

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 597 863**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/53 (2006.01)

A61P 09/00 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.01.2013 PCT/EP2013/050179**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.07.2013 WO13104597**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.01.2013 E 13700278 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.07.2016 EP 2802580**

54 Título: **Derivados de triazina sustituida y su uso como estimuladores de la guanilato ciclasa soluble**

30 Prioridad:

11.01.2012 DE 102012200360

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
23.01.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 597 863 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

Derivados de triazina sustituida y su uso como estimuladores de la guanilato ciclasa soluble

La presente solicitud se refiere a nuevas triazinas 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.

Uno de los sistemas de transmisión celular más importantes en células de mamíferos es el guanósín monofosfato cíclico (GMPc). Junto con el monóxido de nitrógeno (NO), que se libera del endotelio y transmite señales hormonales y mecánicas, forma el sistema NO/GMPc. Las guanilato ciclasas catalizan la biosíntesis de GMPc a partir de guanósín trifosfato (GTP). Los representantes hasta ahora conocidos de esta familia pueden dividirse en dos grupos tanto según las características estructurales como según el tipo de ligandos: las guanilato ciclasas individuales que pueden estimularse mediante péptidos natriuréticos y las guanilato ciclasas solubles que pueden estimularse mediante NO. Las guanilato ciclasas solubles están compuestas por dos subunidades y contienen lo más probablemente un grupo hemo por heterodímero, que es una parte del centro regulador. Esto tiene un significado esencial para el mecanismo de activación. NO puede unirse al átomo de hierro del grupo hemo y así se eleva claramente la actividad de la enzima. Por el contrario, las preparaciones libres de grupo hemo no pueden estimularse mediante NO. También el monóxido de carbono (CO) puede unirse al átomo central de hierro del grupo hemo, siendo claramente más reducida la estimulación mediante CO que la mediante NO.

Mediante la formación de GMPc y la regulación de las fosfodiesterasas, los canales internos y las proteínas cinasas que resulta de ello, la guanilato ciclasa desempeña un papel decisivo en distintos procesos fisiológicos, particularmente en la relajación y la proliferación de células del músculo liso, la adhesión y agregación plaquetaria, la transmisión de señales neuronales así como en enfermedades que se basan en una alteración de los procesos mencionados anteriormente. En condiciones fisiopatológicas, el sistema NO/GMPc puede estar suprimido, lo que puede conducir por ejemplo a hipertensión, una activación de plaquetas, un aumento de la proliferación celular, disfunción endotelial, arteriosclerosis, angina de pecho, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, trombosis, apoplejía y disfunción sexual.

Una posibilidad de tratamiento independiente de NO, que tenga como meta la influencia de la ruta de señalización de GMPc en organismos, para enfermedades de este tipo es un planteamiento prometedor debido a los efectos secundarios bajos y a la alta eficacia que ha de esperarse.

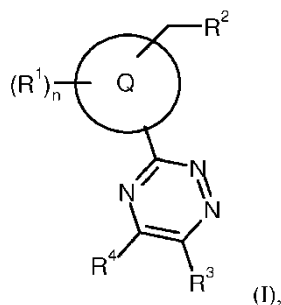
Para la estimulación terapéutica de la guanilato ciclasa soluble se han usado hasta ahora exclusivamente compuestos tales como nitratos orgánicos, cuya acción se basa en NO. Éste se forma mediante bioconversión y activa la guanilato ciclasa soluble mediante el agarre al átomo central de hierro del grupo hemo. Además de los efectos secundarios, el desarrollo de tolerancia pertenece a los inconvenientes decisivos de este modo de tratamiento.

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

Como estimuladores de la guanilato ciclasa soluble se divulgan en los documentos WO 00/06568 y WO 00/06569 derivado de pirazol condensados y en el documento WO 03/095451 3-pirimidinil-pirazolopiridinas sustituidas con carbamato. Las 3-pirimidinil-pirazolopiridinas con sustituyentes de fenilamida se describen en E. M. Becker y col., BMC Pharmacology 1 (13), 2001. El documento WO 2004/009590 describe pirazolopiridinas con 4-aminopirimidinas sustituidas para el tratamiento de enfermedades del SNC. El documento WO 2010/065275 divulga pirrolo- y dihidropiridopirimidinas sustituidas como activadores de la GCs.

El objetivo de la presente invención era la facilitación de nuevas sustancias que actuaran como estimuladores de la guanilato ciclasa soluble y presentaran un perfil terapéutico igual o mejorado en comparación con los compuestos conocidos por el estado de la técnica, tal como por ejemplo en cuanto a sus propiedades *in-vivo*, tal como por ejemplo su comportamiento farmacocinético y farmacodinámico y/o su perfil metabólico y/o su relación dosis-acción.

Son objeto de la divulgación compuestos de fórmula general (I)



en la que
el anillo Q representa heteroarilo de 8 o 9 miembros,

R^1 representa halógeno, ciano, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₄), hidroxilo, oxo o alcoxilo (C₁-C₄),

n representa un número 0, 1 o 2,

R^2 representa trifluorometilo, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₈), fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros, estando sustituido alquilo (C₁-C₆) con un sustituyente seleccionado del grupo difluorometilo y trifluorometilo, pudiendo estar sustituido alquilo (C₁-C₆) con 1 a 3 sustituyentes de flúor, pudiendo estar sustituido cicloalquilo (C₃-C₈) con 1 o 2 sustituyentes independientemente entre sí seleccionados del grupo flúor, metilo y metoxilo, estando sustituido fenilo con 1 a 3 sustituyentes de flúor, pudiendo estar sustituido fenilo con 1 o 2 sustituyentes independientemente entre sí seleccionados del grupo metilo y metoxilo, y pudiendo estar sustituido heteroarilo de 5 y 6 miembros con 1 o 2 sustituyentes independientemente entre sí seleccionados del grupo flúor y metilo,

R^3 representa difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇), alquil(C₁-C₆)-sulfonilamino, alcoxi(C₁-C₆)-carbonilamino, fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros, pudiendo estar sustituidos alquilo (C₁-C₆), fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros con 1 a 3 sustituyentes independientemente entre sí seleccionados del grupo halógeno, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇), difluorometoxilo, trifluorometoxilo y alcoxilo (C₁-C₆),

R^4 representa hidroxilo o amino,

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

Los compuestos de acuerdo con la invención son los compuestos de fórmula (I) y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, los compuestos comprendidos por la fórmula (I) de las fórmulas mencionadas a continuación y sus sales, solvatos y solvatos de las sales así como los compuestos mencionados a continuación como ejemplos de realización, comprendidos por la fórmula (I) y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, en tanto que en caso de los compuestos mencionados a continuación, comprendidos por la fórmula (I) no se trate ya de 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. Están comprendidas también sales que no son adecuadas por sí mismas para las aplicaciones farmacéuticas, sin embargo por ejemplo pueden usarse para el aislamiento o la purificación de los compuestos de acuerdo con la invención.

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

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

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

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden existir dependiendo de su estructura en distintas formas estereoisoméricas, es decir en forma de isómeros de configuración o eventualmente también como isómeros de conformación (enantiómeros y/o diastereómeros, incluyendo aquellos en atropoisómeros). La presente invención comprende, por tanto, los enantiómeros y diastereómeros y sus respectivas mezclas. De tales mezclas de

enantiómeros y/o diastereómeros pueden aislarse de manera conocida las partes constituyentes estereoisoméricamente unitarias; preferentemente, para esto se usan procedimientos cromatográficos, en particular la cromatografía HPLC en fase acquiral o quiral.

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

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

Además se describen también profármacos de los compuestos de acuerdo con la invención.

El término "profármacos" designa según esto compuestos que por sí mismos pueden ser biológicamente activos o inactivos, sin embargo durante su tiempo de permanencia en el organismo se transforman en compuestos de acuerdo con la invención (por ejemplo, metabólicamente o hidrolíticamente).

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

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 de ejemplo y preferentemente se mencionan: metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, 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.

Carbociclo de 5 a 7 miembros saturado o parcialmente insaturado representa en el contexto de la invención un resto alquilo cíclico saturado o parcialmente insaturado con el número de átomos de carbono indicado en cada caso. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo y cicloheptenilo.

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 de ejemplo y preferentemente se mencionan: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

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 de 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 de ejemplo y preferentemente se mencionan: metoxilo, etoxilo, n-propoxilo, isopropoxilo, 1-metilpropoxilo, n-butoxilo, iso-butoxilo, terc-butoxilo.

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

55 Alquilsulfonilamino representa en el contexto de la invención un grupo amino con un sustituyente alquilsulfonilo lineal o ramificado que presenta de 1 a 6 átomos de carbono y está enlazado con el átomo de N a través del grupo sulfonilo. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: metilsulfonilamino, etilsulfonilamino, n-

propilsulfonilamino, isopropilsulfonilamino, *n*-butilsulfonilamino, *terc*-butilsulfonilamino, *n*-pentilsulfonilamino y *n*-hexilsulfonilamino.

- 5 Heterociclo de 5 a 7 miembros saturado o parcialmente insaturado representa en el contexto de la invención un heterociclo saturado o parcialmente insaturado con en total de 5 a 7 átomos de anillo que contiene un heteroátomo de anillo de la serie N, O, S, SO y/o SO₂. A modo de ejemplo se mencionan: pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo, tetrahidropirranilo, dihidropirrolilo, dihidropiridilo.

- 10 Heteroarilo de 5 o 6 miembros representa en el contexto de la invención un heterociclo monocíclico aromático (compuestos heteroaromáticos) 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 está enlazado a través de un átomo de carbono de anillo o eventualmente a través de un átomo de nitrógeno de anillo. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: furilo, pirrolilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo y triazinilo. Se prefieren: piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo y triazinilo.

- 15 Heteroarilo de 8 o 9 miembros representa en el contexto de la invención un heterociclo bicíclico aromático o parcialmente insaturado con en total 8 o 9 átomos de anillo, que contiene al menos dos átomos de nitrógeno y hasta dos heteroátomos de anillo adicionales, iguales o distintos de la serie N, O y/o S. A modo de ejemplo se mencionan: dihidrotienopirazolilo, tienopirazolilo, pirazolopirazolilo, imidazotiazolilo, tetrahidrociclopentapirazolilo, dihidrociclopentapirazolilo, tetrahidroindazolilo, dihidroindazolilo, indazolilo, pirazolopiridinilo, tetrahidropirazolopiridinilo, pirazolopirimidinilo, imidazopiridinilo e imidazopiridazinilo.

