metilpirrolidona (NMP), piridina, acetonitrilo o también agua. Así mismo es posible emplear mezclas de los disolventes mencionados. Se prefiere DMF.
- 40 La reducción tiene lugar a de +10 °C a +30 °C con hidrógeno junto con catalizadores de metal de transición tales como por ejemplo paladio (10 % sobre carbón activo), dióxido de platino o hidróxido de paladio, o sin hidrógeno con cloruro de estaño (II) y ácido clorhídrico.
- Como alternativa la reacción (VII) → (VIII) puede llevarse a cabo también en un paso de manera análoga a la etapa de procedimiento (XII) → (XIII).
- 45 Las ciclaciones (VIII) → (I-C) y (XIII) → (I-D) tienen lugar en un disolvente inerte en las condiciones de reacción tal como por ejemplo alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol o terc-butanol, éteres tales como dietil éter, dioxano, dimetoxietano, tetrahidrofurano (THF), glicoldimetil éter o dietilenglicoldimetil éter, hidrocarburos tales como benceno, xileno, tolueno, hexano, ciclohexano o fracciones de petróleo, u otros disolventes tales como dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), *N,N'*-dimetilpropilenurea (DMPU), *N*-metilpirrolidona (NMP), piridina, acetonitrilo o sulfolano. Así mismo es posible emplear mezclas de los disolventes mencionados. Se prefiere THF.
- 50 Bases adecuadas para la etapa de procedimiento (VIII) → (I-C) y (XIII) → (I-D) son hidróxidos alcalinos tales como por ejemplo hidróxido de litio, de sodio o de potasio, carbonatos alcalinos tales como carbonato de litio, de sodio, de potasio o de cesio, hidrogenocarbonatos alcalinos tales como hidrogenocarbonato de sodio o de potasio, alcoholatos alcalinos tales como metanolato de sodio o de potasio, etanolato de sodio o de potasio o terc-butilato de potasio, o aminas orgánicas tales como trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) o 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN). Preferentemente terc-butilato de sodio.
- 55

Las reacciones (VIII) → (I-C) y (XIII) → (I-D) tienen lugar en general en un intervalo de temperatura de 0 °C a +50 °C, preferentemente de +10 °C a +30 °C, dado el caso en un microondas. La reacción puede llevarse a cabo a presión normal o elevada (por ejemplo en el intervalo de 0,5 a 5 bar). En general se trabaja a presión normal.

5 Preferentemente la ciclación para dar (I-C) o (I-D) tiene lugar directamente durante la reducción de la azida para dar la amina correspondiente (VIII) o durante la reacción (XII) → (XIII) sin adición de otros reactivos.

En una realización alternativa de los procedimientos [C] o [D] se llevan a cabo las conversiones (VII) → (VIII) → (I-C) o (IX) + (X) → (XI) → (XII) → (XIII) → (I-D) sin aislamiento de las etapas intermedias.

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

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

20 La reacción (II) → (IX) tiene lugar en general en un intervalo de temperatura de 0 °C a +60 °C, preferentemente de +10 °C a +30 °C. La reacción puede llevarse a cabo a presión normal o elevada (por ejemplo en el intervalo de 0,5 a 5 bar). En general se trabaja a presión normal.

25 Disolventes inertes para la etapa de procedimiento (IX) + (X) → (XI) son por ejemplo alcoholes tales como metanol, etanol, n-Propanol, Isopropanol, n-Butanol o terc-butanol, éteres tales como dietil éter, dioxano, dimetoxietano, tetrahidrofurano, glicoldimetil éter o dietilenglicoldimetil éter, hidrocarburos tales como benceno, xileno, tolueno, hexano, ciclohexano o fracciones de petróleo, u otros disolventes tales como dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), *N,N'*-dimetilpropilenurea (DMPU), *N*-metilpirrolidona (NMP), piridina o acetonitrilo. Así mismo es posible emplear mezclas de los disolventes mencionados. Se prefiere metanol o etanol.

30 La reacción (IX) + (X) → (XI) tiene lugar en general en un intervalo de temperatura de +50 °C a +120 °C, preferentemente de +50 °C a +100 °C, dado el caso en un microondas. La reacción puede llevarse a cabo a presión normal o elevada (por ejemplo en el intervalo de 0,5 a 5 bar). En general se trabaja a presión normal.

La reacción (XI) → (XII) puede tener lugar en un disolvente inerte en las condiciones de reacción o sin disolvente. Un disolvente preferido es sulfolano.

35 La reacción (XI) → (XII) tiene lugar en general en un intervalo de temperatura de +70 °C a +150 °C, preferentemente de +80 °C a +130 °C, dado el caso en un microondas. La reacción puede llevarse a cabo a presión normal o elevada (por ejemplo en el intervalo de 0,5 a 5 bar). En general se trabaja a presión normal.

En particular preferentemente tiene lugar la reacción (XI) → (XII) sin disolvente en un intervalo de temperatura de 0 °C a +50 °C a presión normal.

40 La etapa de procedimiento (XII) → (XIII) tiene lugar en un disolvente inerte en las condiciones de reacción. Disolventes adecuados son por ejemplo éteres tales como dietil éter, dioxano, tetrahidrofurano, glicoldimetil éter o dietilenglicoldimetil éter, u otros disolventes tales como dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), *N,N'*-dimetilpropilenurea (DMPU), *N*-metilpirrolidona (NMP), piridina, acetonitrilo o también agua. Así mismo es posible emplear mezclas de los disolventes mencionados. Se prefiere acetonitrilo.

45 La reacción (XII) → (XIII) tiene lugar en general en un intervalo de temperatura de +20 °C a +100 °C, preferentemente de +40 °C a +70 °C, dado el caso en un microondas. La reacción puede llevarse a cabo a presión normal o elevada (por ejemplo en el intervalo de 0,5 a 5 bar). En general se trabaja a presión normal.

50 La ciclación (XIII) → (I-D) tiene lugar en un disolvente inerte en las condiciones de reacción tal como por ejemplo alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol o terc-butanol, éteres tales como dietil éter, dioxano, dimetoxietano, tetrahidrofurano (THF), glicoldimetil éter o dietilenglicoldimetil éter, hidrocarburos tales como benceno, xileno, tolueno, hexano, ciclohexano o fracciones de petróleo, u otros disolventes tales como dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), *N,N'*-dimetilpropilenurea (DMPU), *N*-metilpirrolidona (NMP), piridina, acetonitrilo o sulfolano. Así mismo es posible emplear mezclas de los disolventes mencionados. Se prefiere THF.

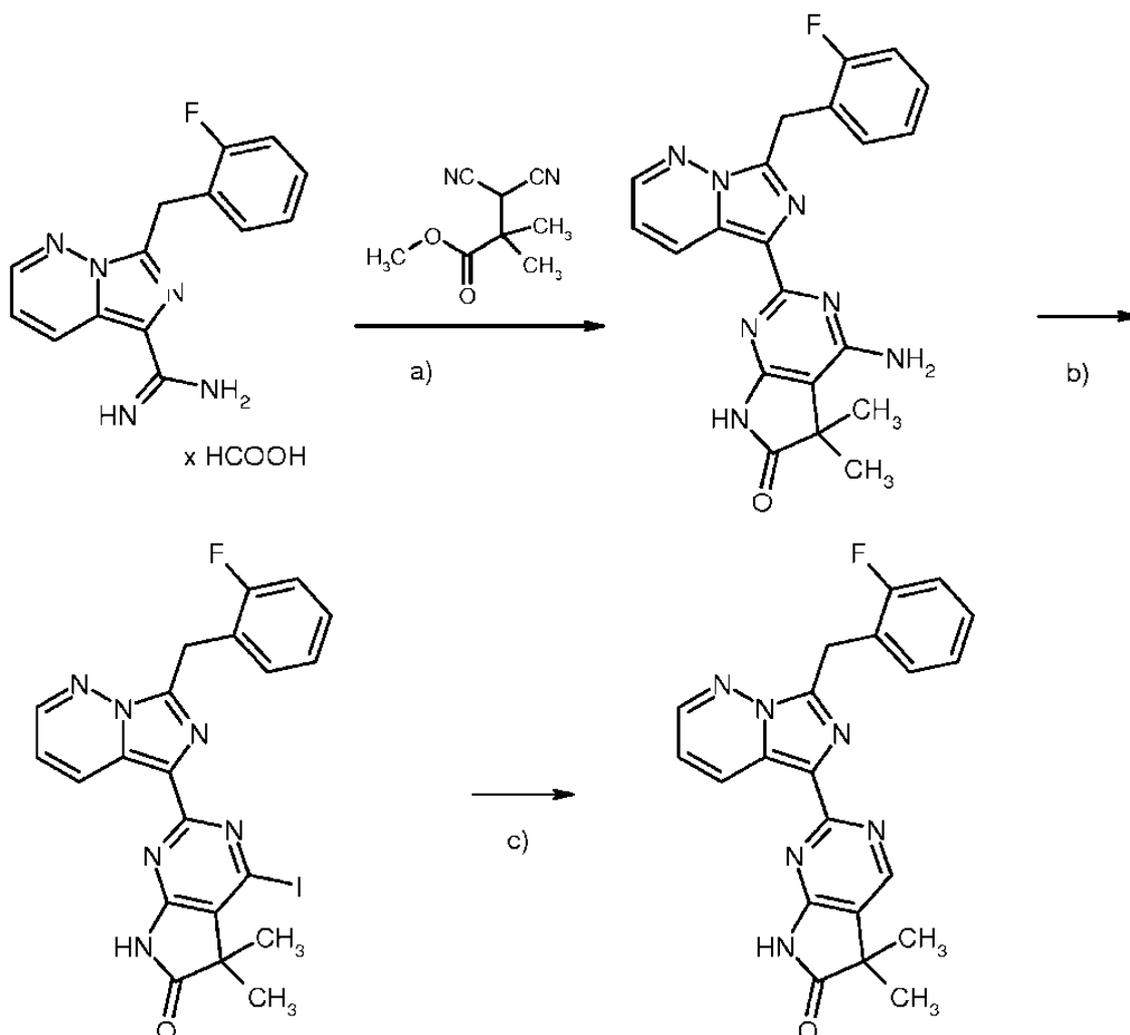
- 5 Bases adecuadas para la etapa de procedimiento (XIII) → (I-D) son hidróxidos alcalinos tales como por ejemplo hidróxido de litio, de sodio o de potasio, carbonatos alcalinos tales como carbonato de litio, de sodio, de potasio o de cesio, hidrogenocarbonatos alcalinos tales como hidrogenocarbonato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

La reacción (XIII) → (I-D) tiene lugar en general en un intervalo de temperatura de 0 °C a +50 °C, preferentemente de +10 °C a +30 °C, dado el caso en un microondas. La reacción puede llevarse a cabo a presión normal o elevada (por ejemplo en el intervalo de 0,5 a 5 bar). En general se trabaja a presión normal.

- 10 Preferentemente las reacciones (XI) → (XII) → (XIII) → (I-D) tienen lugar simultáneamente en una reacción en un solo recipiente sin aislamiento de las etapas intermedias.

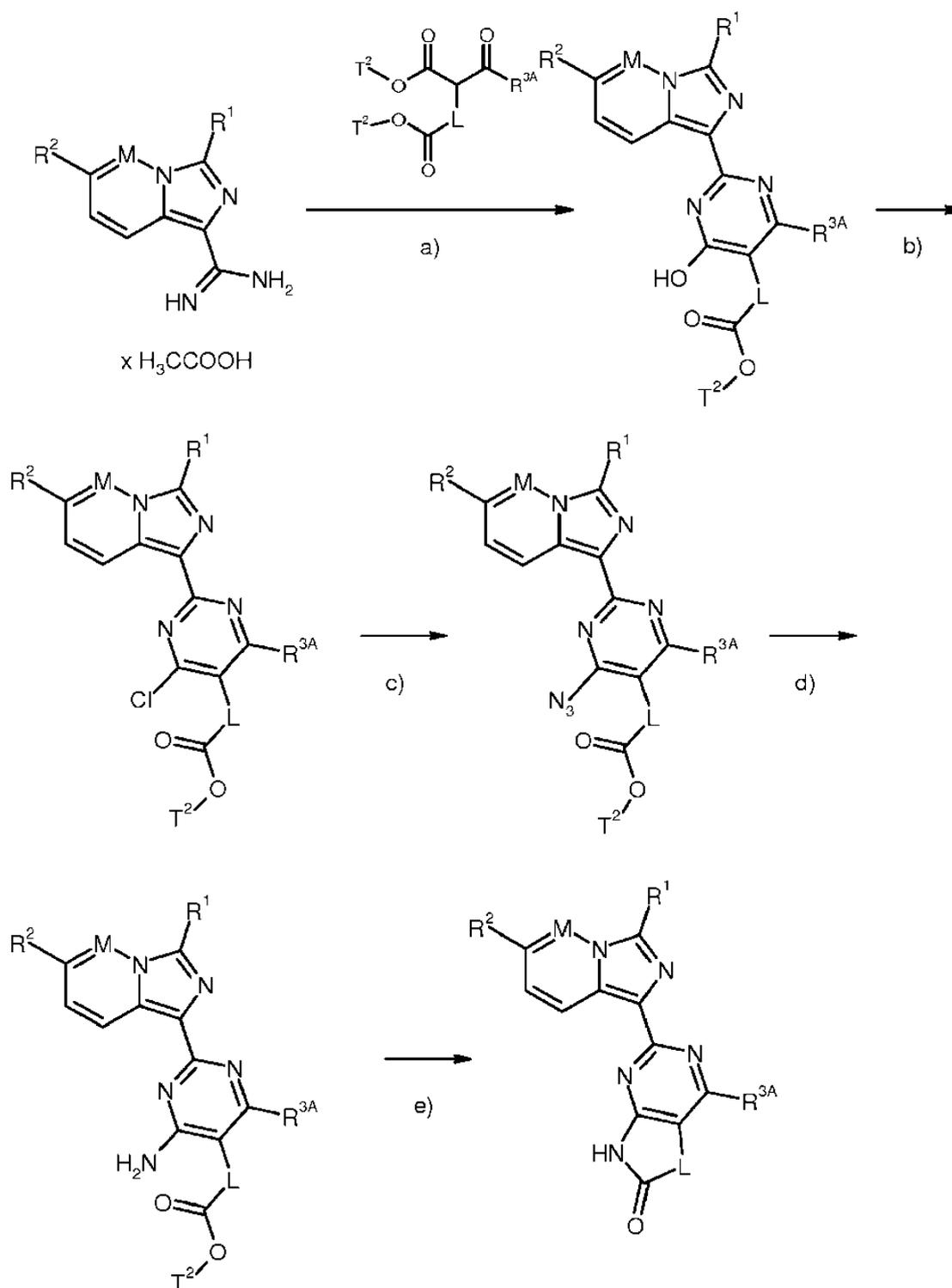
Los procedimientos de preparación descritos pueden ilustrarse a modo de ejemplo mediante los siguientes esquemas de síntesis (esquemas 1 y 3):

Esquema 1



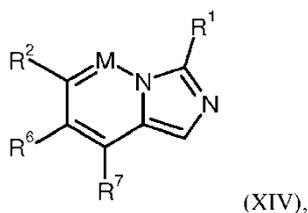
- 15 [a): terc-butilato de potasio, terc-butanol, reflujo; b): nitrito de isopentilo, diyodometano, 85 °C; c): paladio sobre carbón (al 10 %), hidrógeno, DMF].