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

- 20 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.

En la fórmula del grupo, que puede representar Q, el punto final de la línea en la que se encuentra el símbolo * y **, no representa un átomo de carbono o un grupo CH₂, sino que es parte constituyente de la unión al átomo designado en cada caso, al que está unido Q.

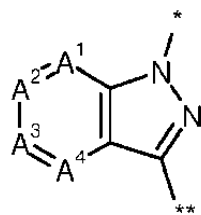
- 25 Si están sustituidos restos en los compuestos de acuerdo con la invención, los restos, a menos que se especifique de otro modo, pueden estar sustituidos una o varias veces. En el contexto de la presente invención se aplica que para todos los restos que aparecen varias veces, su significado es independiente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

- 30 En el sentido de la presente invención comprende el término "tratamiento" o "tratar" una inhibición, retraso, detención, apaciguamiento, atenuación, limitación, reducción, supresión, contención o curación de una enfermedad, una dolencia, una afección, una lesión o un trastorno de la salud, del desarrollo, del transcurso o del avance de tales estados y/o de los síntomas de tales estados. El término "terapia" se entiende según esto como sinónimo del término "tratamiento".

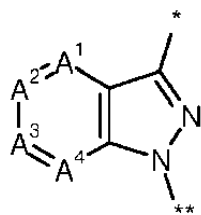
- 35 Los términos "prevención", "profilaxis" o "continencia" se usan en el contexto de la presente invención de manera sinónima y designan la evitación o reducción del riesgo de contraer, de sufrir, de padecer o de tener una enfermedad, una dolencia, una afección, una lesión o un trastorno de la salud, un desarrollo o un avance de tales estados y/o los síntomas de tales estados.

El tratamiento o la prevención de una enfermedad, de una dolencia, de una afección, de una lesión o de un trastorno de la salud pueden realizarse parcial o completamente.

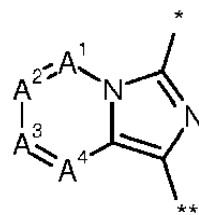
- 40 Son objeto de la divulgación compuestos de fórmula (I), en la que el anillo Q representa un grupo de fórmula



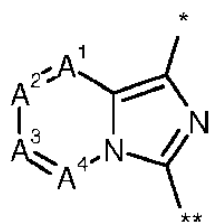
(a-1)



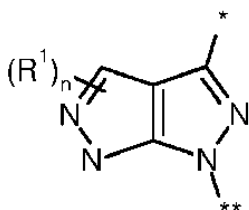
(b-1)



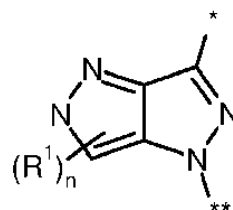
(c-1)



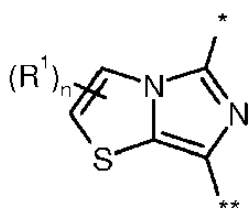
(d-1)



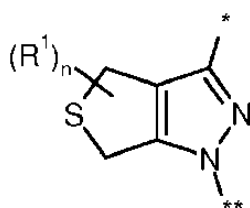
(e-1)



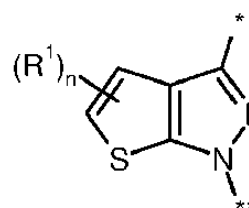
(f-1)



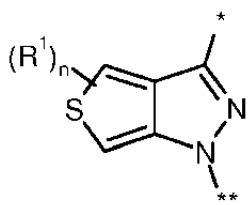
(g-1)



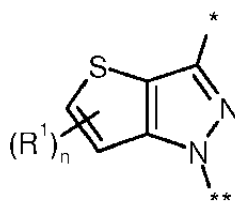
(h-1)



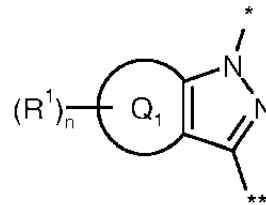
(i-1)



(j-1)

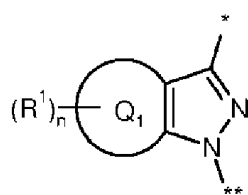


(k-1)

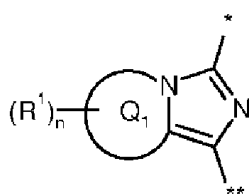


(l-1)

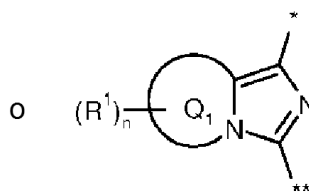
5



(m-1)



(n-1)



(o-1)

en la que

- * representa el sitio de unión a $-CH_2-R^2$,
 10 ** representa el sitio de unión al anillo de triazina,
 el anillo Q_1 junto con los átomos a los que está unido forma un carbociclo de 5 a 7 miembros saturado o
 parcialmente insaturado o un heterociclo de 5 a 7 miembros saturado o parcialmente insaturado,
 R^1 representa flúor, cloro o metilo,
 n representa un número 0, 1 o 2,
 15 A^1, A^2, A^3 y A^4 independientemente entre sí en cada caso representan N, CH o CR^1 ,

con la condición de que como máximo dos de los grupos A^1, A^2, A^3 y A^4 representan N,

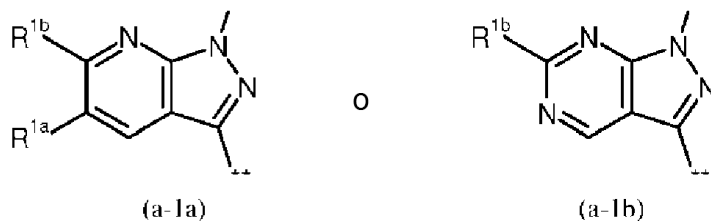
- R^2 representa trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 3,3,3-trifluoroprop-1-ilo, 2,2,3,3,3-pentafluoroprop-1-ilo,
 20 ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo, estando
 sustituido fenilo con 1 a 3 sustituyentes de flúor, y pudiendo estar sustituidos ciclopropilo, ciclobutilo,
 ciclopentilo, ciclohexilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo y piridazinilo con 1 o 2 sustituyentes de flúor,

R³ representa difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₆), ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, metilsulfonilamino, metoxicarbonilamino, fenilo, pirazolilo, oxazolilo o piridilo, pudiendo estar sustituido alquilo (C₁-C₆) con 1 a 3 sustituyentes independientemente entre sí seleccionados del grupo flúor, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, metoxilo y etoxilo, y pudiendo estar sustituidos fenilo, pirazolilo, oxazolilo y piridilo con 1 o 2 sustituyentes independientemente entre sí seleccionados del grupo flúor, cloro, difluorometilo, trifluorometilo, metilo, etilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, trifluorometoxilo, metoxilo y etoxilo,

R⁴ representa hidroxilo o amino,

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

10 Son objeto de la presente invención compuestos de fórmula (I), en la que el anillo Q representa un grupo de fórmula



en la que

* representa el sitio de unión a -CH₂-R²,

15 ** representa el sitio de unión al anillo de triazina,

R^{1a} representa hidrógeno o flúor,

R^{1b} representa hidrógeno o metilo,

20 R² representa 3,3,3-trifluoroprop-1-ilo, 2,2,3,3-tetrafluoroprop-1-ilo, 2,2,3,3,3-pentafluoroprop-1-ilo, fenilo o piridilo, estando sustituido fenilo con 1 a 3 sustituyentes de flúor, y pudiendo estar sustituido piridilo con 1 sustituyente de flúor,

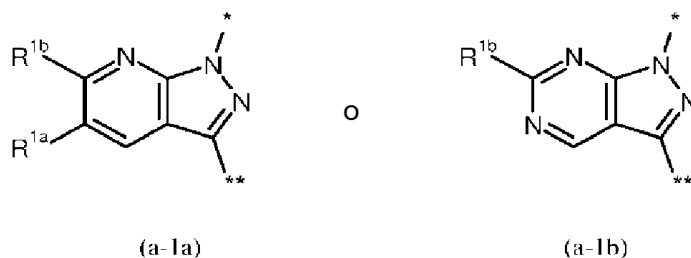
25 R³ representa difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₆), ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, metilsulfonilamino, metoxicarbonilamino, fenilo, pirazolilo, oxazolilo o piridilo, pudiendo estar sustituido alquilo (C₁-C₆) con 1 a 3 sustituyentes independientemente entre sí seleccionados del grupo flúor, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, metoxilo y etoxilo, y pudiendo estar sustituidos fenilo, pirazolilo, oxazolilo y piridilo con 1 o 2 sustituyentes independientemente entre sí seleccionados del grupo flúor, cloro, difluorometilo, trifluorometilo, metilo, etilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, trifluorometoxilo, metoxilo y etoxilo,

R⁴ representa hidroxilo o amino,

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

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

el anillo Q representa un grupo de fórmula



en la que

* representa el sitio de unión a $-\text{CH}_2-\text{R}^2$,

** representa el sitio de unión al anillo de triazina,

R^{1a} representa hidrógeno o flúor,

R^{1b} representa hidrógeno o metilo,

5 R^{1b} representa hidrógeno o metilo,

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

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

R^2 representa 2-fluorofenilo, 2,3-difluorofenilo o 2,3,6-trifluorofenilo,

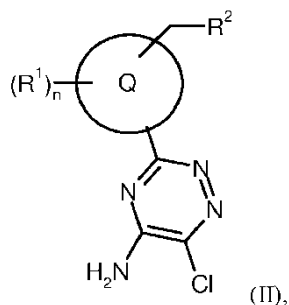
así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

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

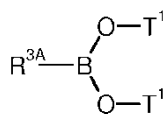
Se prefieren especialmente combinaciones de dos o varios de los intervalos de preferencia mencionados anteriormente.