## Esquema 2

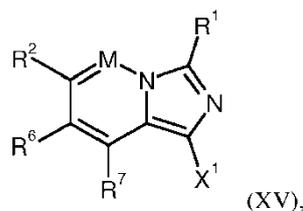


[a): NaOMe, MeOH; b):  $\text{POCl}_3$ , sulfolano; c):  $\text{NaN}_3$ , DMF; d): Pd/C,  $\text{H}_2$ , DMF; e) KOt-Bu, THF].



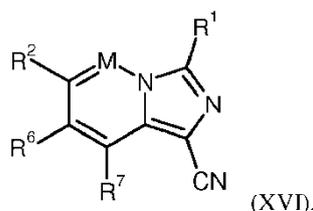


en la que M, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> tienen en cada caso los significados indicados anteriormente, en un disolvente inerte con un agente de halogenación adecuado en un compuesto de fórmula (XV)

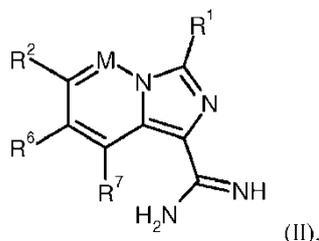


- 5 en la que M, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> tienen en cada caso los significados indicados anteriormente y X<sup>1</sup> representa halógeno, en particular bromo o yodo,

este se hace reaccionar a continuación en un disolvente inerte para dar un compuesto de fórmula (XVI)



- 10 en la que M, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> tienen en cada caso los significados indicados anteriormente, este se convierte a continuación en un disolvente inerte en un compuesto de fórmula (II)



en la que M, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> tienen en cada caso los significados indicados anteriormente.

- 15 Como disolventes inertes para la halogenación (XIV) → (XV) son adecuados por ejemplo éteres tales como dietil éter, dioxano, tetrahidrofurano, glicoldimetil éter o dietilenglicoldimetil éter, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, triclorometano, tetraclorometano, tricloroetileno o clorobenceno, u otros disolventes tales como dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), *N,N'*-dimetilpropilenurea (DMPU), *N*-metilpirrolidona (NMP), piridina o acetonitrilo. Así mismo es posible emplear mezclas de los disolventes mencionados. Se prefiere diclorometano.

- 20 Como agente de bromación en la etapa de procedimiento (XIV) → (XV) es adecuado bromo elemental con ácido acético, 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína así como en particular *N*-bromosuccinimida (NBS).

Como agente de yodación en la etapa de procedimiento (XIV) → (XV) es adecuado en particular *N*-yodosuccinimida (NIS).

- 25 La halogenación (XIV) → (XV) se lleva a cabo en general en un intervalo de temperatura de -10 °C a +50 °C, preferentemente entre 0 °C y +30 °C. La reacción puede tener lugar a presión normal, elevada o a presión reducida (por ejemplo de 0,5 a 5 bar). En general se trabaja a presión normal.

Disolventes inertes para la etapa de procedimiento (XV) → (XVI) son por ejemplo éteres tales como dietil éter, dioxano, tetrahidrofurano, glicoldimetil éter o dietilenglicoldimetil éter, hidrocarburos tales como benceno, xileno, tolueno, hexano, ciclohexano o fracciones de petróleo, u otros disolventes tales como dimetilformamida (DMF),

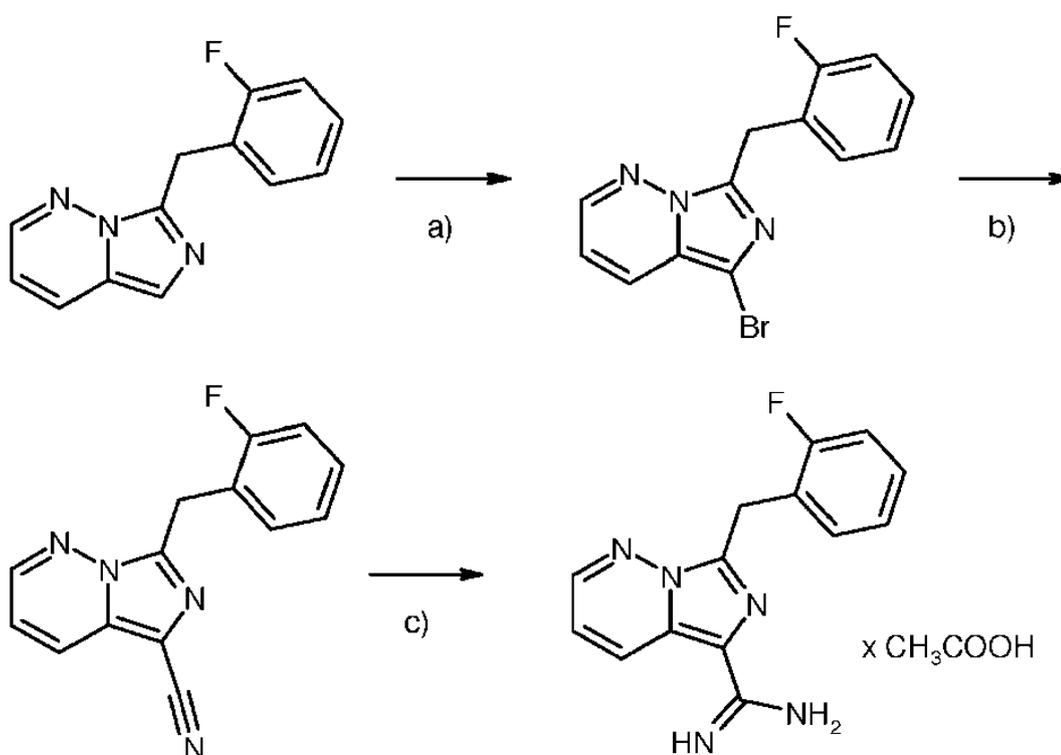
dimetilsulfóxido (DMSO), *N,N*-dimetilpropileno urea (DMPU), *N*-metilpirrolidona (NMP), piridina o acetonitrilo. Así mismo es posible emplear mezclas de los disolventes mencionados. Se prefiere DMSO.

- 5 La reacción (XV) → (XVI) 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, dado el caso en un microondas. La reacción puede tener lugar a presión normal, elevada o a presión reducida (por ejemplo de 0,5 a 5 bar). En general se trabaja a presión normal.

La reacción (XVI) → (II) tiene lugar de acuerdo con los procedimientos conocidos por el experto en un procedimiento de dos etapas, en primer lugar, con la formación de éster de imino con metanolato de sodio en metanol a de 0 °C a +40 °C y posterior adición nucleófila de un equivalente de amoníaco tal por ejemplo amoníaco o cloruro de amonio en ácido acético con la formación de la amidina (VII) a de +50 a +150 °C.

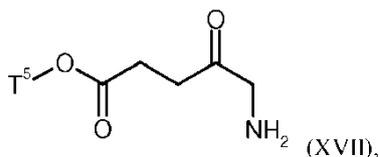
- 10 El procedimiento de producción descrito puede ilustrarse a modo de ejemplo mediante el siguiente esquema de síntesis (esquema 4):

Esquema 4



[a): N-bromosuccinimida, diclorometano; b): cianuro de cobre (I), DMSO, 170 °C; c): 1. metanolato de sodio, metanol, 2. NH<sub>4</sub>Cl, ácido acético, reflujo].

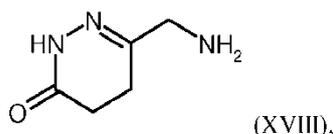
- 15 Los compuestos de fórmula (XIV) pueden prepararse, ciclándose un compuesto de fórmula (XVII)



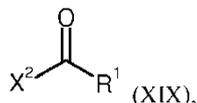
en la que

T<sup>5</sup> representa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

- 20 en un disolvente inerte en presencia de una base adecuada con hidrato de hidrazina para dar el compuesto de fórmula (XVIII)

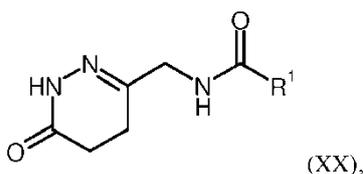


que a continuación se hace reaccionar en un disolvente inerte en presencia de una base adecuada con un compuesto de fórmula (XIX)

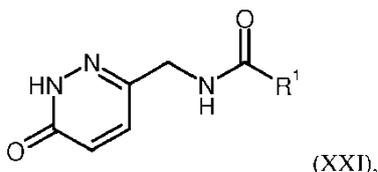


- 5 en la que R<sup>1</sup> tiene el significado indicado anteriormente y X<sup>2</sup> representa halógeno, en particular cloro o bromo,

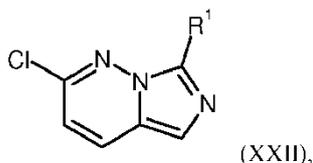
para dar un compuesto de fórmula (XX)



- 10 en la que R<sup>1</sup> tiene el significado indicado anteriormente, este se oxida entonces para dar un compuesto de fórmula (XXI)



en la que R<sup>1</sup> tiene el significado indicado anteriormente, este se cicla además sin disolvente o en un disolvente inerte con oxiclورو de fósforo para dar un compuesto de fórmula (XXII)



- 15 en la que R<sup>1</sup> tiene el significado indicado anteriormente, y por último se hidrogena en un disolvente inerte en presencia de una base adecuada.

Los compuestos de fórmula (XVII) y (XVIII) se encuentran comercialmente disponibles, se conocen de la bibliografía o pueden prepararse en analogía a procedimientos conocidos de la bibliografía.

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

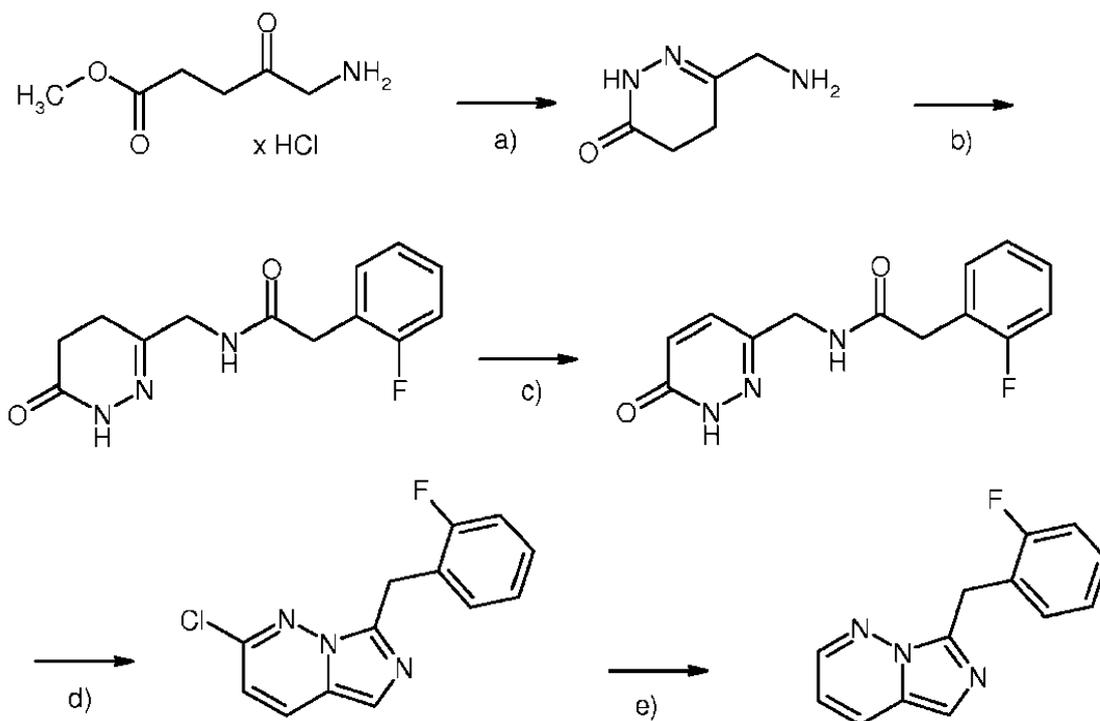
- Bases adecuadas para la etapa de procedimiento (XVII) → (XVIII) son hidróxidos alcalinos tales como por ejemplo hidróxido de litio, de sodio o de potasio, carbonatos alcalinos tales como carbonato de litio, de sodio, de potasio o de cesio, hidrogenocarbonatos alcalinos tales como hidrogenocarbonato de sodio o de potasio, alcoholatos alcalinos tales como metanolato de sodio o de potasio, etanolato de sodio o de potasio o terc-butolato de potasio, u aminas  
30 orgánicas tales como trietilamina, diisopropilamina, piridina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) o 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN). Se prefiere trietilamina.