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

[A] un compuesto de fórmula (II)



20 en la que n, Q, R^1 y R^2 tienen en cada caso los significados mencionados anteriormente, en un disolvente inerte en presencia de un catalizador de metal de transición adecuado con un compuesto de fórmula (III)

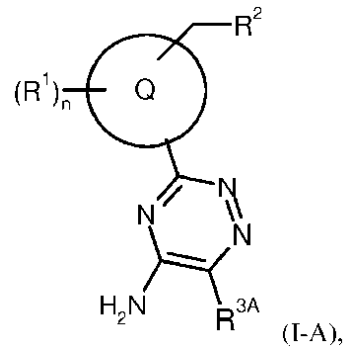


en la que

25 R^{3A} representa fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros, pudiendo estar sustituidos fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros con 1 a 3 sustituyentes independientemente entre sí seleccionados del grupo halógeno, trifluorometilo, alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_7), difluorometoxilo, trifluorometoxilo y alcoxilo (C_1-C_6),

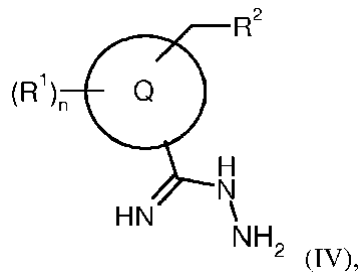
y T^1 representa hidrógeno o alquilo (C_1-C_4), o los dos restos R^{11} forman juntos un puente $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$,

para dar un compuesto de fórmula (I-A)



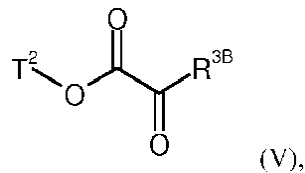
en la que n, Q, R¹, R² y R^{3A} tienen en cada caso los significados indicados anteriormente, o se hace reaccionar

[B] un compuesto de fórmula (IV)



5

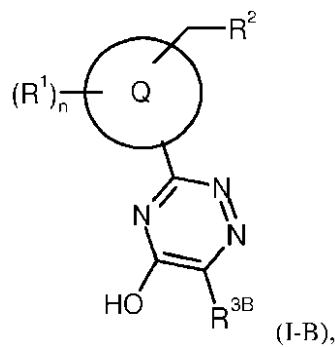
en la que n, Q, R¹ y R² tienen en cada caso los significados indicados anteriormente, en un disolvente inerte con un compuesto de fórmula (V)



en la que

- 10 R^{3B} representa difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₆) o cicloalquilo (C₃-C₇), pudiendo estar sustituido alquilo (C₁-C₆) con 1 a 3 sustituyentes independientemente entre sí seleccionados del grupo halógeno, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇), difluorometoxilo, trifluorometoxilo y alcoxilo (C₁-C₆), y T² representa alquilo (C₁-C₄),

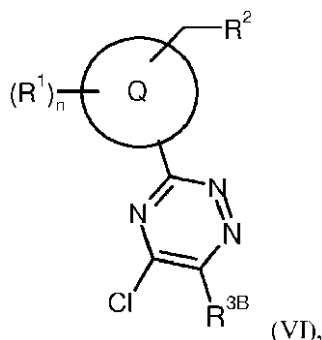
para dar un compuesto de fórmula (I-B)



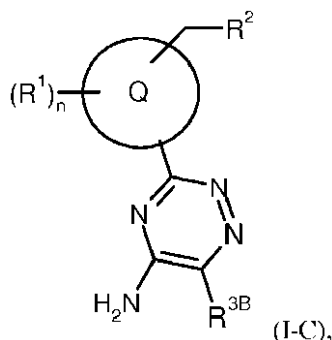
15

en la que n, Q, R¹, R² y R^{3B} tienen en cada caso los significados indicados anteriormente, o se transforma

[C] un compuesto de fórmula (I-B) con cloruro de fosforilo en un compuesto de fórmula (VI)



en la que n, Q, R¹, R² y R^{3B} tienen en cada caso los significados indicados anteriormente, y éste se hace reaccionar directamente con amoníaco para dar un compuesto de fórmula (I-C)



- 5 en la que n, Q, R¹, R² y R^{3B} tienen en cada caso los significados indicados anteriormente, y eventualmente se transforman los compuestos de fórmula (I-A), (I-B) y (I-C) resultantes eventualmente con los correspondientes (i) disolventes y/o (ii) ácidos o bases en sus solvatos, sales y/o solvatos de las sales.

La etapa de procedimiento (II)+ (III) → (I-A) se realiza en un disolvente inerte en las condiciones de reacción. Los disolventes adecuados son por ejemplo éteres tales como dietiléter, dioxano, tetrahidrofurano, glicoldimetiléter o dietilenglicoldimetiléter, u otros disolventes tales como dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), N,N'-dimetilpropilenurea (DMPU), N-metilpirrolidona (NMP), piridina, acetonitrilo o también agua. También es posible usar mezclas de los disolventes mencionados. Se prefiere acetonitrilo.

Eventualmente puede realizarse la reacción (II)+ (III) → (I-A) en presencia de un catalizador de paladio y/o de cobre adecuado. Como catalizador de paladio es adecuado por ejemplo paladio sobre carbón activo, acetato de paladio(II), tetrakis-(trifenilfosfina)-paladio(0), cloruro de bis-(trifenilfosfina)-paladio(II), cloruro de bis-(acetonitrilo)-paladio(II), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) y el correspondiente complejo de diclorometano, eventualmente en unión con ligandos de fosfano adicionales tales como por ejemplo (2-bifenil)di-terc-butilfosfina, dicitclohexil[2',4',6'-tris(1-metiletil)bifenil-2-il]fosfano (XPPOS), bis(2-fenilfosfinofenil)éter (DPEphos) o 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (Xantphos) [véase por ejemplo Hassan J. y col., Chem. Rev. 102, 1359-1469 (2002)]. Como catalizadores de cobre son adecuados por ejemplo bronce de cobre, óxido de cobre(I), yoduro de cobre(I) o bromuro de cobre(I).

La reacción (II)+ (III) → (I-A) se realiza en presencia de una base adecuada. Las bases adecuadas para esta reacción son las bases inorgánicas u orgánicas habituales. A esto pertenecen preferentemente hidróxidos alcalinos tales como por ejemplo hidróxido de litio, sodio o potasio, carbonatos alcalinos o alcalinotérreos tales como carbonato de litio, sodio, potasio, calcio o cesio, alcoholatos alcalinos tales como metanolato de sodio o potasio, etanolato de sodio o potasio o terc-butilato de sodio o potasio, hidruros alcalinos tales como hidruro de sodio o potasio, amidas tales como amida de sodio, bis(trimetilsilil)amida de litio, de sodio o de potasio o diiso-propilamina de litio, o aminas orgánicas tales como trimetilamina, N-metilmorfolina, N-metilpiperidina, N,N-diisopropiletilamina, piridina, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) o 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO®). Preferentemente se usa hidruro de sodio o carbonato de cesio.

La reacción (II) + (III) → (I-A) se realiza en general en un intervalo de temperatura de 0 °C a +200 °C, preferentemente a de +10 °C a +150 °C. La reacción puede realizarse a presión normal, elevada o a presión reducida (por ejemplo de 50 kPa a 500 kPa). En general se trabaja a presión normal.

Si el resto R^{3A} es insaturado, puede saturarse éste a continuación completa o parcialmente. La reducción se realiza con hidrógeno en unión con catalizadores de metal de transición tales como por ejemplo paladio (10 % sobre carbón activo), níquel Raney o hidróxido de paladio. La reducción se realiza en general en un intervalo de temperatura de +20 °C a +50 °C. La reacción puede realizarse a presión normal o elevada (por ejemplo en el intervalo de 50 kPa a

500 kPa). En general se trabaja a presión normal.

Los disolventes inertes para la etapa de procedimiento (IV) + (V) → (I-B) son por ejemplo alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol o terc-butanol, éteres tales como dietiléter, dioxano, tetrahidrofurano, glicoldimetiléter o dietilenglicoldimetiléter, hidrocarburos tales como benceno, xileno, tolueno, hexano, ciclohexano o fracciones de petróleo u otros disolventes tales como dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), *N,N*-dimetilpropilenurea (DMPU), *N*-metilpirrolidona (NMP), piridina o acetonitrilo. También es posible usar mezclas de los disolventes mencionados. Se prefiere metanol o etanol.

La reacción (IV) + (V) → (I-B) se realiza en general en un intervalo de temperatura de +50 °C a +120 °C, preferentemente de +50 °C a +100 °C, eventualmente en un microondas. La reacción puede realizarse a presión normal o elevada (por ejemplo en el intervalo de 50 kPa a 500 kPa). En general se trabaja a presión normal.

La reacción (I-B) → (VI) puede realizarse en un disolvente inerte en las condiciones de reacción o sin disolvente. El disolvente preferente es sulfolano.

La reacción (I-B) → (VI) se realiza en general en un intervalo de temperatura de +70 °C a +150 °C, preferentemente de +80 °C a +130 °C, eventualmente en un microondas. La reacción puede realizarse a presión normal o elevada (por ejemplo en el intervalo de 50 kPa a 500 kPa). En general se trabaja a presión normal.

En particular preferentemente se realiza la reacción (I-B) → (VI) sin disolvente en un intervalo de temperatura de 0 °C a +50 °C a presión normal.

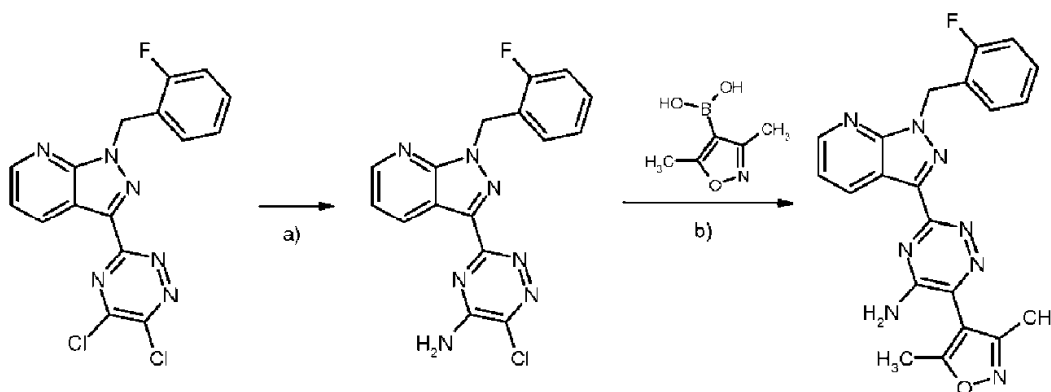
La etapa de procedimiento (VI) → (I-C) se realiza en un disolvente inerte en las condiciones de reacción. Los disolventes adecuados son por ejemplo éteres tales como dietiléter, dioxano, tetrahidrofurano, glicoldimetiléter o dietilenglicoldimetiléter, u otros disolventes tales como dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), *N,N*-dimetilpropilenurea (DMPU), *N*-metilpirrolidona (NMP), piridina, acetonitrilo o también agua. También es posible usar mezclas de los disolventes mencionados. Se prefiere acetonitrilo.