La reacción (XVII) → (XVIII) se lleva a cabo en general en un intervalo de temperatura de +20 °C a +150 °C, preferentemente a de +80 °C a +120 °C, dado el caso en un microondas. La reacción puede tener lugar a presión

normal, elevada o a presión reducida (por ejemplo de 0,5 a 5 bar). En general se trabaja a presión normal.

- 5 Disolventes inertes para la etapa de procedimiento (XVIII) + (XIX)  $\rightarrow$  (XX) son éteres tales como dietil éter, dioxano, tetrahidrofurano, glicoldimetil éter o dietilenglicoldimetil éter, hidrocarburos tales como benceno, xileno, tolueno, hexano, ciclohexano o fracciones de petróleo, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, triclorometano, tetraclorometano, tricloroetileno o clorobenceno, u otros disolventes tales como dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), *N,N'*-dimetilpropilenurea (DMPU), *N*-metilpirrolidona (NMP), piridina o acetonitrilo. Así mismo es posible emplear mezclas de los disolventes mencionados. Se prefiere acetonitrilo.
- 10 Bases adecuadas para la etapa de procedimiento (XVIII) + (XIX)  $\rightarrow$  (XX) son carbonatos alcalinos tales como carbonato de litio, de sodio, de potasio o de cesio, u aminas orgánicas tales como trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) o 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN). Se prefiere trietilamina.
- 15 La reacción (XVIII) + (XIX)  $\rightarrow$  (XX) se lleva a cabo en general en un intervalo de temperatura de - 20 °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 0,5 a 5 bar). En general se trabaja a presión normal.
- 20 La oxidación (XX)  $\rightarrow$  (XXI) tiene lugar preferentemente en un ácido orgánico tal como por ejemplo ácido fórmico o ácido acético, en presencia de bromo elemental a una temperatura de +40 °C a +100 °C.
- 25 La ciclación (XXI)  $\rightarrow$  (XXII) tiene lugar sin disolvente o en un disolvente que es inerte en las condiciones de reacción. Disolventes adecuados son por ejemplo hidrocarburos tales como benceno, xileno, tolueno, hexano, ciclohexano o fracciones de petróleo u otros disolventes tales como dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), *N,N'*-dimetilpropilenurea (DMPU), *N*-metilpirrolidona (NMP), piridina, sulfolano o acetonitrilo. Preferentemente, se emplea sulfolano.
- 30 La ciclación (XXI)  $\rightarrow$  (XXII) se lleva a cabo en general en un intervalo de temperatura de +50 °C a +140 °C, preferentemente a de +80 °C a +120 °C. La reacción puede tener lugar a presión normal, elevada o a presión reducida (por ejemplo de 0,5 a 5 bar). En general se trabaja a presión normal.
- 35 La etapa de procedimiento (XXII)  $\rightarrow$  (XIV) tiene lugar en un disolvente inerte en las condiciones de reacción tal como por ejemplo alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol o terc-butanol, éteres tales como dietil éter, dioxano, tetrahidrofurano, glicoldimetil éter o dietilenglicoldimetil éter, hidrocarburos tales como benceno, xileno, tolueno, hexano, ciclohexano o fracciones de petróleo, u otros disolventes tales como éster etílico de ácido acético, dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), *N,N'*-dimetilpropilenurea (DMPU), *N*-metilpirrolidona (NMP), piridina, sulfolano o acetonitrilo. Se prefiere éster etílico de ácido acético.
- 30 Bases adecuadas para la etapa de procedimiento (XXII)  $\rightarrow$  (XIV) son aminas orgánicas tales como trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) o 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN). Se prefiere trietilamina.
- 35 La ciclación (XXII)  $\rightarrow$  (XIV) se lleva a cabo en general en un intervalo de temperatura de 0 °C a +60 °C, preferentemente a de +10 °C a +30 °C.
- 35 El siguiente esquema (Esquema 5) muestra a modo de ejemplo el procedimiento de producción descrito anteriormente:

Esquema 5



[a): hidrato de hidrazina, trietilamina, etanol, reflujo; b): cloruro de (2-fluorofenil)acetilo, trietilamina, acetonitrilo; c): bromo, ácido acético, 50 °C; d): oxiclorigo de fósforo, sulfolano, 100 °C; e): paladio sobre carbón (5 %), trietilamina, hidrógeno, éster etílico de ácido acético].

- 5 Los compuestos de acuerdo con la invención actúan como potentes estimuladores de la guanilatociclasa soluble y presentan un perfil terapéutico igual o mejorado con respecto a los compuestos conocidos por el estado de la técnica, tal como por ejemplo con respecto a sus propiedades *in-vivo*, tales como por ejemplo su comportamiento farmacocinético y farmacodinámico y/o su relación de dosis-efecto y/o su perfil de seguridad. Estos son adecuados por lo tanto para el tratamiento y/o la profilaxis de afecciones en seres humanos y animales.
- 10 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, protoferrina IX, ácido araquidónico o derivados de fenilhidrazina.
- 15

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 usarse por tanto en fármacos para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades cardiovasculares tales 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 tales 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, síncope, 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 tales como isquemia miocárdica, infarto de miocardio, apoplejía, 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
- 20
- 25
- 30

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 formas de manifestación tanto agudas como crónicas de insuficiencia cardiaca, tal como también formas de enfermedad más específicas o relacionadas tales como insuficiencia cardiaca descompensada aguda, insuficiencia cardiaca derecha, insuficiencia cardiaca izquierda, insuficiencia global, cardiomiopatía isquémica, cardiomiopatía dilatada, cardiomiopatía hipertrófica, cardiomiopatía idiopática, enfermedad cardiaca congénita, 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 tricuspídea, insuficiencia tricuspídea, 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 y fases agudas del empeoramiento de una insuficiencia cardiaca crónica existente (*worsening heart failure*).

Además, los compuestos de acuerdo con la invención pueden usarse también para el tratamiento y/o la profilaxis de arteriosclerosis, trastornos del metabolismo de los lípidos, hipolipoproteinemias, dislipidemias, hipertrigliceridemias, hiperlipidemias, hipercolesterolemias, abetalipoproteinemias, 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, oncomicosis, 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, hipertensión arterial pulmonar (PAH) y otras formas de hipertensión pulmonar (PH), que comprenden cardiopatía izquierda, VIH, anemia de células falciformes, tromboembolias (CTEPH), sarcoidosis, COPD o hipertensión 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 deficiencia 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 usarse para combatir estados de dolor y acúfenos.

Además, los compuestos de acuerdo con la invención tienen efecto antiinflamatorio y pueden usarse por lo tanto como agentes antiinflamatorios para el tratamiento y/o la profilaxis de septicemia (SIRS), fallo multiorgánico (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 usarse 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 usarse 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 afecciones, en particular de las afecciones 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 cardíaca, angina de pecho, hipertensión, hipertensión pulmonar, isquemias, enfermedades vasculares, insuficiencia renal, enfermedades tromboembólicas, enfermedades fibróticas y arteriosclerosis.

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

Otro objeto de la presente invención 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 afecciones, en particular de las afecciones 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, hipertensión, hipertensión pulmonar, isquemias, enfermedades vasculares, insuficiencia renal, enfermedades tromboembólicas, enfermedades fibróticas y arteriosclerosis.

- 5 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.

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

15 Los compuestos de acuerdo con la invención pueden usarse solos o, según sea necesario, en combinación con otros principios activos. Otro objeto de la presente invención son 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;
- 20 • 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 sildenafil, vardenafil y tadalafil;
- agentes de acción antitrombótica, a modo de ejemplo y preferentemente del grupo de los inhibidores de la agregación de trombocitos, de los anticoagulantes o de las sustancias profibrinolíticas;
- 25 • 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
- 30 • 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).

35 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 dipyridamol.

40 En una forma de realización preferida de la invención los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de 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.

45 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).

50 En una forma de realización preferida de la invención los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un antagonista de 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.

5 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.

10 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, carazolol, sotalol, metoprolol, betaxolol, celiprolol, bisoprolol, carteolol, esmolol, labetalol, carvedilol, adaprolol, lanodiolol, nebivolol, epanolol o bucindolol.

15 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 All, 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 enalaprilol, captoprilol, lisinoprilol, ramiprilol, delaprilol, fosinoprilol, quinoprilol, perindoprilol otrandoprilol.

20 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.

25 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.

30 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 tales como por ejemplo amilorid y triamteren, con antagonistas de aldosterona, tales como por ejemplo espironolactona, canrenoato de potasio y eplerenona así como diuréticos de tiazida, tales como por ejemplo hidroclorotiazida, clorotalidona, xipamida e indapamida.

35 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).

40 En una forma de realización preferida de la invención los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de 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 axitrom (CGS 26214).

45 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.

50 En una forma de realización preferida de la invención los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de 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.

5 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.

10 En una forma de realización preferida de la invención los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de 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.

15 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.

20 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.

25 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.

30 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.

35 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.

40 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 soluciones, suspensiones, emulsiones, liofilizados o polvos estériles.

45 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

5 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, polioxisorbitanooleato), 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.

10 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 0,001 a 2 mg/kg, preferentemente de aproximadamente 0,001 a 1 mg/kg de peso corporal.

15 Sin embargo, puede ser dado el caso 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.

20 Los datos en porcentaje en los siguientes ensayos y ejemplos son, siempre que no se indique lo contrario, porcentajes en peso; las partes son partes en peso. Las relaciones de disolvente, relaciones de dilución y datos de concentración de soluciones líquido/líquido se refiere en cada caso al volumen.

## A. Ejemplos

### Abreviaturas y acrónimos:

ac.	disolución acuosa
calc.	calculado
25 DCI	ionización química directa (en EM)
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
d. t.	del teórico (en rendimiento)
eq.	equivalente(s)
30 ESI	ionización por electropulverización (en EM)
Et	etilo
hall.	hallado
h	hora(s)
HPLC	cromatografía líquida de alta presión, de alta resolución
35 HRMS	espectrometrías de masas de alta resolución
conc.	concentrado
CL/EM	espectrometría de masas acoplada a cromatografía líquida
LiHMDS	hexametildisilazida de litio
Me	metilo
40 min	minuto(s)
EM	espectrometría de masas
RMN	espectrometría de resonancia magnética nuclear
Pd <sub>2</sub> dba <sub>3</sub>	tris-(dibencilidenacetona)-dipaladio
Ph	fenilo
45 TA	temperatura ambiente
R <sub>t</sub>	tiempo de retención (en HPLC)
THF	tetrahidrofurano
UV	espectrometría ultravioleta
v/v	relación de volumen con respecto a volumen (de una disolución)
50 XPHOS	diciclohexil-(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)-fosfina

### Procedimientos de CL/EM:

#### Procedimiento 1 (CL-EM):

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

Procedimiento 2 (CL-EM):

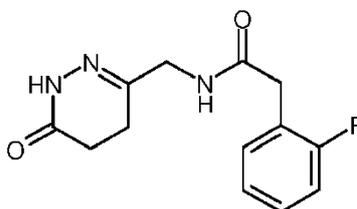
Instrumento: Micromass Quattro Premier con Waters UPLC Acquity; columna: Thermo Hypersil GOLD 1,9  $\mu$  50 x 1 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min 97 % de A  $\rightarrow$  0,5 min 97 % de A  $\rightarrow$  3,2 min 5 % de A  $\rightarrow$  4,0 min 5 % de A horno: 50 °C; flujo: 0,3 ml/min; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 3 (CL-EM):

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

**Compuestos de partida y productos intermedios:****Ejemplo 1A**

2-(2-Fluorofenil)-N-[(6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridazin-3-il)metil]acetamida

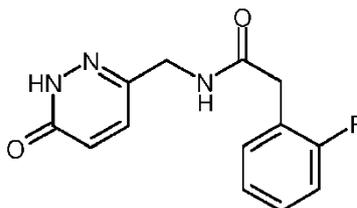


Se dispusieron 200,00 g (1,101 moles) de clorhidrato de 5-amino-4-oxopentanoato de metilo en etanol (3500 ml), se mezclaron con 64,28 ml (1,321 moles) de hidrato de hidrazina y se calentó a continuación durante 45 min a reflujo. Después de enfriar se añadió trietilamina (152 ml) y se concentró la mezcla hasta sequedad. Se añadió al residuo agua (500 ml) y se concentró. Después se añadió etanol (500 ml), se concentró, después se añadió dos veces tolueno (500 ml) y se concentró hasta sequedad. El residuo (140 g) se disolvió en acetonitrilo (500 ml) y se añadió gota a gota lentamente a 0 °C a una disolución de 307,85 g (1,784 moles) de cloruro de (2-fluorofenil)acetilo (Producción: Journal of Organic Chemistry; 22; 1957; 879) y 304,86 ml (2,202 moles) de trietilamina en acetonitrilo (1500 ml) y tamiz molecular. Se agitó durante 3 días a 20 °C. Después se filtró y se lavó el residuo con terc-butilmetil éter y a continuación se secó. Se obtuvieron 458 g del compuesto objetivo (90 % d. t.).

CL-EM (Método 1): Rt = 0,57 min; EM (Elpos): m/z = 264 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 2A**

2-(2-Fluorofenil)-N-[(6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]acetamida



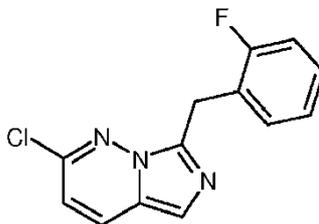
Se dispusieron 458 g (1,740 moles) del compuesto obtenido en el Ejemplo 1A en ácido acético (2250 ml) y se calentó hasta 50 °C. A esta temperatura se añadieron gota a gota con agitación fuerte 98,16 ml (1,914 moles) de bromo y a continuación se agitó adicionalmente durante 3 h a 50 °C. Después de enfriar se concentró la mezcla de reacción hasta sequedad. El residuo se mezcló con disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (4800 ml). Después se filtró y el residuo se lavó con un poco de agua. El filtrado se extrajo dos veces con éster etílico de ácido acético. Las fases orgánicas se reunieron, se secaron y se concentraron. Se obtuvieron 117 g del compuesto objetivo (25 % d. t.).

CL-EM (Método 1): Rt = 0,56 min; EM (Elpos): m/z = 262 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 3,54 (s, 2H), 4,16 (d, 2H), 6,86 (d, 1H), 7,12-7,16 (m, 2H), 7,27-7,35 (m, 3H), 8,62 (t, 1H), 12,88 (s, 1H).

**Ejemplo 3A**

2-Cloro-7-(2-fluorobencil)imidazo[1,5-b]piridazina



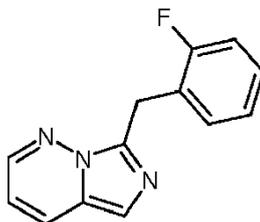
5 Se dispusieron 65,00 g (248,79 mmoles) del compuesto obtenido en el Ejemplo 2A en sulfolano (780 ml), se mezclaron con 185,52 ml (1,990 moles) de oxicluro de fósforo y a continuación se agitó durante 3 h a 100 °C. Después se separó por destilación a alto vacío el exceso de oxicluro de fósforo, el residuo se recogió en éster etílico de ácido acético y se añadió a una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. Se diluyó con agua y después se extrajo con éster etílico de ácido acético. Las fases orgánicas se reunieron, se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo se purificó por medio de cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol 20:1 → 5:1 (v/v)), a continuación se lavó con agua y se purificó por medio de cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol 100:1 v/v). Se obtuvieron 23,6 g del compuesto objetivo (36 % d. t.).

CL-EM (Método 1): Rt = 1,00 min; EM (Elpos): m/z = 262 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 4,40 (s, 2H), 6,84 (d, 1H), 7,10-7,33 (m, 4H), 7,55 (s, 1H), 8,19 (d, 1H).

**15 Ejemplo 4A**

7-(2-Fluorobencil)imidazo[1,5-b]piridazina



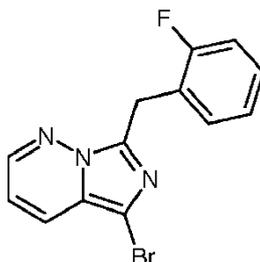
20 Se dispusieron 2,004 g de paladio sobre carbón (al 5 %) bajo argón y a continuación se mezclaron con 20,04 g (76,58 mmoles) del compuesto obtenido en el Ejemplo 3A en éster etílico de ácido acético (750 ml). Después se añadieron 21,348 ml (153,159 mmoles) de trietilamina y la mezcla de reacción se hidrogenó durante 16 horas a presión normal de hidrógeno y 20 °C. A continuación se mezcló la mezcla de reacción de nuevo con la cantidad indicada anteriormente de catalizador y se hidrogenó durante una noche más a presión normal de hidrógeno y 20 °C. Después de esto se filtró a través de Celite, se lavó posteriormente con etanol, se concentró y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 22,79 g del compuesto objetivo (aproximadamente 100 % d. t., contaminado con trietilamina).

25 CL-EM (Método 1): Rt = 0,77 min; EM (Elpos): m/z = 228 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 4,44 (s, 2H), 6,70 (dd, 1H), 7,08-7,31 (m, 4H), 7,45 (s, 1H), 8,09 (dd, 1H), 8,28 (dd, 1H).

**Ejemplo 5A**

5-Bromo-7-(2-fluorobencil)imidazo[1,5-b]piridazina



30

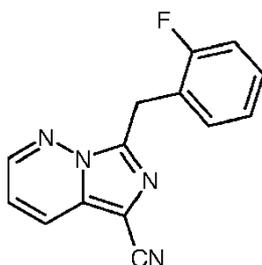
Se dispusieron 22,46 g (98,837 mmoles) del compuesto obtenido en el Ejemplo 4A en diclorometano (400 ml) y se mezclaron con 17,591 g (98,837 mmoles) de N-bromosuccinimida. Después se agitó la mezcla durante 10 min a 20 °C. A continuación se mezcló la mezcla de reacción con agua, se separaron las fases y la fase orgánica se lavó con agua. La fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano, se lavaron las fases orgánicas reunidas con disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. Se obtuvieron 22,78 g del compuesto objetivo (75 % d. t.).

CL-EM (Método 1): Rt = 1,05 min; EM (Elpos): m/z = 306, 308 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 4,45 (s, 2H), 6,81 (dd, 1H), 7,12-7,34 (m, 4H), 7,94 (dd, 1H), 8,28 (dd, 1H).

### Ejemplo 6A

7-(2-Fluorobencil)imidazo[1,5-b]piridazin-5-carbonitrilo



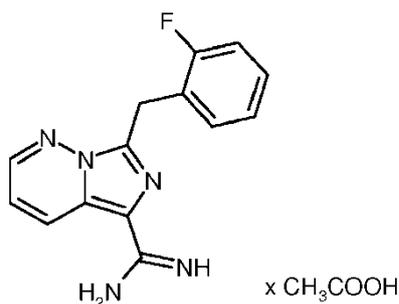
Se dispuso 1,00 g (3,266 mmoles) del compuesto obtenido en el Ejemplo 5A en DMSO anhidro (25 ml), se mezcló con 1,170 g (13,066 mmoles) de cianuro de cobre (I) y se calentó durante 3,5 h con agitación hasta 170 °C. Después se filtró a través de Celite y se lavó posteriormente con éster etílico de ácido acético y tetrahidrofurano. A continuación se extrajo el filtrado cuatro veces con una mezcla de disolución acuosa saturada de cloruro de amonio/agua amoniacal (33 %) (3:1, v/v) y se lavó una vez con disolución acuosa saturada de cloruro de sodio. Se separaron las fases y la fase orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se disgregó en el baño de ultrasonidos con etanol y se mezcló después con agua. Se separó por filtración el residuo que se forma, se lavó posteriormente con etanol y a continuación secó a alto vacío. Se obtuvieron 586 mg del compuesto objetivo (71 % d. t.).

CL-EM (Método 1): Rt = 0,95 min; EM (Elpos): m/z = 253 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 4,49 (s, 2H), 7,13-7,35 (m, 5H), 8,40 (d, 1H), 8,61 (d, 1H).

### Ejemplo 7A

Acetato de 7-(2-fluorobencil)imidazo[1,5-b]piridazin-5-carboximidamida

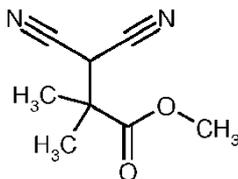


A 125 mg (2,315 mmoles) de metanolato de sodio en metanol (10 ml) se añadieron 584 mg (2,315 mmoles) del compuesto preparado en el Ejemplo 6A y se agitó durante 16 horas a 20 °C. Después se añadieron 148 mg (2,778 mmoles) de cloruro de amonio y ácido acético (0,517 ml) y se calentó durante 8 h a reflujo. Después se concentró la mezcla de reacción hasta sequedad, el residuo se recogió en agua y éster etílico de ácido acético y se mezcló con hidróxido de sodio 1 N. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con éster etílico de ácido acético. Las fases orgánicas reunidas se secaron con sulfato de sodio, se filtraron, se concentraron y a continuación se secó a alto vacío. Se obtuvieron 543 mg del compuesto objetivo (71 % d. t.).

CL-EM (Método 1): Rt = 0,63 min; EM (Elpos): m/z = 270 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 8A**

3,3-Diciano-2,2-dimetilpropanoato de metilo



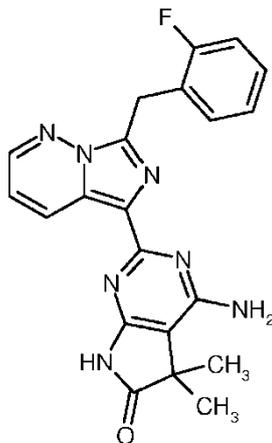
5 En THF (91 ml) se mezclaron 1,816 g (45,411 mmoles) de hidruro de sodio (60 % en aceite mineral) lentamente con 3 g (45,411 mmoles) de ácido malónico dinitrilo. A continuación se añadieron 5,876 ml (45,411 mmoles) de 2-bromo-2-metilpropanoato de metilo y se agitó durante 16 horas a 20 °C. Después se añadieron de nuevo 5,876 ml (45,411 mmoles) de 2-bromo-2-metilpropanoato de metilo y se calentó durante 16 horas hasta 50 °C. Entonces se añadieron de nuevo 1,762 ml (13,623 mmoles) de 2-bromo-2-metilpropanoato de metilo y se calentó durante 4 h más hasta 50 °C. La mezcla de reacción 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 con 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.)

15 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 1,40 (s, 6H), 3,74 (s, 3H), 5,27 (s, 1H).

**Ejemplo 9A**

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



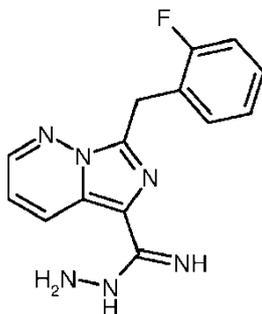
20 Se dispusieron 543 mg (1,649 mmoles) del Ejemplo 7A en terc-butanol (30 ml) y se mezclaron con 222 mg (1,979 mmoles) de terc-butolato de potasio. A continuación se añadieron gota a gota 301 mg (1,979 mmoles) del Ejemplo 8A en terc-butanol (20 ml) y se calentó la mezcla durante 2 horas a reflujo. Después de enfriar se mezcló con agua y se extrajo tres veces con éster etílico de ácido acético. Las fases orgánicas reunidas se concentraron y el residuo se mezcló con un poco de éster etílico de ácido acético y algunas gotas de etanol. A continuación se añadió dietil éter. Se formó un precipitado, que se separó por filtración. Después de secar a alto vacío se obtuvieron 290 mg del compuesto objetivo (43 % d. t.).

CL-EM (Método 1): Rt = 0,85 min; EM (Elpos): m/z = 404 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 1,32 (s, 6H), 4,49 (s, 2H), 6,66 (s a, 2H), 6,95 (dd, 1H), 7,12-7,22 (m, 2H), 7,24-7,33 (m, 2H), 8,41 (dd, 1H), 8,98 (dd, 1H), 10,86 (s a, 1H).

**Ejemplo 10A**

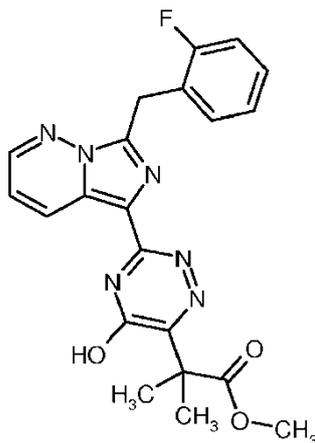
7-(2-Fluorobencil)imidazo[1,5-b]piridazin-5-carboximidohidrazida



- 5 Se disolvieron 1,600 g (4,858 mmoles) del Ejemplo 7A en 40 ml de etanol y se mezcló a 0 °C con 1,966 g (19,433 mmoles) de trietilamina así como 304 mg (4,858 mmoles) de hidrato de hidrazina (disolución al 80 % en agua). La mezcla se agitó durante la noche a TA y a continuación se concentró. El residuo se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional. Se obtuvieron 1,63 g (73 % d. t., 62 % de pureza) del compuesto del título.

CL-EM (Método 2):  $R_t = 1,43$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 285$  (M+H)<sup>+</sup>**Ejemplo 11A**

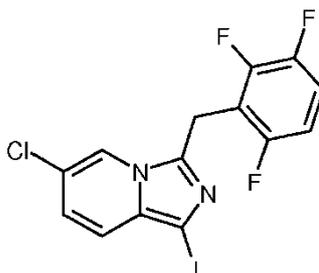
- 10 2-{3-[7-(2-Fluorobencil)imidazo[1,5-b]piridazin-5-il]-5-hidroxi-1,2,4-triazin-6-il}-2-metilpropanoato de metilo



- 15 Se dispusieron 1,010 g (5,366 mmoles) de 2,2-dimetil-3-oxobutandioato de dimetilo (descrito en J. Am. Chem. Soc. 124(14), 3680-3691; 2002) en 30 ml de etanol y se calentó a reflujo. A esto se añadieron gota a gota lentamente 1,630 g (aproximadamente 3,577 mmoles) del compuesto obtenido en el Ejemplo 10A como suspensión en 30 ml de etanol. La mezcla se calentó durante la noche a reflujo. Después de concentrar se usó el residuo sin purificación en la etapa siguiente. Se obtuvieron 2,00 g (40 % d. t., 30 % de pureza) del compuesto del título.