La reacción (VI) → (I-C) se realiza en general en un intervalo de temperatura de +20 °C a +100 °C, preferentemente de +40 °C a +70 °C, eventualmente en un microondas. La reacción puede realizarse a presión normal o elevada (por ejemplo en el intervalo de 50 kPa a 500 kPa). En general se trabaja a presión normal.

Preferentemente se realizan las reacciones (I-B) → (VI) → (I-C) sin aislamiento del producto intermedio (VI).

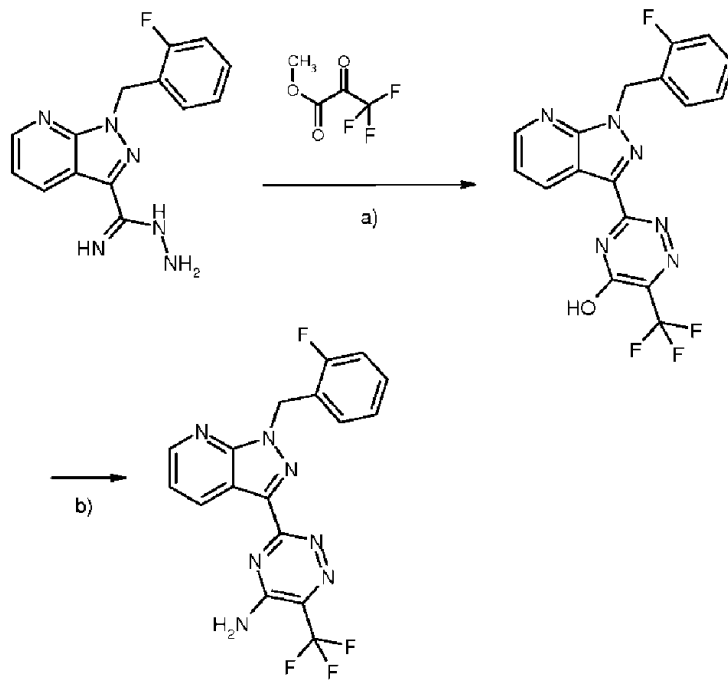
El procedimiento de preparación descrito puede ilustrarse a modo de ejemplo mediante los siguientes esquemas de síntesis (esquema 1, 2 y 3):

Esquema 1



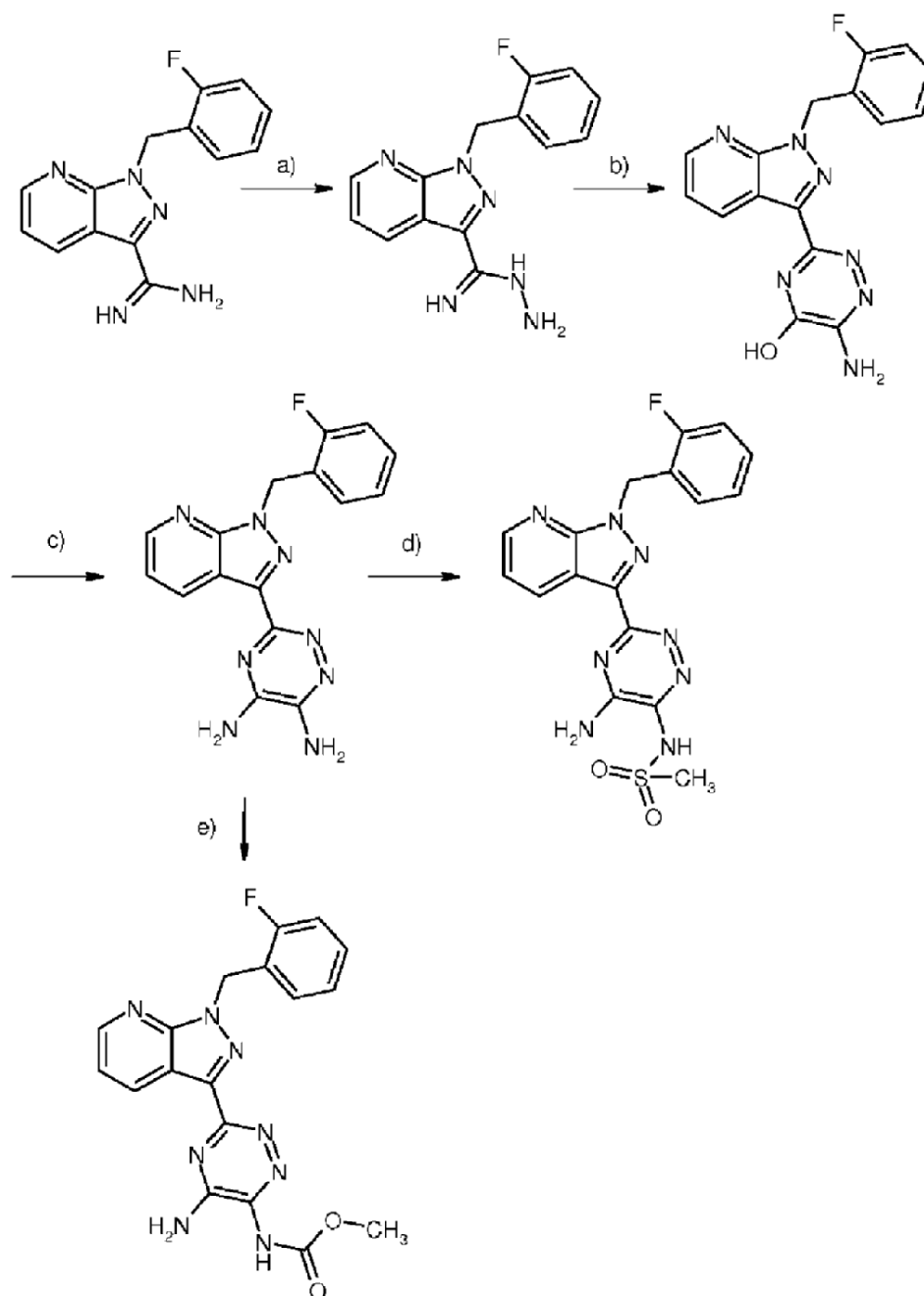
[a): NH₃ en EtOH, THF, 0 °C → TA; b): PdCl₂(dppf)₂, K₂CO₃, H₂O, dioxano, microondas, 140 °C]

Esquema 2



[a): EtOH, reflujo; b): 1. POCl₃, TA; NH₃ (al 25 %), acetonitrilo, TA → 50 °C]

Esquema 3



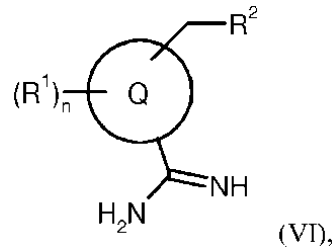
[a): hidrazina hidratada, EtOH, TA; b): amino(tioxo)acetato de etilo, MeOH, NEt_3 , reflujo; c): (1) SOCl_2 , reflujo, (2) solución de amoníaco; ACN, TA; d): cloruro de ácido metanosulfónico, NEt_3 , TA; e) cloroformiato de metilo, NEt_3 , TA].

Los compuestos de fórmula (III) y (V) pueden obtenerse comercialmente, se conocen en la bibliografía o pueden prepararse en analogía a procedimientos conocidos en la bibliografía.

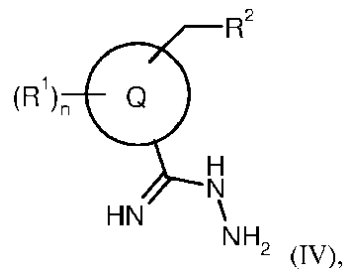
- 5 Otros compuestos de acuerdo con la invención pueden prepararse eventualmente también mediante transformaciones de grupos funcionales de sustituyentes individuales, en particular los expuestos en L y R^3 , partiendo de los compuestos de fórmula (I) obtenidos según los procedimientos anteriores. Estas transformaciones se realizan según procedimientos habituales, conocidos por el experto y comprenden por ejemplo reacciones tales como sustituciones nucleófilas y electrófilas, oxidaciones, reducciones, hidrogenaciones, reacciones de acoplamiento catalizadas por metales de transición, eliminaciones, alquilaciones, aminación, esterificación, disociación de ésteres, eterificación, disociación de éteres, formación de carbonamidas, así como la introducción y
- 10

eliminación de grupos protectores temporales.

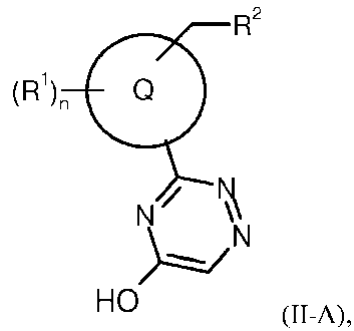
Los compuestos de fórmula (II) pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (VI)



- 5 en la que n, Q, R¹ y R² tienen en cada caso los significados mencionados anteriormente, en un disolvente inerte en presencia de una base adecuada con hidrazina hidratada para dar un compuesto de fórmula (IV)