CL-EM (Método 1):  $R_t = 1,01$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 423$  (M+H)<sup>+</sup>**Ejemplo 12A**

6-Cloro-1-yodo-3-(2,3,6-trifluorobencil)imidazo[1,5-a]piridina

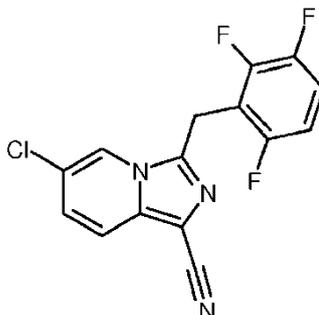


El compuesto del título se preparó en analogía a las instrucciones en el documento WO 2010/065275, Ejemplo 58, página 46-48.

CL-EM (Método 1):  $R_t = 1,24$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 423$  (M+H)<sup>+</sup>

### Ejemplo 13A

5 6-Cloro-3-(2,3,6-trifluorobencil)imidazo[1,5-a]piridin-1-carbonitrilo



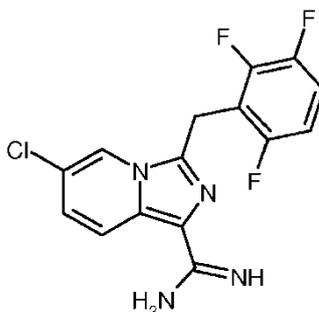
10 Se agitaron 10,00 g (23,664 mmoles) del Ejemplo 12A y 2,331 g (26,031 mmoles) de cianuro de cobre (I) en DMSO durante 5 h a 150 °C. La preparación se filtró a través de Celite, se lavó posteriormente con éster etílico de ácido acético y el filtrado se extrajo a continuación cuatro veces con una mezcla 3:1 de disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y agua amoniacal conc. (33 %). Después se lavó con disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se separaron las fases y se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se secó durante la noche a alto vacío. Se obtuvieron 7,30 g del compuesto del título (95 % d. t.).

CL-EM (Método 3):  $R_t = 1,09$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 322$  (M+H)<sup>+</sup>

15 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 4,56 (s, 2H), 7,18-7,24 (m, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,48-7,57 (m, 1H), 7,87 (d, 1H), 9,00 (s, 1H).

### Ejemplo 14A

6-Cloro-3-(2,3,6-trifluorobencil)imidazo[1,5-a]piridin-1-carboximidamida



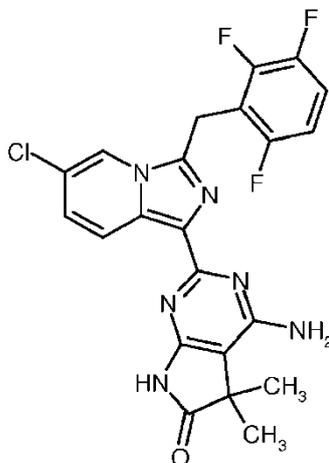
20 Se hicieron reaccionar 3,98 g (12,372 mmoles) del Ejemplo 13A en analogía a las instrucciones en el documento WO 2010/065275, Ejemplo 58, etapa H, página 49. Se obtuvieron 3,54 g del compuesto del título (84 % d. t.).

CL-EM (Método 1):  $R_t = 0,66$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 339$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 4,61 (s, 2H), 7,18-7,24 (m, 1H), 7,47-7,57 (m, 2H), 8,08 (d, 1H), 8,79 (d a, 3H), 9,03 (s, 1H).

**Ejemplo 15A**

4-Amino-2-[6-cloro-3-(2,3,6-trifluorobencil)imidazo[1,5-a]piridin-1-il]-5,5-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona

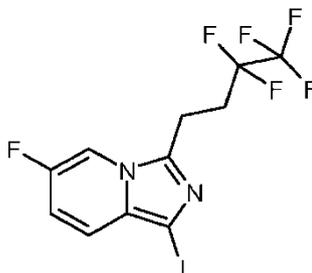


- 5 El compuesto se describe en el documento WO 2010/065275, Ejemplo 59, página 52. Se obtuvieron 607 mg del compuesto del título a partir de 500 mg del Ejemplo 14A (86 % d. t.).

CL-EM (Método 2):  $R_t = 1,95$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 473$  (M+H)<sup>+</sup>

**Ejemplo 16A**

6-Fluoro-1-yodo-3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)imidazo[1,5-a]piridina



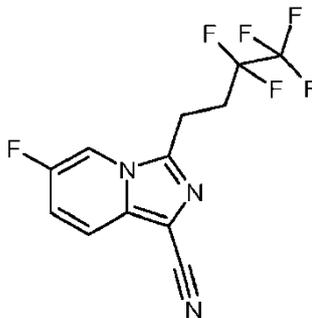
10

El compuesto del título se preparó en analogía a las instrucciones en el Ejemplo 12A.

CL-EM (Método 3):  $R_t = 1,24$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 409$  (M+H)<sup>+</sup>

**Ejemplo 17A**

6-Fluoro-3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)imidazo[1,5-a]piridin-1-carbonitrilo



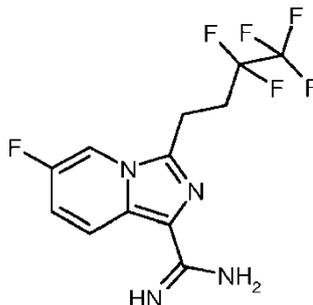
15

Se hicieron reaccionar 10,00 g (24,505 mmoles) del Ejemplo 16A en analogía a las instrucciones en el Ejemplo 13A. Se obtuvieron 6,98 g del compuesto del título (92 % d. t.).

CL-EM (Método 3):  $R_t = 1,07$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 308$  (M+H)<sup>+</sup>

**Ejemplo 18A**

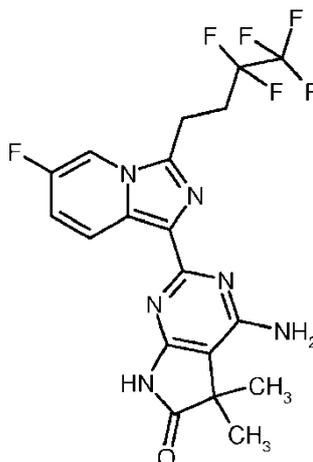
6-Fluoro-3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)imidazo[1,5-a]piridin-1-carboximidamida



- 5 Se hicieron reaccionar 3,810 g (12,402 mmoles) del Ejemplo 17A en analogía a las instrucciones en el Ejemplo 14A. Se obtuvieron 2,95 g del compuesto del título (73 % d. t.).

CL-EM (Método 1):  $R_t = 0,64$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 325$  (M+H)<sup>+</sup><sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 2,83-2,97 (m, 2H), 2H probablemente bajo la señal del agua, 7,53-7,58 (m, 1H), 8,16 (dd, 1H), 8,85 (s a, 3H), 8,92 (dd, 1H).**Ejemplo 19A**

- 10 4-Amino-2-[6-fluoro-3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)imidazo[1,5-a]piridin-1-il]-5,5-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona

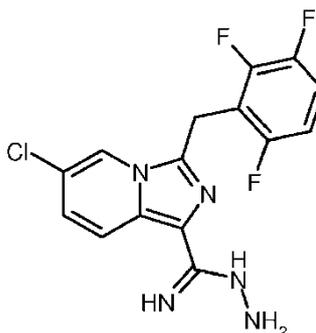


El compuesto se describe en el documento WO 2010/065275, Ejemplo 109, página 64. Se preparó en analogía a las instrucciones en el Ejemplo 15A.

- 15 CL-EM (Método 2):  $R_t = 1,92$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 459$  (M+H)<sup>+</sup>

**Ejemplo 20A**

6-Cloro-3-(2,3,6-trifluorobencil)imidazo[1,5-a]piridin-1-carboximidohidrazida



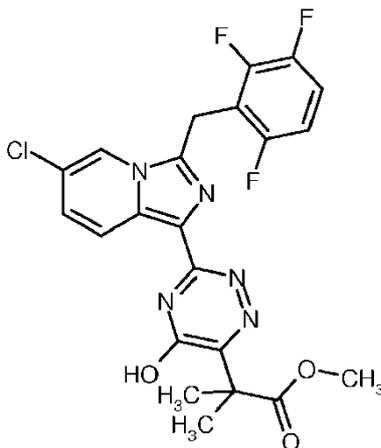
Se disolvieron 1,700 g (5,019 mmoles) del compuesto del Ejemplo 14A en 35 ml de etanol y se mezcló a 0 °C con 2,031 g (20,075 mmoles) de trietilamina así como 0,314 g (5,019 mmoles) de hidrato de hidrazina (disolución al 80 % en agua). La mezcla se agitó durante la noche a TA y a continuación se concentró en el evaporador rotatorio. Se obtuvo un compuesto bruto (2,08 g, 86 % d. t., 73 % de pureza), que se hizo reaccionar adicionalmente de forma directa.

5

CL-EM (Método 3):  $R_t = 0,65$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 354$  (M+H)<sup>+</sup>

### Ejemplo 21A

2-{3-[6-Cloro-3-(2,3,6-trifluorobencil)imidazo[1,5-a]piridin-1-il]-5-hidroxi-1,2,4-triazin-6-il}-2-metilpropanoato de metilo



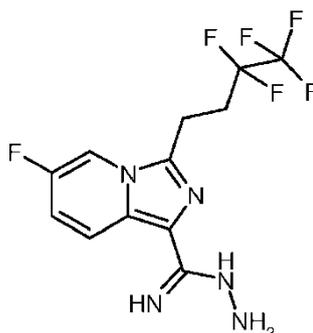
10 Se calentaron 1,222 g (6,492 mmoles) de 2,2-dimetil-3-oxobutandioato de dimetilo (descrito en J. Am. Chem. Soc. 124(14), 3680-3691; 2002) en 30 ml de etanol a reflujo. Después se disolvió la sustancia bruta del Ejemplo 20A (aproximadamente 4,328 mmoles) de 20 ml de etanol y se añadió gota a gota. La mezcla se calentó durante la noche a reflujo. Después de enfriar se aspiró un sólido, se lavó con etanol y se concentró el filtrado. El residuo se mezcló durante 30 min con agitación con dietil éter y se filtró de un precipitado que se forma y se lavó posteriormente con dietil éter. Este sólido se secó durante la noche a alto vacío. De este modo pudieron obtenerse 1,67 g del compuesto del título (55 % d. t., 71 % de pureza).

15

CL-EM (Método 1):  $R_t = 1,07$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 492$  (M+H)<sup>+</sup>

### Ejemplo 22A

6-Fluoro-3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)imidazo[1,5-a]piridin-1-carboximidohidrazida



20

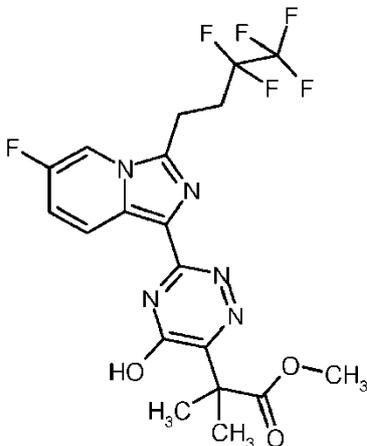
Se disolvieron 1,400 g (4,318 mmoles) del compuesto del Ejemplo 18A en 30 ml de etanol y se mezclaron a 0 °C con 1,748 g (17,272 mmoles) de trietilamina así como 0,270 g (4,318 mmoles) de hidrato de hidrazina (disolución al 80 % en agua). La mezcla se agitó durante la noche a TA y a continuación se concentró en el evaporador rotatorio. Se obtuvo un compuesto bruto (1,70 g, 86 % d. t., 74 % de pureza), que se hizo reaccionar adicionalmente de forma directa.

25

CL-EM (Método 3):  $R_t = 0,65$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 340$  (M+H)<sup>+</sup>

**Ejemplo 23A**

2-{3-[6-Fluoro-3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)imidazo[1,5-a]piridin-1-il]-5-hidroxi-1,2,4-triazin-6-il}-2-metilpropanoato de metilo

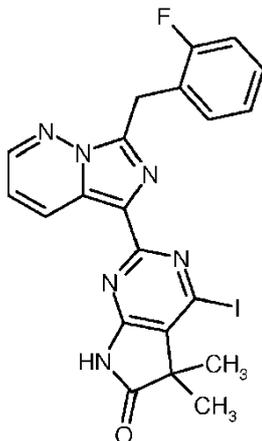


- 5 Se calentaron 1,047 g (5,562 mmoles) de 2,2-dimetil-3-oxobutandioato de dimetilo (descrito en J. Am. Chem. Soc. 124(14), 3680-3691; 2002) en 20 ml de etanol a reflujo. Después se suspendió la sustancia bruta del Ejemplo 22A (aproximadamente 3,708 mmoles) en 20 ml de etanol y se añadió gota a gota. La mezcla se calentó durante la noche a reflujo y después de enfriar se concentró. El residuo se mezcló durante 30 min con agitación con dietil éter, se filtró de un precipitado que se forma y se lavó posteriormente con dietil éter. Este sólido se secó durante la noche a alto vacío. Se obtuvieron 1,49 g del compuesto del título (54 % d. t., 64 % de pureza).