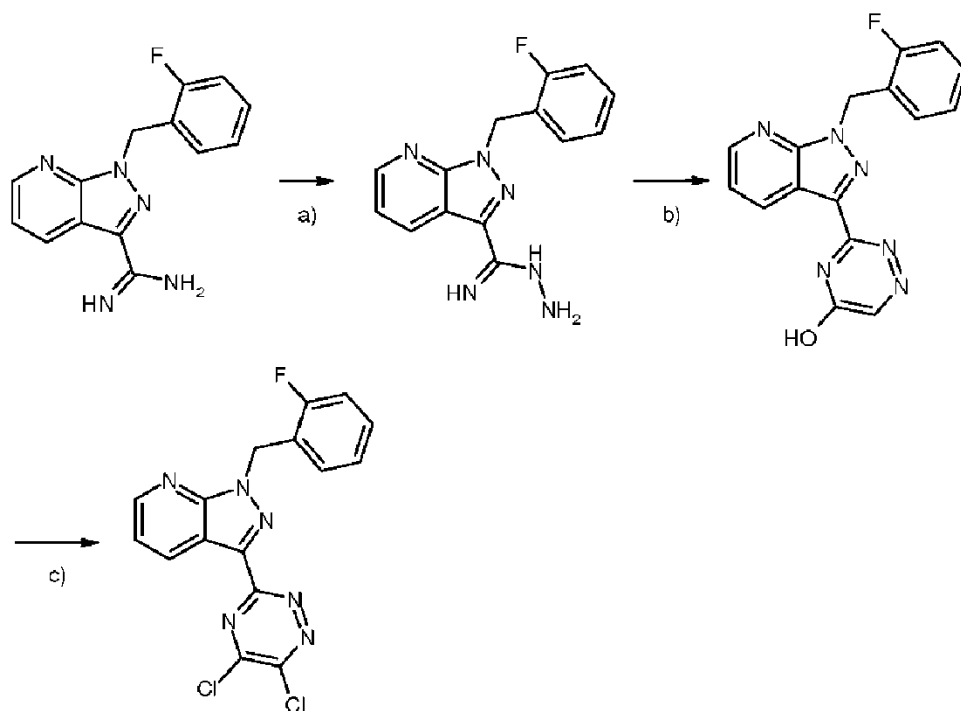
- 10 en la que n, Q, R¹ y R² tienen en cada caso los significados mencionados anteriormente, transformándose éste a continuación en un disolvente inerte con oxoacetato de etilo en un compuesto de fórmula (VII)



en la que n, Q, R¹ y R² tienen en cada caso los significados mencionados anteriormente, y haciendo reaccionar éste con cloruro de tionilo para dar un compuesto de fórmula (II).

El siguiente esquema de síntesis (esquema 4) ilustra el procedimiento descrito anteriormente:

Esquema 4



[a): hidrazina hidratada, NEt_3 , EtOH, TA; b): oxoacetato de etilo, EtOH, reflujo; c): cloruro de tionilo, reflujo].

Los compuestos de fórmula (VI) se conocen en la bibliografía (véanse por ejemplo los documentos WO 2010/065275, WO 2011/ 115804 y WO 2011/149921) o pueden prepararse en analogía a procedimientos conocidos en la bibliografía.

Los compuestos de acuerdo con la invención son potentes estimuladores de la guanilato ciclasa soluble, tienen valiosas propiedades farmacológicas y presentan un perfil terapéutico mejorado, tal como por ejemplo en cuanto a sus propiedades *in-vivo* y/o su comportamiento farmacocinético. Por tanto son adecuados para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades en seres humanos y animales.

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

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

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

infarto de miocardio, apoplejía, hipertrofia cardiaca, ataques transitorios e isquémicos, preeclampsia, enfermedades cardiovasculares inflamatorias, espasmos de las arterias coronarias y arterias periféricas, formación de edema tal como, por ejemplo, edema pulmonar, edema cerebral, edema renal o edema debido a insuficiencia cardiaca, alteraciones de la perfusión periférica, daños por reperfusión, trombosis arteriales y venosas, microalbuminuria, insuficiencia cardiaca, disfunción endotelial, para evitar reestenosis como después de terapias de trombolisis, angioplastias transluminales percutáneas (PTA), angioplastias coronarias transluminales (PTCA), trasplantes de corazón y operaciones de derivación así como alteraciones micro y macrovasculares (vasculitis), nivel aumentado de fibrinógeno y LDL de baja densidad así como concentraciones aumentadas de inhibidor de activador de plasminógeno 1 (PAI-1), así como para el tratamiento y/o la profilaxis de disfunción eréctil y disfunción sexual femenina.

En el sentido de la presente invención, la expresión insuficiencia cardiaca comprende también formas de la enfermedad más específicas o relacionadas tales como insuficiencia cardiaca descompensada aguda, insuficiencia cardiaca derecha, insuficiencia cardiaca izquierda, insuficiencia global, cardiomiopatía isquémica, cardiomiopatía dilatada, cardiomiopatía hipertrófica, cardiomiopatía idiopática, defectos cardiacos congénitos, defectos de las válvulas cardiacas, insuficiencia cardiaca en defectos de las válvulas cardiacas, estenosis de la válvula mitral, insuficiencia de la válvula mitral, estenosis de la válvula aórtica, insuficiencia de la válvula aórtica, estenosis de la válvula tricúspide, insuficiencia de la válvula tricúspide, estenosis de la válvula pulmonar, insuficiencia de la válvula pulmonar, defectos combinados de las válvulas cardiacas, inflamación del músculo cardiaco (miocarditis), miocarditis crónica, miocarditis aguda, miocarditis viral, insuficiencia cardiaca diabética, cardiomiopatía tóxica por alcohol, enfermedades de almacenamiento cardiacas, insuficiencia cardiaca diastólica, así como insuficiencia cardiaca sistólica.

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

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

Además, los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados para el tratamiento de enfermedades urológicas tales como, por ejemplo, síndrome prostático benigno (BPS), hiperplasia benigna de próstata (BPH), aumento benigno de próstata (BPE), alteración del vaciado de la vejiga (BOO), síndrome de vías urinarias inferiores (LUTS), incluyendo el síndrome urológico felino (FUS)), enfermedades del sistema genitourinario incluyendo vejiga hiperactiva neurogéna (OAB) e (IC), incontinencia (UI) tal como, por ejemplo, incontinencia mixta, de urgencia, por esfuerzo o paradójica (MUI, UUI, SUI, OUI), dolores pélvicos, enfermedades benignas y malignas de los órganos del sistema genitourinario masculino y femenino.

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

Además, los compuestos de acuerdo con la invención también son adecuados para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades asmáticas, hipertensión arterial pulmonar (PAH) y otras formas de la hipertensión pulmonar (PH), que comprenden hipertensión pulmonar asociada con enfermedad del ventrículo izquierdo, VIH, anemia de células falciformes, tromboembolias (CTEPH), sarcoidosis, EPOC o fibrosis pulmonar, de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), del síndrome agudo de las vías respiratorias (ARDS), de la lesión pulmonar aguda (ALI), de la deficiencia de alfa-1-antitripsina (AATD), de la fibrosis pulmonar, del enfisema pulmonar (por ejemplo, enfisema

pulmonar inducido por humo de cigarrillos) y de la fibrosis quística (FQ).

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

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

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

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

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

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

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

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

Otro objeto de la presente invención son 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 en para la preparación de un fármaco para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, en particular de las enfermedades mencionadas anteriormente.

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

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

10 Otro objeto de la divulgación es 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, usando una cantidad eficaz de al menos uno de los compuestos de acuerdo con la invención.

15 Los compuestos de acuerdo con la invención pueden usarse solos o en caso 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, tal como por ejemplo nitroprusiato de sodio, nitroglicerina, mononitrato de isosorbida, dinitrato de isosorbida, molsidomina o SIN-1, así como NO inhalatorio;
- compuestos que inhiben la degradación de guanosín monofosfato cíclico (GMPc), tales como por ejemplo 20 inhibidores de las fosfodiesterasas (PDE) 1, 2 y/o 5, particularmente inhibidores de la 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;
- principios activos que reducen la tensión arterial, a modo de ejemplo y preferentemente del grupo de los 25 antagonistas de calcio, antagonistas de angiotensina AII, inhibidores de ACE, antagonistas de endotelina, inhibidores de renina, bloqueadores de receptores alfa, bloqueadores de receptores beta, antagonistas de receptores mineralocorticoides así como de los diuréticos; y/o
- principios activos que modifican el metabolismo lipídico, a modo de ejemplo y preferentemente del grupo de los 30 agonistas de receptores tiroideos, inhibidores de la síntesis de colesterol tales como a modo de ejemplo y preferentemente inhibidores de la HMG-CoA-reductasa o de la síntesis de escualeno, 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 la lipasa, adsorbentes poliméricos del ácido biliar, inhibidores de la reabsorción del ácido biliar y antagonistas de lipoproteína(a).

35 Por agentes de acción antitrombótica se entiende 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 preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un inhibidor de la agregación de trombocitos, tal como a modo de ejemplo y preferentemente aspirina, clopidogrel, ticlopidina o dipiridamol.

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

En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención 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 preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención 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.

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

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

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

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

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

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

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

- 20 En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un inhibidor de ACE, tal como a modo de ejemplo y preferentemente enalaprilol, captoprilol, lisinoprilol, ramiprilol, delaprilol, fosinoprilol, quinoprilol, perindoprilol otrandoprilol.

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

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

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

- 30 En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un diurético, tal como por ejemplo furosemida, torasemida, bumetanida y piretanida, con diuréticos ahorradores de potasio tal como por ejemplo amilorida y triamtereno, con antagonistas de aldosterona, tales como por ejemplo espironolactona, canrenoato de potasio y epleronona así como diuréticos de tiazida, tal como por ejemplo hidroclorotiazida, clortalidona, xipamida y indapamida.

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

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

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

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

En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un inhibidor de ACAT, tal como a modo de ejemplo y preferentemente avasimiba, melinamida,

pactimiba, eflucimiba o SMP-797.

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

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

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

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

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

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

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

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

- 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 coadyuvantes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente adecuados, así como su uso para los fines mencionados anteriormente.

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

Para estas vías de administración, 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 suministran los compuestos de acuerdo con la invención de manera rápida y/o modificada, que actúan de acuerdo con el estado de la técnica, que contienen los compuestos de acuerdo con la invención en forma cristalina y/o amorfa y/o disuelta, tales como por ejemplo comprimidos (comprimidos recubiertos o no recubiertos, por ejemplo con recubrimientos resistentes a los jugos gástricos o que se disuelven de manera retardada o insolubles, que controlan la liberación del compuesto de acuerdo con la invención), comprimidos que se disgregan rápidamente en la cavidad bucal o películas/oblas, películas/liofilizados, cápsulas (por ejemplo cápsulas de gelatina duras o blandas), grajeas, gránulos, microgránulos, polvo, emulsiones, suspensiones, aerosoles o soluciones.