CL-EM (Método 3):  $R_t = 1,10$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 478$  (M+H)<sup>+</sup>

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

2-[7-(2-Fluorobencil)imidazo[1,5-b]piridazin-5-il]-4-yodo-5,5-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona



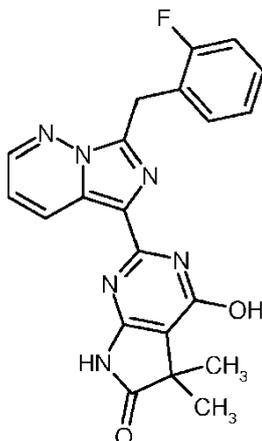
- 15 Se dispusieron 215 mg (0,535 mmoles) del Ejemplo 9A en nitrito de isopentilo (1,548 ml) y diyodometano (4,045 ml) y se calentó durante 3 horas hasta 85 °C. Después de enfriar se concentró la mezcla de reacción y el residuo se purificó por medio de HPLC preparativa (acetonitrilo:agua (+0,05 % de ácido fórmico) - gradiente). Se obtuvieron 79 mg (28 % d. t.) del compuesto objetivo, así como 20 mg del Ejemplo 2.

20 CL-EM (Método 1):  $R_t = 1,11$  min; EM (EIpos):  $m/z = 515$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1,40 (s, 6H), 4,52 (s, 2H), 6,95 (dd, 1H), 7,12-7,33 (m, 5H), 8,51 (dd, 1H), 8,72 (dd, 1H), 11,64 (s a, 1H).

**Ejemplo 2**

2-[7-(2-Fluorobencil)imidazo[1,5-b]piridazin-5-il]-4-hidroxi-5,5-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-ona



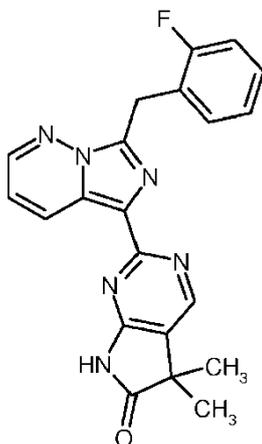
5 Se dispusieron 215 mg (0,535 mmoles) del Ejemplo 9A en nitrito de isopentilo (1,548 ml) y diyodometano (4,045 ml) y se calentó durante 3 horas hasta 85 °C. Después de enfriar se concentró la mezcla de reacción y el residuo se purificó por medio de HPLC preparativa (acetonitrilo:agua (+0,05 % de ácido fórmico) - gradiente). Se obtuvieron 20 mg (9 % d. t.) del compuesto objetivo, así como 79 mg del Ejemplo 1.

CL-EM (Método 1):  $R_t = 0,90$  min; EM (Elpos):  $m/z = 405$   $[M+H]^+$ .

10  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 1,31 (s, 6H), 4,55 (s, 2H), 7,12 (t, 1H), 7,18-7,23 (m, 2H), 7,30-7,36 (m, 2H), 8,58 (dd, 1H), 8,63 (d, 1H), 10,95 (s a, 1H), 11,52 (s a, 1H).

**Ejemplo 3**

2-[7-(2-Fluorobencil)imidazo[1,5-b]piridazin-5-il]-5,5-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-ona



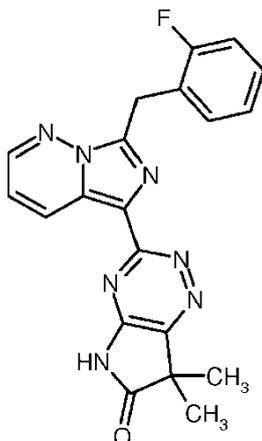
15 Se mezclaron 75 mg (0,146 mmoles) del Ejemplo 1 en dimetilformamida (10 ml) con 32 mg de paladio sobre carbón activo (al 10 %) y se hidrogenó durante 4 horas a presión normal de hidrógeno y 20 °C. Después de filtrar a través de Celite se purificó por medio de HPLC preparativa (acetonitrilo:agua (+0,05 % de ácido fórmico) - gradiente). Se obtuvieron 30 mg del compuesto objetivo (53 % d. t.).

CL-EM (Método 1):  $R_t = 0,86$  min; EM (Elpos):  $m/z = 389$   $[M+H]^+$ .

20  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 1,35 (s, 6H), 4,51 (s, 2H), 7,04 (dd, 1H), 7,12-7,23 (m, 2H), 7,28-7,35 (m, 2H), 8,46 (dd, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,88 (dd, 1H), 11,45 (s a, 1H).

**Ejemplo 4**

3-[7-(2-Fluorobencil)imidazo[1,5-b]piridazin-5-il]-7,7-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazin-6-ona



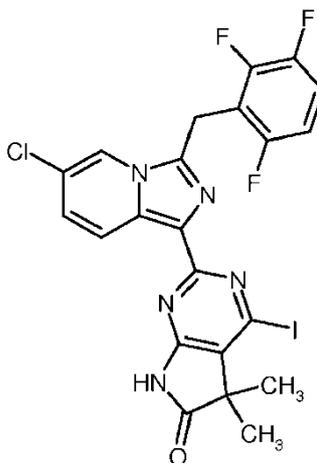
5 Se mezcló 1,00 g (0,733 mmoles) del compuesto del Ejemplo 12A con 4,991 ml de cloruro de fosforilo y se agitó durante la noche a TA. La mezcla de reacción se añadió en 48 ml de acetonitrilo y se añadió gota a gota con enfriamiento con hielo a 30,29 ml de disolución amoniacal acuosa concentrada (al 33 %). Se agitó durante 3 días a temperatura ambiente. A continuación se concentró hasta sequedad. El residuo se mezcló con etanol, se succionó y se lavó posteriormente con etanol. El filtrado se concentró a continuación hasta sequedad. El residuo se recogió en agua y éster etílico de ácido acético y se separaron las fases. La fase orgánica se lavó cuatro veces con agua y a  
10 continuación una vez con disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y después se concentró. Siguió una purificación por medio de HPLC preparativa (acetonitrilo:agua (+0,05 % de ácido fórmico) - gradiente). Se obtuvieron 153 mg del compuesto objetivo (51 % d. t.).

CL-EM (Método 3):  $R_t = 0,90$  min; EM (Elpos):  $m/z = 390$   $[M+H]^+$ .

15  $^1H$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 1,43 (s, 6H), 4,54 (s, 2H), 7,09-7,23 (m, 3H), 7,26-7,35 (m, 2H), 8,52 (dd, 1H), 8,78 (dd, 1H), 12,04 (s a, 1H).

**Ejemplo 5**

2-[6-Cloro-3-(2,3,6-trifluorobencil)imidazo[1,5-a]piridin-1-il]-4-yodo-5,5-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona



20 Se dispusieron 556 mg (1,176 mmoles) del Ejemplo 15A en 1,2-dimetoxietano (14 ml) y se mezcló a temperatura ambiente con 305 mg (1,176 mmoles) de yoduro de cesio, 149 mg (0,588 mmoles) de yodo y 67 mg (0,353 mmoles) de yoduro de cobre (I). A continuación se añadió iso-pentilnitrito (0,933 ml) y se calentó durante la noche hasta 60 °C. Al día siguiente se añadieron de nuevo 305 mg (1,176 mmoles) de yoduro de cesio, 149 mg (0,588 mmoles) de yodo y 67 mg (0,353 mmoles) de yoduro de cobre (I), así como iso-pentilnitrito (0,933 ml) y se calentó durante 3  
25 días hasta 60 °C. Después de enfriar se reunió con una preparación más pequeña (a partir de 50 mg del Ejemplo 15A). Se extrajo con éster etílico de ácido acético y tiosulfato de sodio acuoso saturado y se separaron las fases. La fase orgánica se extrajo dos veces más con tiosulfato de sodio acuoso saturado. A continuación se lavó la fase orgánica con disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, se concentró y

se purificó el residuo por medio de HPLC preparativa (acetonitrilo:agua (+0,05 % de ácido fórmico) - gradiente). Se obtuvieron 236 mg del compuesto del título (31 % d. t.).

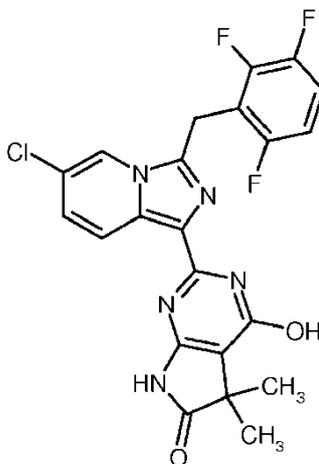
CL-EM (Método 1): Rt = 1,28 min; EM (ESIpos): m/z = 584 (M+H)<sup>+</sup>

5 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 1,37 (s, 6H), 4,57 (s, 2H), 7,19-7,25 (m, 1H), 7,30 (dd, 1H), 7,48-7,56 (m, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,87 (s, 1H), 11,58 (s, 1H).

Junto al compuesto del título se obtuvieron además 27 mg (5 % d. t., 90 % de pureza) de 2-[6-cloro-3-(2,3,6-trifluorobencil)imidazo[1,5-a]piridin-1-il]-4-hidroxi-5,5-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona (Ejemplo 6).

### Ejemplo 6

10 2-[6-Cloro-3-(2,3,6-trifluorobencil)imidazo[1,5-a]piridin-1-il]-4-hidroxi-5,5-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona



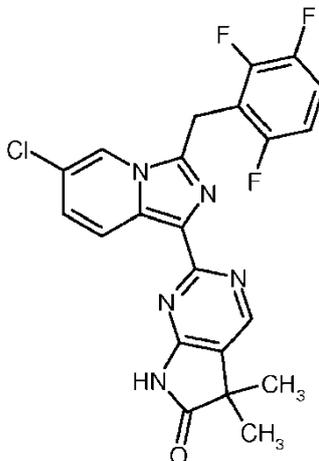
Generado como componente secundario en el Ejemplo 5. Rendimiento: 27 mg (5 % d. t., 90 % de pureza)

CL-EM (Método 1): Rt = 0,97 min; EM (ESIpos): m/z = 474 (M+H)<sup>+</sup>

15 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 1,28 (s, 6H), 4,59 (s, 2H), 7,18-7,20 (m, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,48-7,55 (m, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,95 (s, 1H), 10,93 (s, 1H), 11,04 (s, 1H).

### Ejemplo 7

2-[6-Cloro-3-(2,3,6-trifluorobencil)imidazo[1,5-a]piridin-1-il]-5,5-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona



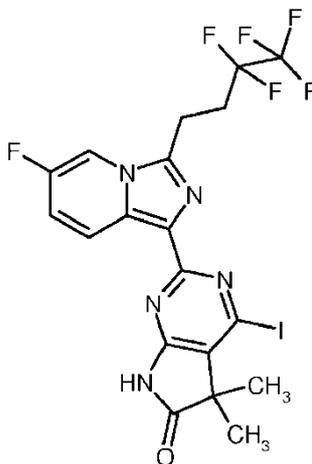
20 Se añadieron 100 mg (0,171 mmoles) del Ejemplo 5 en DMF (9 ml) disueltos hasta 41,1 mg de paladio sobre carbón (al 10 %) en DMF (1 ml) y se hidrogenó durante la noche a presión normal de hidrógeno. A continuación se filtró a través de Celite, se lavó con DMF y se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó por medio de HPLC preparativa (acetonitrilo:agua (+0,05 % de ácido fórmico) - gradiente). Se obtuvieron 27 mg del compuesto del título (34 % d. t., 96 % de pureza).

CL-EM (Método 2):  $R_t = 2,17$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 458$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1,33 (s, 6H), 4,56 (s, 2H), 7,17-7,25 (m, 2H), 7,48-7,56 (m, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,51 (dd, 1H), 8,83 (s, 1H), 11,38 (s, 1H).

### Ejemplo 8

- 5 2-[6-Fluoro-3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)imidazo[1,5-a]piridin-1-il]-4-yodo-5,5-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona



- 10 Se hicieron reaccionar 585 mg (1,276 mmoles) del Ejemplo 19A de manera análoga a las instrucciones en el Ejemplo 5. Después de purificar por medio de HPLC preparativa (acetonitrilo:agua (+0,05 % de ácido fórmico) - gradiente) se obtuvieron 209 mg del compuesto del título (28 % d. t.).

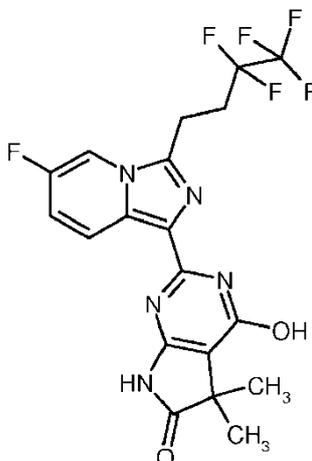
CL-EM (Método 1):  $R_t = 1,22$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 570$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1,40 (s, 6H), 2,80-2,96 (m, 2H), 2H probablemente bajo la señal del agua, 7,34(t, 1H), 8,46 (dd, 1H), 8,73 (d, 1H), 11,62 (s, 1H).

- 15 Junto al compuesto del título se obtuvieron además 89 mg (15 % d. t., 87 % de pureza) de 2-[6-fluoro-3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)imidazo[1,5-a]piridin-1-il]-4-hidroxi-5,5-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona (Ejemplo 9).