40 La administración parenteral puede efectuarse evitando una etapa de absorción (por ejemplo por vía intravenosa, intraarterial, intracardiaca, intraespinal o intralumbar) o insertando una absorción (por ejemplo por vía intramuscular, subcutánea, intracutánea, percutánea o intraperitoneal). Para la administración parenteral son adecuadas como formas de administración entre otras cosas 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 para inhalación (entre otros inhaladores de polvo, nebulizadores), pulverizaciones, soluciones o gotas nasales, comprimidos que van a administrarse por vía lingual, sublingual o bucal, películas/oblas o cápsulas, supositorios, preparaciones óticas u oftálmicas, cápsulas vaginales, suspensiones acuosas (lociones, mezclas para agitar), suspensiones lipófilas, pomadas, cremas, sistemas terapéuticos transdérmicos (por ejemplo parches), leche, pastas, espumas, polvos dispersables, implantes o endoprótesis vasculares.

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

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden transformarse en las formas de administración mencionadas. Esto puede efectuarse de manera en sí conocida mediante mezclado con coadyuvantes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente adecuados. A estos coadyuvantes pertenecen entre otros vehículos (por ejemplo celulosa microcristalina, lactosa, manitol), disolventes (por ejemplo polietilenglicoles líquidos), emulsionantes y agentes dispersantes o humectantes (por ejemplo dodecilsulfato de sodio, oleato de polioxisorbitano), 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 agentes correctores del sabor y/u olor.

5 En general ha resultado ventajoso administrar, en caso de administración parenteral, cantidades de aproximadamente 0,001 mg/kg a 1 mg/kg, preferentemente de aproximadamente 0,01 mg/kg a 0,5 mg/kg de peso corporal para lograr resultados eficaces. En caso de administración oral, la dosificación asciende a aproximadamente 0,001 mg/kg a 2 mg/kg, preferentemente de aproximadamente 0,001 mg/kg a 1 mg/kg de peso corporal.

10 Aun así puede ser necesario eventualmente desviarse de las cantidades mencionadas, y concretamente dependiendo del peso corporal, vía de administración, comportamiento individual frente al principio activo, tipo de preparación y momento en o intervalo con el que se realiza la administración. Así puede ser suficiente en algunos casos pasar con menos de las cantidades mínimas mencionadas anteriormente, mientras que en otros casos deben superarse los límites superiores mencionados. En el caso de la administración de cantidades superiores puede ser recomendable distribuir éstas en varias administraciones individuales a lo largo del día.

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

Los datos de porcentaje en las siguientes pruebas y ejemplos son, siempre que no se indique lo contrario, porcentajes en peso; las partes son partes en peso. Las proporciones de disolventes, proporciones de dilución y datos de concentración de soluciones líquido/líquido se refieren respectivamente al volumen.

A. Ejemplos

25 Abreviaturas y acrónimos:

	ac.	acuoso
	calc.	calculado
	DCI	ionización química directa (en EM)
	DMF	dimetilformamida
30	DMSO	dimetilsulfóxido
	d. t.	del teórico (en rendimiento)
	eq.	equivalente(s)
	ESI	ionización por electropulverización (en EM)
	Et	etilo
35	hall.	hallado
	h	hora(s)
	HPLC	cromatografía de líquidos de alta resolución, a alta presión
	EM-AR	espectrometría de masas de alta resolución
	conc.	concentrado
40	CL-EM	espectrometría de masas acoplada con cromatografía de líquidos
	LiHMDS	hexametildisilazida de litio
	Me	metilo
	min	minuto(s)
	EM	espectrometría de masas
45	RMN	espectrometría de resonancia nuclear
	Pd/C	paladio sobre carbón activo (al 10 %)
	Ph	fenilo
	TA	temperatura ambiente
	R _t	tiempo de retención (en HPLC)
50	t-Bu	terc-butilo
	TFA	ácido trifluoroacético
	THF	tetrahidrofurano
	UV	espectrometría de ultravioleta
	v/v	proporción volumen a volumen (de una solución)
55	XPHOS	diciclohexil-(2',4',6'-trisisopropilbifenil-2-il)-fosfina

Procedimientos CL/EM:Procedimiento 1:

5 Instrumento: Waters ACQUITY SQD UPLC System; columna: Waters Acquity UPLC HSS T3 1,8 μ 50 x 1 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,25 ml de ácido fórmico al 99 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,25 ml de ácido fórmico al 99 %; gradiente: 0,0 min 90 % de A \rightarrow 1,2 min 5 % de A \rightarrow 2,0 min 5 % de A; horno: 50 $^{\circ}$ C; flujo: 0,40 ml/min; detección UV: 208 - 400 nm.

Procedimiento 2:

10 Instrumento: Waters ACQUITY SQD UPLC System; columna: Waters Acquity UPLC HSS T3 1,8 μ 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 $^{\circ}$ C; flujo: 0,60 ml/min; detección UV: 208 - 400 nm.

Procedimiento 3:

15 Instrumento: Micromass Quattro Premier con Waters UPLC Acquity; columna: Thermo Hypersil GOLD 1,9 μ 50 x 1 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min 90 % de A \rightarrow 0,1 min 90 % de A \rightarrow 1,5 min 10 % de A \rightarrow 2,2 min 10 % de A; horno: 50 $^{\circ}$ C; flujo: 0,33 ml/min; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 4:

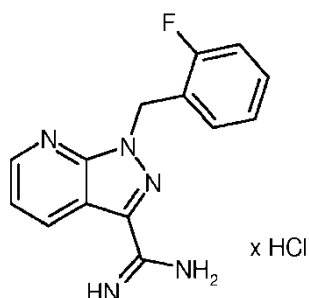
20 Instrumento: Waters ACQUITY SQD UPLC System; columna: Waters Acquity UPLC HSS T3 1,8 μ 50 x 1 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,25 ml de ácido fórmico al 99 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,25 ml de ácido fórmico al 99 %; gradiente: 0,0 min 95 % de A \rightarrow 6,0 min 5 % de A \rightarrow 7,5 min 5 % de A; horno: 50 $^{\circ}$ C; flujo: 0,35 ml/min; detección UV: 210 - 400 nm.

Procedimiento 5:

25 Instrumento: Micromass Quattro Premier con Waters UPLC Acquity; columna: Thermo Hypersil GOLD 1,9 μ 50 x 1 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min 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 $^{\circ}$ C; flujo: 0,3 ml/min; detección UV: 210 nm.

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

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

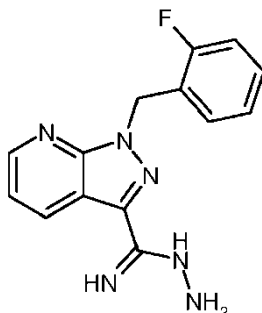


30

La síntesis de este compuesto se ha descrito en el documento WO 03/095451, ejemplo 6A.

Ejemplo 2A

1-(2-Fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carboximidohidrazida

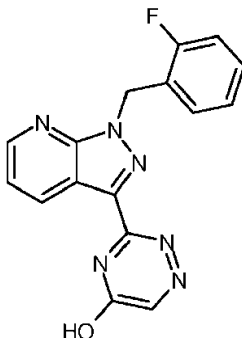


5 Se disolvieron 50,000 g (163,535 mmol) de clorhidrato de 1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carboximidamida en 700 ml de etanol y se mezclaron a 0 °C con 66,192 g (654,141 mmol) de trimetilamina así como 10,233 g (163,535 mmol) de hidrazina hidratada (solución al 80 % en agua). La mezcla se agitó durante la noche a TA y a continuación se concentró en un rotavapor. El residuo se suspendió en acetato de etilo y se lavó la solución tres veces con solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró en un rotavapor. El residuo se mezcló con agitación con dietiléter, se separó por filtración con succión y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 46,49 g (46 % d. t., pureza al 68 %) del compuesto del título.

10 CL-EM (Método 5): $R_t = 0,64$ min; EM (ESIpos): $m/z = 285$ (M+H)⁺

Ejemplo 3A

3-[1-(2-Fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-1,2,4-triazin-5-ol

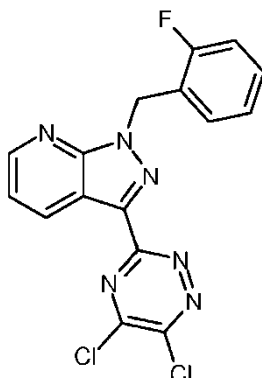


15 Se dispusieron 22,000 g (pureza del 68 %, aproximadamente 52,621 mmol) de 1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carboximidohidrazida en 220 ml de etanol, se mezclaron gota a gota con 18,265 g (89,455 mmol) de oxoacetato de etilo (solución al 50 % en tolueno) y se calentaron durante la noche hasta reflujo. La suspensión producida se concentró en un rotavapor y se mezcló con agitación con dietiléter. El sólido se separó por filtración con succión y se secó a alto vacío. La purificación adicional se realizó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol, gradiente 30:1 → 10:1). Se obtuvieron 12,07 g del compuesto objetivo (pureza del 69 %, 49 % d. t.).

20 CL-EM (Método 1): $R_t = 0,80$ min; EM (ESIpos): $m/z = 323$ (M+H)⁺

Ejemplo 4A

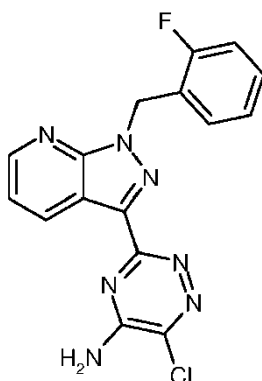
3-(5,6-Dicloro-1,2,4-triazin-3-il)-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina



- 5 Se calentaron 12,000 g (pureza del 69 %, aproximadamente 25,690 mmol) de 3-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-1,2,4-triazin-5-ol en 70 ml de cloruro de tionilo durante 6 h hasta reflujo. La mezcla de reacción se concentró en un rotavapor y se mezcló con tolueno, se concentró de nuevo y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 13,10 g del compuesto objetivo (pureza del 38 %, 52 % d. t.).
CL-EM (Método 1): $R_t = 1,22$ min; EM (ESIpos): $m/z = 375$ (M+H)⁺

Ejemplo 5A

- 10 6-Cloro-3-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-1,2,4-triazin-5-amina