### Ejemplo 9

2-[6-Fluoro-3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)imidazo[1,5-a]piridin-1-il]-4-hidroxi-5,5-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona



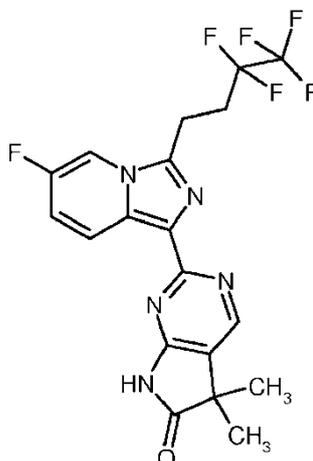
- 20 Generado como componente secundario en el Ejemplo 8. Rendimiento: 89 mg (15 % d. t., 87 % de pureza)

CL-EM (Método 1):  $R_t = 0,96$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 460$  (M+H)<sup>+</sup>

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 1,31 (s, 6H), 2,88-3,07 (m, 2H), 2H probablemente bajo la señal del agua, 7,45(t, 1H), 8,32 (dd, 1H), 8,81 (d, 1H), 10,91 (s, 1H), 11,56 (s, 1H).

### Ejemplo 10

5 2-[6-Fluoro-3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)imidazo[1,5-a]piridin-1-il]-5,5-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona



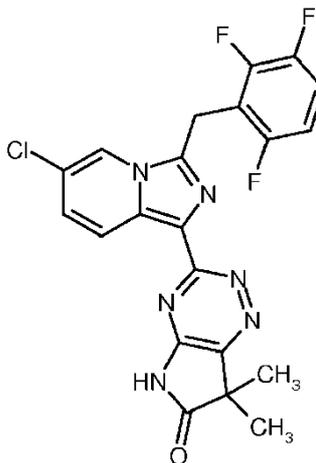
Se hidrogenaron 100 mg (0,176 mmoles) del Ejemplo 8 en analogía a las instrucciones en el Ejemplo 7. Se obtuvieron 24 mg del compuesto del título (30 % d. t.).

CL-EM (Método 3):  $R_t = 0,95$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 444$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

10  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 1,36 (s, 6H), 2,84-2,95 (m, 2H), 2H probablemente bajo la señal del agua, 7,20-7,25 (m, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,55 (dd, 1H), 8,68 (dd, 1H), 11,43 (s, 1H).

### Ejemplo 11

3-[6-Cloro-3-(2,3,6-trifluorobencil)imidazo[1,5-a]piridin-1-il]-7,7-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazin-6-ona



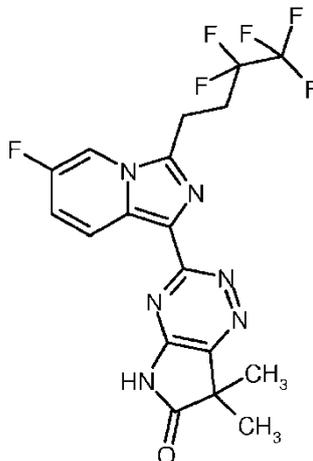
15 Se mezclaron 1,665 g (aproximadamente 2,407 mmoles, 71 % de pureza) del compuesto del Ejemplo 21A con 16 ml de cloruro de fosforilo y se agitó durante la noche a TA. La mezcla de reacción se disolvió en 160 ml de acetonitrilo y se añadió con agitación con enfriamiento con hielo en 100 ml de disolución amoniacal acuosa concentrada (al 33 %). Se agitó durante 3 días a TA. A continuación se concentró la mezcla de reacción. El residuo se recogió en agua y etanol y se agitó durante 1 h a TA. El precipitado generado se succionó y se lavó posteriormente con agua y un poco de etanol. Se obtuvieron después de secar a alto vacío 899 mg del compuesto del título (63 % d. t., 78 % de pureza).  
20 700 mg de este producto se purificaron por medio de HPLC preparativa (acetonitrilo:agua (+0,05 % de ácido fórmico) - gradiente). Se obtuvieron 212 mg del compuesto del título (19 % d. t.).

CL-EM (Método 3):  $R_t = 1,03$  min; EM (EIpos):  $m/z = 459$  [ $M+H$ ]<sup>+</sup>.

25  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 1,40 (s, 6H), 4,58 (s, 2H), 7,20-7,29 (m, 2H), 7,48-7,56 (m, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,88 (s, 1H), 11,96 (s a, 1H).

**Ejemplo 12**

3-[6-Fluoro-3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)imidazo[1,5-a]piridin-1-il]-7,7-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrolol[2,3-e][1,2,4]triazin-6-ona



- 5 Se mezclaron 1,490 g (aproximadamente 2,026 mmoles, 65 % de pureza) del compuesto del Ejemplo 23A con 13 ml de cloruro de fosforilo y se agitó durante la noche a TA. La mezcla de reacción se disolvió en 130 ml de acetonitrilo y se añadió con agitación con enfriamiento con hielo en 85 ml de disolución amoniacal acuosa concentrada (al 33 %). Se agitó durante 3 días a TA. A continuación se concentró la mezcla de reacción. El residuo se recogió en agua y etanol y se agitó durante 1 h a TA. El precipitado generado se succionó y se lavó posteriormente con agua y un poco de etanol. Se obtuvieron después de secar a alto vacío 839 mg del compuesto del título (62 % d. t., 67 % de pureza).  
 10 Se purificaron 200 mg de este producto por medio de HPLC preparativa (acetonitrilo:agua (+0,05 % de ácido fórmico) - gradiente). Se obtuvieron 71 mg del compuesto del título (7 % d. t.).

CL-EM (Método 1): Rt = 0,95 min; EM (Elpos): m/z = 445 [M+H]<sup>+</sup>.

- 15 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 1,43 (s, 6H), 2,83-2,96 (m, 2H), 2H probablemente bajo la señal del agua, 7,29-7,34 (m, 1H), 8,51 (dd, 1H), 8,74 (dd, 1H), 12,01 (s a, 1H).

**B. Evaluación de la eficacia farmacológica**

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

**B-1. Efecto relajante vascular *in vitro***

- 20 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 Statham UC2, se amplifica y se digitaliza a través de  
 25 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  
 30 para reducir el nivel del valor de control en un 50 % (valor Cl<sub>50</sub>). El volumen de aplicación estándar asciende a 5 µl, el porcentaje de DMSO en la disolución de baño corresponde al 0,1 %.

Valores de Cl<sub>50</sub> representativos de los compuestos de acuerdo con la invención se reproducen en la siguiente tabla (Tabla 1):

Tabla 1:

N.º de Ejemplo	Cl <sub>50</sub> [nM]
3	72
4	42
11	30
12	276

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).

- 5 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 [ $\mu$ M]
1	0,1
3	0,03
4	0,03
7	0,01
11	0,03
12	1,0

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

- 10 Para la medición de la tensión arterial descrita a continuación en ratas despiertas se usa 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.

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

Material animal

- 20 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.

- 25 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 usados 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 usarse repetidamente tras la cicatrización de la herida y la encarnación del implante.

- 30 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.

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

Sustancias y soluciones

- 40 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 usa 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).

- 5 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.

10

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

Tensión arterial sistólica (SBP)

Tensión arterial diastólica (DBP)

- 15 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).

20

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

25 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 preajutable 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.

30

#### Bibliografía

35 Klaus Witte, Kai Hu, Johanna Swiatek, Claudia Müssig, Georg Ertl y Björn Lemmer: Experimental heart failure in rats: effects on cardiovascular circadian rhythms and on myocardial  $\beta$ -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.

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

Los parámetros farmacocinéticos de los compuestos de acuerdo con la invención de fórmula (I) se determinaron en ratas Wistar macho. El volumen de administración ascendió a 5 ml/kg. La administración intravenosa tiene lugar por medio de una formulación de plasma/DMSO específica de especie (99/1). A las ratas se les colocó, para la extracción de sangre simplificada antes de la administración de la sustancia, un catéter de silicona en la vena yugular derecha (*Vena jugularis externa*). La operación tiene lugar un día antes del ensayo bajo anestesia con isoflurano y con la administración de un analgésico (atropina/rimadil (3/1) 0,1 ml s.c.). La administración de la sustancia se lleva a cabo mediante bolo i.v. La extracción de sangre tiene lugar en las ratas después de 0,033, 0,083, 0,17, 0,5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 24 y 27 horas La sangre se lleva durante la extracción a tubos heparinizados. De este modo entonces se obtiene por medio de centrifugación el plasma sanguíneo y se almacena a -20 °C dado el caso hasta el procesamiento adicional.

45

50

A las muestras de los compuestos de acuerdo con la invención de fórmula (I), muestras de calibración y cualificadores se le añade un patrón interno (ZK 228859) y le sigue una precipitación de proteína por medio de acetonitrilo en exceso. Después de la adición de un tampón de acetato de amonio (0,01 M, pH 6,8) y posterior agitación con vórtex, se centrifuga a 1000 g y el residuo se mide por medio de CL-EM/EM (API 4000, AB Sciex). La separación cromatográfica se llevó a cabo en un 1100-HPLC de Agilent. El volumen de inyección asciende a 20  $\mu$ l. Como columna de separación se usa una Gemini 5 $\mu$  C18 110A 50x3mm de la empresa Phenomenex a temperatura de 40 °C. Se realiza un gradiente de eluyente binario a 500  $\mu$ l/min (A: tampón de acetato de amonio 0,01 M pH 6,8, B: ácido fórmico al 0,1 % en acetonitrilo): 0 min (90 % de A), 1 min (90 % de A), 3 min (10 % de A), 4 min (10 % de A), 4,50 min (90 % de A), 6 min (90 % de A). La temperatura de la fuente de iones Turbo V asciende a 400 °C. Se usan los siguientes parámetros de aparato de EM: Curtain Gas 15 unidades, voltaje de pulverización de iones 4,8 kV, Gas 1 50 unidades, Gas 2 40 unidades, CAD Gas 8 unidades. La cuantificación de las sustancias tiene lugar por medio de las áreas o alturas de pico procedentes de cromatogramas de iones de experimentos de MRM específicos.

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

Dado que la cuantificación de las sustancias se lleva a cabo en plasma, se debe determinar la distribución de sangre/plasma de la sustancia, a fin de poder adecuar los parámetros farmacocinéticos de manera correspondiente. Para ello, se incubaba una cantidad definida de sustancia en sangre completa heparinizada de las correspondientes especies durante 20 min en el mezclador de rodillos a tambor. Después de la centrifugación a 1000 g, se mide la concentración en plasma (véase arriba) y formación del cociente del valor  $C_{s\grave{a}ngre}/C_{plasma}$ .

Después de administración intravenosa de 0,3 mg/kg de compuestos de acuerdo con la invención representativos en ratas se obtuvieron los valores expuestos en la Tabla 3:

Tabla 3:

Ejemplo	11	12
CL <sub>sangre</sub> [l/h/kg]	0,03	0,16
Tiempo de vida media terminal [h]	7,2	5,2
Tiempo de residencia medio [h]	9,4	4,6

#### 25 B-5. Ensayo de metabolismo

Para la determinación del perfil de metabolismo de los compuestos de acuerdo con la invención se incuban estos con citocromo humano recombinante P450 (CYP) enzimas, microsomas de hígado o con hepatocitos frescos primarios de distinta especie animal (por ejemplo rata, perro) como también de origen humano, para obtener y comparar la información sobre un metabolismo de fase I y de fase II hepático lo más completo posible así como sobre las enzimas que participan en el metabolismo.

Los compuestos de acuerdo con la invención se incubaron con una concentración de aproximadamente 0,1-10  $\mu$ M. Para ello se prepararon soluciones madre de los compuestos de acuerdo con la invención con una concentración de 0,01-1 mM en acetonitrilo, y entonces se pipetearon con una dilución 1:100 en la preparación de incubación. Los microsomas de hígado y las enzimas recombinantes se incubaron a 37 °C en tampón fosfato de potasio 50 mM pH 7,4 con y sin sistema generador de NADPH, que se componía de NADP<sup>+</sup> 1 mM, glucosa-6-fosfato 10 mM y 1 unidad de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. Hepatocitos primarios se incubaron así mismo a 37 °C en suspensión en medio Williams E. Después de un tiempo de incubación de 0 – 4 h se detuvieron las preparaciones de incubación (concentración final de aproximadamente el 30 %) y se separó por centrifugación la proteína a aproximadamente 15000 x g. Las muestras así detenidas se analizaron o bien directamente o se almacenaron hasta el análisis a -20 °C.

El análisis tiene lugar por medio de cromatografía líquida de alta resolución con detección ultravioleta y de espectrometría de masas (HPLC-UV-EM/EM). Para ello se someten a cromatografía los sobrenadantes de las muestras de incubación con columnas de fase inversa C18 adecuadas y mezclas de eluyentes variables de acetonitrilo y disolución acuosa de formiato de amonio 10 mM o 0,05 % de ácido fórmico. El cromatograma UV en conexión con los datos de espectrometría de masas sirve para la identificación, la determinación de la estructura y la valoración cuantitativa de los metabolitos, y la disminución metabólica cuantitativa del compuesto de acuerdo con la invención en las preparaciones de incubación.

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

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

**Comprimido:**

5 **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.

10 **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.

15 **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.

20 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.

25 **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:**

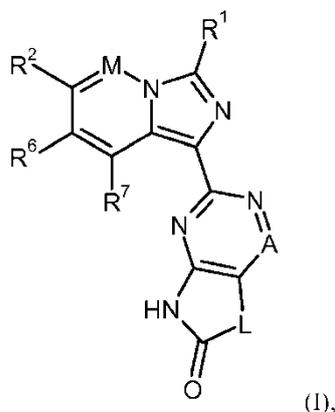
30 El compuesto de acuerdo con la invención se suspende en la mezcla de polietilenglicol y polisorbato con agitación. El procedimiento de agitación se continúa hasta la disolución completa del compuesto de acuerdo con la invención.

**Disolución i.v.:**

35 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)



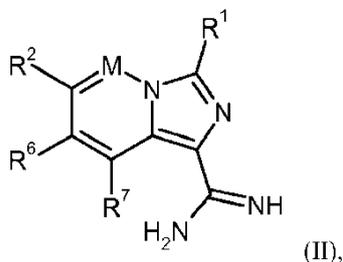
en la que

- 5 A representa nitrógeno o CR<sup>3</sup>,  
 en donde  
 R<sup>3</sup> representa hidrógeno,  
 L representa un grupo #-CR<sup>4A</sup>R<sup>4B</sup>-(CR<sup>5A</sup>R<sup>5B</sup>)<sub>p</sub>-##,  
 en donde
- 10 # representa el sitio de unión al grupo carbonilo,  
 ## representa el sitio de unión al anillo de pirimidina o de triazina,  
 p representa un número 0,  
 R<sup>4A</sup> representa hidrógeno, flúor, metilo o hidroxilo,  
 R<sup>4B</sup> representa hidrógeno, flúor, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo o metilo,
- 15 M representa CH o N,  
 R<sup>1</sup> representa 4,4,4-trifluorobut-1-ilo, 3,3,4,4-tetrafluorobut-1-ilo, 3,3,4,4,4-pentafluorobut-1-ilo o bencilo,  
 estando sustituido bencilo con 1 a 3 sustituyentes flúor,  
 R<sup>2</sup> presenta flúor o cloro, cuando M representa CH,  
 o
- 20 R<sup>2</sup> representa hidrógeno, cuando M representa N,  
 R<sup>6</sup> representa hidrógeno,  
 R<sup>7</sup> representa hidrógeno,

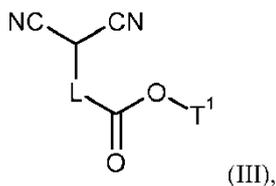
así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

25 2. Procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I), tal como se define en la reivindicación 1, **caracterizado porque**

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



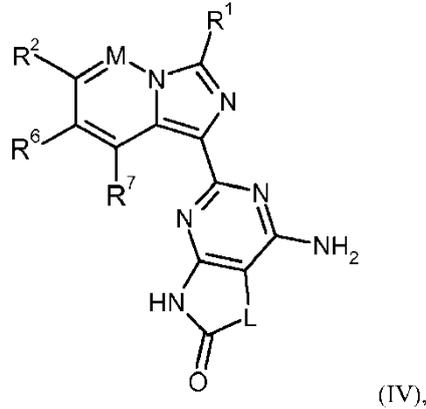
en la que M, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> tienen en cada caso los significados indicados en la reivindicación 1, en un disolvente inerte en presencia de una base adecuada con un compuesto de fórmula (III)



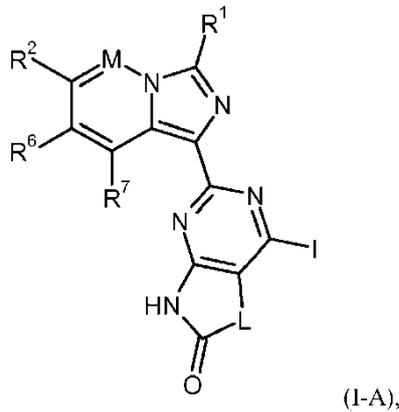
30

en la que L tiene el significado indicado en la reivindicación 1 y T<sup>1</sup> representa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

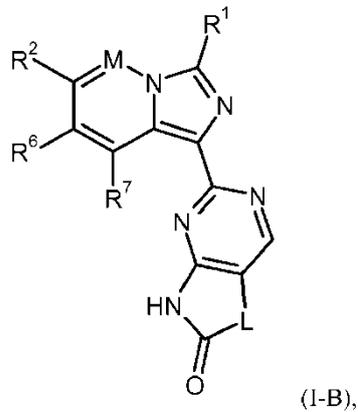
para dar un compuesto de fórmula (IV)



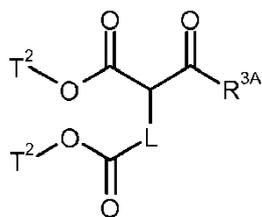
- 5 en la que M, L, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> tienen en cada caso los significados indicados en la reivindicación 1, este se convierte a continuación en un disolvente inerte con iso-pentilnitrito y un equivalente de halógeno en un compuesto de fórmula (I-A)



- 10 en la que M, L, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> tienen en cada caso los significados indicados en la reivindicación 1, o [B] se hace reaccionar un compuesto de fórmula (I-A) en un disolvente inerte en presencia de un catalizador de metal de transición adecuado para dar un compuesto de fórmula (I-B)



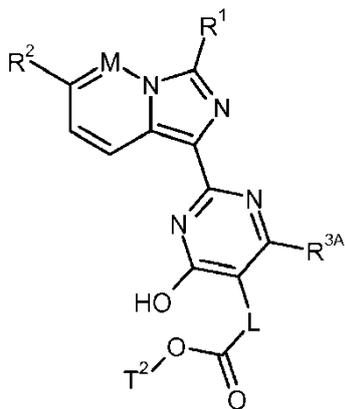
- 15 en la que M, L, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> tienen en cada caso los significados indicados en la reivindicación 1, o [C] se hace reaccionar un compuesto de fórmula (II) en un disolvente inerte en presencia de una base adecuada con un compuesto de fórmula (V)



(V),

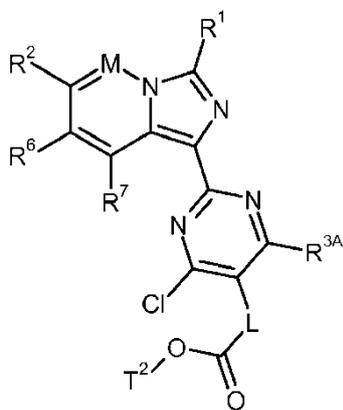
en la que L tiene el significado indicado en la reivindicación 1, R<sup>3A</sup> representa hidrógeno, halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o hidroxilo y T<sup>2</sup> representa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

5 para dar un compuesto de fórmula (VI)



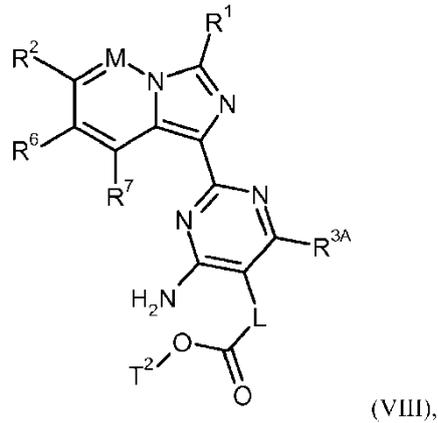
(VI),

en la que M, L, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3A</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y T<sup>2</sup> tienen en cada caso los significados indicados anteriormente, este se convierte a continuación con cloruro de fosforilo en un compuesto de fórmula (VII)

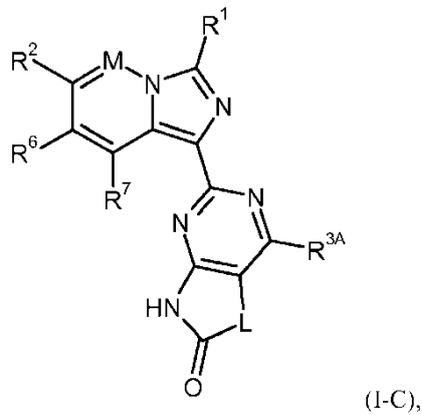


(VII),

10 en la que M, L, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3A</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y T<sup>2</sup> tienen en cada caso los significados indicados anteriormente, este se convierte a continuación en un disolvente inerte en un compuesto de azida correspondiente y este se reduce directamente para dar un compuesto de fórmula (VIII)



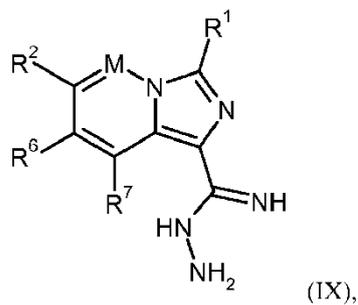
en la que M, L, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3A</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y T<sup>2</sup> tienen en cada caso los significados indicados anteriormente, y este se hace reaccionar entonces en un disolvente inerte en presencia de una base adecuada para dar un compuesto de fórmula (I-C)



5

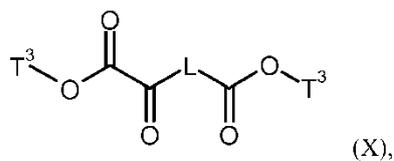
en la que M, L, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3A</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> tienen en cada caso los significados indicados anteriormente,

[D] se hace reaccionar un compuesto de fórmula (II) en un disolvente inerte en presencia de una base adecuada con hidrato de hidrazina para dar un compuesto de fórmula (IX)



10

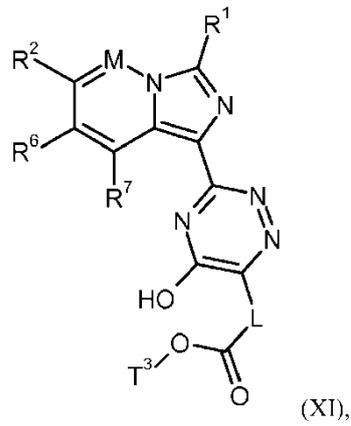
en la que M, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> tienen en cada caso los significados indicados en la reivindicación 1, este se hace reaccionar entonces en un disolvente inerte con un compuesto de fórmula (X)



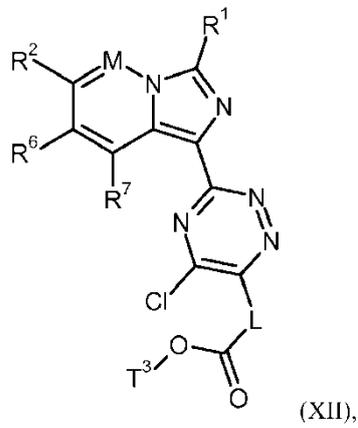
15

en la que L tiene el significado indicado en la reivindicación 1 y T<sup>3</sup> representa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

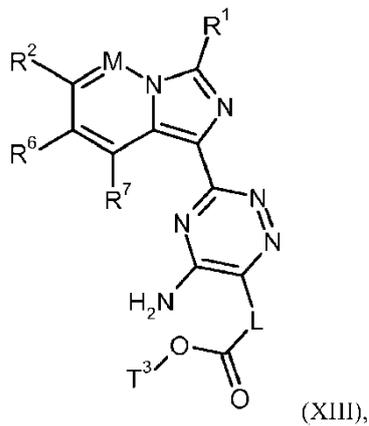
para dar un compuesto de fórmula (XI)



en la que M, L, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y T<sup>3</sup> tienen en cada caso los significados indicados en la reivindicación 1, este se convierte a continuación en un compuesto de fórmula (XII)

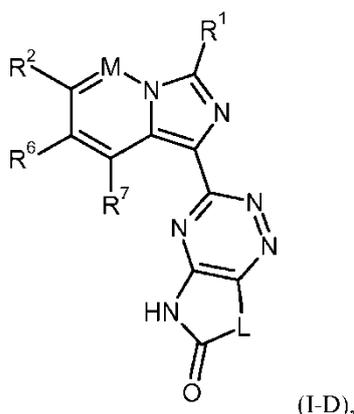


- 5 en la que M, L, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y T<sup>3</sup> tienen en cada caso los significados indicados en la reivindicación 1, y este se hace reaccionar directamente con amoníaco para dar un compuesto de fórmula (XIII)



en la que M, L, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y T<sup>3</sup> tienen en cada caso los significados indicados en la reivindicación 1, y por último se cicla en un disolvente inerte dado el caso en presencia de una base adecuada para dar un compuesto de fórmula (I-D)

10



en la que M, L, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> tienen en cada caso los significados indicados en la reivindicación 1, dado el caso se convierten los compuestos resultantes de fórmula (I-A), (I-B), (I-C) y (I-D) con los correspondientes (i) disolventes y/o (ii) ácidos o bases en sus solvatos, sales y/o solvatos de las sales.

- 5 3. Compuesto de fórmula (I), tal como se define en la reivindicación 1, para su uso en un procedimiento para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades.
4. Uso de un compuesto de fórmula (I), tal como se define en la reivindicación 1, para la preparación de un fármaco para el tratamiento y/o la profilaxis de insuficiencia cardiaca, angina de pecho, hipertonia, hipertonia pulmonar, isquemias, enfermedades vasculares, insuficiencia renal, enfermedades tromboembolicas, enfermedades fibróticas y arteriosclerosis.
- 10 5. Compuesto de fórmula (I), tal como se define en la reivindicación 1, para su uso en un procedimiento para el tratamiento y/o la profilaxis de insuficiencia cardiaca, angina de pecho, hipertonia, hipertonia pulmonar, isquemias, enfermedades vasculares, insuficiencia renal, enfermedades tromboembolicas, enfermedades fibróticas y arteriosclerosis.
- 15 6. Fármaco que contiene un compuesto de fórmula (I), tal como se define en la reivindicación 1, en combinación con un excipiente inerte, no tóxico, farmacéuticamente adecuado.
7. Fármaco que contiene un compuesto de fórmula (I), tal como se define en la reivindicación 1, 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 de disminución de la tensión arterial así como los agentes modificadores del metabolismo lipídico.
- 20 8. Fármaco de acuerdo con las reivindicaciones 6 o 7 para el tratamiento y/o la profilaxis de insuficiencia cardiaca, angina de pecho, hipertonia, hipertonia pulmonar, isquemias, enfermedades vasculares, insuficiencia renal, enfermedades tromboembolicas, enfermedades fibróticas y arteriosclerosis.