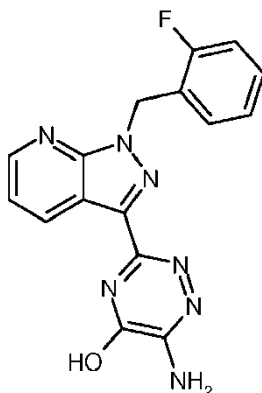


- 15 Se dispusieron 7,000 g (pureza del 38 %, 7,090 mmol) de 3-(5,6-dicloro-1,2,4-triazin-3-il)-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina en 200 ml de THF absoluto. Con enfriamiento con hielo se añadieron 4,254 ml (8,508 mmol) de solución 2 N de amoníaco en etanol y se agitaron durante 1 h a 0 °C. Se añadieron de nuevo con enfriamiento
20 con hielo 4,254 ml (8,508 mmol) de solución 2 N de amoníaco en etanol y se agitaron durante 1,5 h a TA. Se añadieron 30 ml (60,000 mmol) de solución 2 N de amoníaco en etanol y se agitaron durante 15 min a TA. La mezcla de reacción se concentró en un rotavapor, se suspendió en 100 ml de diclorometano, se mezcló con 50 ml (100,00 mmol) de solución 2 N de amoníaco en etanol y se agitó durante 2 h a TA. La mezcla se concentró en un rotavapor y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol, gradiente 20:1 → 10:1). Las fracciones que contienen producto se concentraron y se mezclaron con agitación con DMSO. El sólido se separó por filtración con succión, se lavó con acetonitrilo y se secó a alto vacío. El residuo se purificó por medio de HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo/agua, gradiente 20:80 → 100:0). Se obtuvieron 1,68 g del compuesto objetivo (pureza del 65 %, 43 % d. t.).
CL-EM (Método 1): $R_t = 0,87$ min; EM (ESIpos): $m/z = 356$ (M+H)⁺

25

Ejemplo 6A

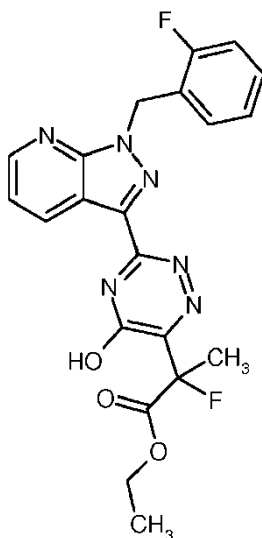
6-Amino-3-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-1,2,4-triazin-5-ol



5 Se dispusieron 2,000 g (7,035 mmol) de 1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carboximidohidrazida en 50 ml de metanol y se mezclaron con 0,937 g (7,035 mmol) de amino(tio)acetato de etilo, así como 1,424 g (14,070 mmol) de trimetilamina y se calentaron durante 5 h hasta reflujo. La mezcla de reacción se dejó reposar durante la noche, el precipitado se separó por filtración con succión, se lavó con poco etanol y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 1,892 g del compuesto objetivo (pureza del 94 %, 75 % d. t.).
CL-EM (Método 1): $R_t = 0,72$ min; EM (ESIpos): $m/z = 338$ (M+H)⁺

10 **Ejemplo 7A**

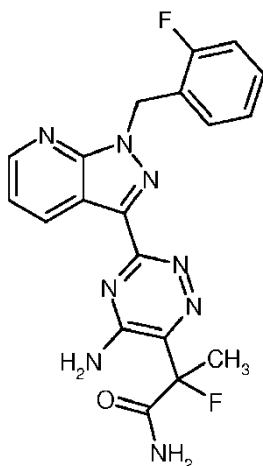
2-Fluoro-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-hidroxi-1,2,4-triazin-6-il]propanoato de etilo



15 Se dispusieron 1,000 g (pureza del 67 %, aproximadamente 2,357 mmol) de 1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carboximidohidrazida en 15 ml de etanol absoluto y se mezclaron con 1,557 g (7,070 mmol) de 2-fluoro-2-metil-3-oxobutanodioato de dietilo (descrito en J. Med. Chem. 1966, 9, 149 - 151). La mezcla se agitó durante la noche a TA y a continuación se concentró. El residuo se purificó por medio de HPLC preparativa (eluyente: metanol/agua, gradiente 30:70 → 95:5). Se obtuvieron 230 mg del compuesto objetivo (pureza del 95 %, 21 % d. t.).
CL-EM (Método 2): $R_t = 1,01$ min; EM (ESIpos): $m/z = 441$ (M+H)⁺

Ejemplo 8A

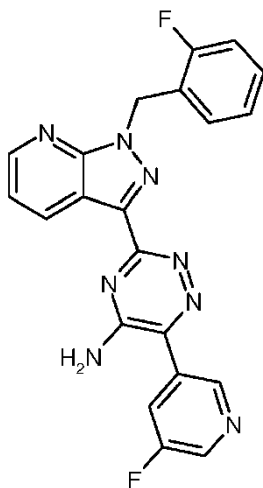
2-{5-Amino-3-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-1,2,4-triazin-6-il-2-fluoropropanoamida



- 5 Se mezclaron 250 mg (0,522 mmol) de 2-fluoro-2-{3-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-hidroxi-1,2,4-triazin-6-il}propanoato de etilo con 3 ml de cloruro de fosforilo y se agitó durante la noche a TA. La mezcla de reacción se diluyó con 10 ml de acetonitrilo seco y con enfriamiento con hielo se introdujo en 5 ml de solución acuosa concentrada de amoníaco (al 35 %). Ese agitó durante 2 h a TA y durante 16 h a 50 °C. Tras el enfriamiento se separó por filtración con succión el precipitado y se secó a vacío. Se obtuvieron 294 mg (pureza del 95 %, rendimiento cuant.) del compuesto objetivo.
- 10 CL-EM (Método 3) $R_t = 0,96$ min; EM (ESIpos): $m/z = 411$ (M+H)⁺

Ejemplos de realización:**Ejemplo 1**

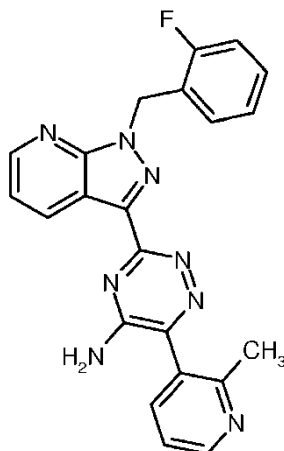
3-[1-(2-Fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6-(5-fluoropiridin-3-il)-1,2,4-triazin-5-amina



- 15 Bajo una atmósfera de argón se suspendieron 100 mg (pureza del 65 %, 0,183 mmol) de 6-cloro-3-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-1,2,4-triazin-5-amina en 4 ml de dioxano absoluto. Se añadieron 103 mg (0,731 mmol) de ácido (5-fluoropiridin-3-il)borónico y 25 mg (0,183 mmol) de carbonato de potasio y durante 10 min con agitación se condujo argón por la suspensión. A continuación se añadieron 3 mg (4,020 μ mol) de cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio(II) y de nuevo durante 1 min se condujo argón por la mezcla. La mezcla de reacción se agitó durante 20 min en el microondas a 140 °C. Se añadieron 5 mg (0,018 mmol) de triciclohexilfosfina y se agitó de nuevo durante 20 min en el microondas a 140 °C. Tras el enfriamiento se filtró la mezcla a través de un cartucho Extrelut y se lavó posteriormente con una mezcla de diclorometano/metanol (v/v = 20:1). El filtrado se concentró y el residuo se purificó por medio de HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo/agua, gradiente 20:80 \rightarrow 100:0). Se obtuvieron 59 mg del compuesto objetivo (58 % d. t.).
- 20 CL-EM (Método 4): $R_t = 4,78$ min; EM (ESIpos): $m/z = 417$ (M+H)⁺
- 25 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 5,92 (s, 2H), 7,17 (t, 1H), 7,23-7,27 (m, 3H), 7,35-7,41 (m, 1H), 7,51 (dd, 1H), 8,08 (dt, 1H), 8,73-8,78 (m, 3H), 8,96 (dd, 1H).

Ejemplo 2

3-[1-(2-Fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6-(,2-metilpiridin-3-il)-1,2,4-triazin-5-amina

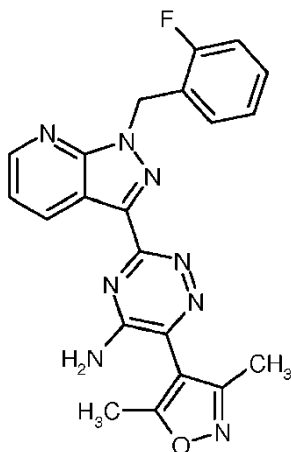


5 Bajo una atmósfera de argón se suspendieron 140 mg (pureza del 65 %, 0,256 mmol) de 6-cloro-3-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-1,2,4-triazin-5-amina en 5 ml de dioxano absoluto. Se añadieron 105 mg (0,767 mmol) de ácido (2-metilpiridin-3-il)borónico, 1,023 ml (1,023 mmol) de solución acuosa 1 N de carbonato de potasio así como 14 mg (0,051 mmol) de triciclohexilfosfina y durante 10 min con agitación se condujo argón por la suspensión. A continuación se añadieron 28 mg (0,038 mmol) de cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio(II) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min en el microondas a 140 °C. Se añadieron de nuevo 19 mg (0,026 mmol) de cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio(II) y la mezcla de reacción se agitó durante 40 min en el microondas a 150 °C. Tras el enfriamiento se filtró la mezcla a través de un cartucho Extrelut y se lavó posteriormente con una mezcla de diclorometano/metanol (v/v = 20:1). El filtrado se concentró y el residuo se purificó por medio de HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo/agua, gradiente 20:80 → 100:0). Se obtuvieron 26 mg del compuesto objetivo (18 % d. t.).

15 CL-EM (Método 4): $R_t = 4,27$ min; EM (ESIpos): $m/z = 413$ (M+H)⁺
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2,48 (s, 3H), 5,91 (s, 2H), 7,17 (t, 1H), 7,22-7,27 (m, 2H), 7,35-7,41 (m, 1H), 7,49 (dd, 1H), 7,68 (t, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,73 (dd, 1H), 8,77 (d, 1H), 8,95 (dd, 1H).

Ejemplo 3

6-(3,5-Dimetil-1,2-oxazol-4-il)-3-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-1,2,4-triazin-5-amina



20 Bajo una atmósfera de argón se suspendieron 140 mg (pureza del 65 %, 0,256 mmol) de 6-cloro-3-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-1,2,4-triazin-5-amina en 5 ml de dioxano absoluto. Se añadieron 154 mg (pureza del 70 %, 0,767 mmol) de ácido (3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)borónico, 1,023 ml (1,023 mmol) de solución acuosa 1 N de carbonato de potasio así como 14 mg (0,051 mmol) de triciclohexilfosfina y durante 10 min con agitación se condujo argón por la suspensión. A continuación se añadieron 28 mg (0,038 mmol) de cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min en el microondas a 140 °C. Se agitó de nuevo la mezcla de reacción durante 60 min en el microondas a 140 °C. Tras el enfriamiento se filtró la mezcla a través de un cartucho Extrelut y se lavó posteriormente con una mezcla de diclorometano/metanol (v/v = 20:1). El filtrado se concentró y el residuo se purificó por medio de HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo/agua, gradiente 20:80 → 100:0). Se obtuvieron 25 mg del compuesto objetivo (pureza del 95 %, 18 % d. t.).

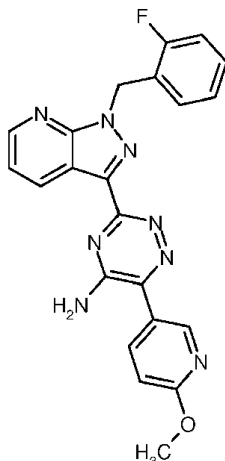
30

CL-EM (Método 4): $R_t = 4,73$ min; EM (ESIpos): $m/z = 417$ (M+H)⁺

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2,22 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 5,90 (s, 2H), 7,16 (t, 1H), 7,21-7,27 (m, 2H), 7,35-7,41 (m, 1H), 7,48 (dd, 1H), 8,72 (dd, 1H), 8,94 (dd, 1H).

Ejemplo 4

5 3-[1-(2-Fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6-(6-metoxipiridin-3-il)-1,2,4-triazin-5-amina

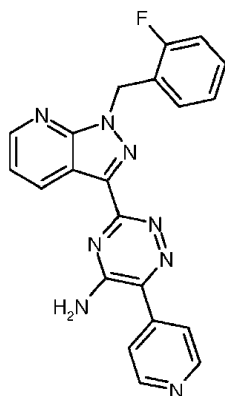


10 Bajo una atmósfera de argón se suspendieron 140 mg (pureza del 65 %, 0,256 mmol) de 6-cloro-3-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-1,2,4-triazin-5-amina en 5 ml de dioxano absoluto. Se añadieron 117 mg (0,767 mmol) de ácido (6-metoxipiridin-3-il)borónico, 1,023 ml (1,023 mmol) de solución acuosa 1 N de carbonato de potasio así como 14 mg (0,051 mmol) de triciclohexilfosfina y durante 10 min con agitación se condujo argón por la suspensión. A continuación se añadieron 28 mg (0,038 mmol) de cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio(II) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min en el microondas a 140 °C. Tras el enfriamiento se filtró la mezcla a través de un cartucho Extrelut y se lavó posteriormente con una mezcla de diclorometano/metanol (v/v = 20:1). El filtrado se concentró y el residuo se purificó por medio de HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo/agua, gradiente 20:80 → 100:0). Se obtuvieron 58 mg del compuesto objetivo (pureza del 85 %, 36 % d. t.).

15 CL-EM (Método 4): $R_t = 4,77$ min; EM (ESIpos): $m/z = 429$ (M+H)⁺
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3,96 (s, 3H), 5,92 (s, 2H), 7,02 (d, 1H), 7,16 (t, 1H), 7,21-7,27 (m, 2H), 7,36-7,40 (m, 1H), 7,51 (dd, 1H), 8,03 (dd, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,74 (dd, 1H), 8,95 (dd, 1H).

20 Ejemplo 5

3-[1-(2-Fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6-(piridin-4-il)-1,2,4-triazin-5-amina



25 Bajo una atmósfera de argón se suspendieron 140 mg (pureza del 65 %, 0,256 mmol) de 6-cloro-3-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-1,2,4-triazin-5-amina en 5 ml de dioxano absoluto. Se añadieron 122 mg (0,767 mmol) de clorhidrato de ácido piridin-4-ilborónico, 1,023 ml (1,023 mmol) de solución acuosa 1 N de carbonato de potasio así como 14 mg (0,051 mmol) de triciclohexilfosfina y durante 10 min con agitación se condujo argón por la suspensión. A continuación se añadieron 28 mg (0,038 mmol) de cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min en el microondas a 140 °C. Se agitó de nuevo la mezcla de reacción durante 60 min en el microondas a 140 °C. Tras el enfriamiento se filtró la mezcla a través de un cartucho Extrelut y se lavó posteriormente con una mezcla de diclorometano/metanol (v/v =

30

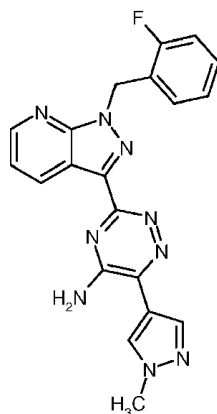
20:1). El filtrado se concentró y el residuo se purificó por medio de HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo/agua, gradiente 20:80 → 100:0). Se obtuvieron 36 mg del compuesto objetivo (33 % d. t.).

CL-EM (Método 4): $R_t = 4,41$ min; EM (ESIpos): $m/z = 399$ (M+H)⁺

5 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 5,90 (s, 2H), 7,16 (t, 1H), 7,22-7,27 (m, 2H), 7,35-7,41 (m, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,87 (d, 2H), 8,72 (dd, 1H), 8,84 (d, 2H), 8,96 (dd, 1H).

Ejemplo 6

3-[1-(2-Fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-triazin-5-amina



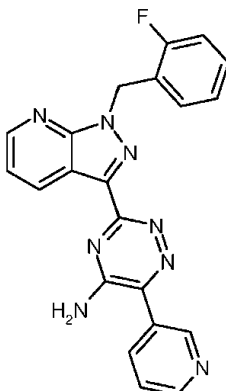
10 Bajo una atmósfera de argón se suspendieron 140 mg (pureza del 65 %, 0,256 mmol) de 6-cloro-3-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-1,2,4-triazin-5-amina en 5 ml de dioxano absoluto. Se añadieron 160 mg (0,767 mmol) de 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol, 1,023 ml (1,023 mmol) de solución acuosa 1 N de carbonato de potasio así como 14 mg (0,051 mmol) de triclorhexilfosfina y durante 10 min con agitación se condujo argón por la suspensión. A continuación se añadieron 28 mg (0,038 mmol) de cloruro 1,1'-bis(difenil-fosfino)ferrocenopaladio(II) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min en el microondas a 140 °C. Se agitó de nuevo la mezcla de reacción durante 15 min en el microondas a 140 °C. Tras el enfriamiento se filtró la mezcla a través de un cartucho Extrelut y se lavó posteriormente con una mezcla de diclorometano/metanol (v/v = 20:1). El filtrado se concentró y el residuo se purificó por medio de HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo/agua, gradiente 20:80 → 100:0). Se obtuvieron 66 mg del compuesto objetivo (47 % d. t.).

CL-EM (Método 4): $R_t = 4,40$ min; EM (ESIpos): $m/z = 402$ (M+H)⁺

20 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3,95 (s, 3H), 5,90 (s, 2H), 7,16 (dt, 1H), 7,22-7,27 (m, 2H), 7,35-7,41 (m, 1H), 7,49 (dd, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,73 (dd, 1H), 8,96 (dd, 1H).

Ejemplo 7

3-[1-(2-Fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6-(piridin-3-il)-1,2,4-triazin-5-amina



25 Bajo una atmósfera de argón se suspendieron 140 mg (pureza del 65 %, 0,256 mmol) de 6-cloro-3-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-1,2,4-triazin-5-amina en 5 ml de dioxano absoluto. Se añadieron 94 mg (0,767 mmol) de ácido piridin-3-ilborónico, 1,023 ml (1,023 mmol) de solución acuosa 1 N de carbonato de potasio así como 14 mg (0,051 mmol) de triclorhexilfosfina y durante 10 min con agitación se condujo argón por la suspensión. A continuación se añadieron 28 mg (0,038 mmol) de cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio(II) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min en el microondas a 140 °C. Tras el enfriamiento se filtró la mezcla a través de un cartucho Extrelut y se lavó posteriormente con una mezcla de diclorometano/metanol (v/v = 20:1). El filtrado se concentró y el residuo se purificó por medio de HPLC preparativa

30

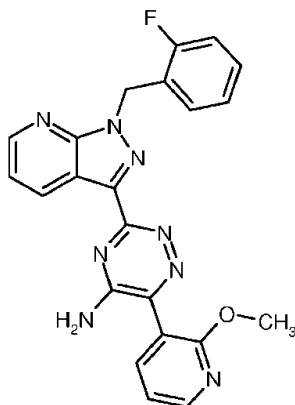
(eluyente: acetonitrilo/agua, gradiente 20:80 → 100:0). Se obtuvieron 77 mg del compuesto objetivo (65 % d. t.).

CL-EM (Método 4): $R_t = 4,47$ min; EM (ESIpos): $m/z = 399$ (M+H)⁺

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 5,92 (s, 2H), 7,17 (t, 1H), 7,22-7,27 (m, 2H), 7,36-7,41 (m, 1H), 7,51 (dd, 1H), 7,73 (dd, 1H), 8,27 (dt, 1H), 8,74 (dd, 1H), 8,82 (dd, 1H), 8,96 (dd, 2H).

5 Ejemplo 8

3-[1-(2-Fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6-(2-metoxipiridin-3-il)-1,2,4-triazin-5-amina



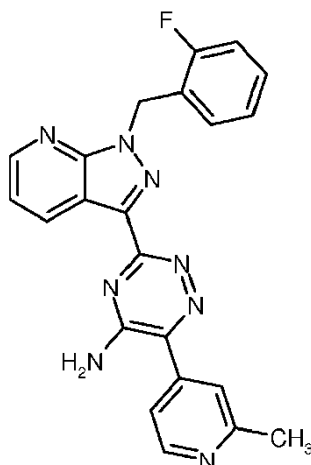
Bajo una atmósfera de argón se suspendieron 140 mg (pureza del 65 %, 0,256 mmol) de 6-cloro-3-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-1,2,4-triazin-5-amina en 5 ml de dioxano absoluto. Se añadieron 117 mg (0,767 mmol) de ácido (2-metoxipiridin-3-il)borónico, 1,023 ml (1,023 mmol) de solución acuosa 1 N de carbonato de potasio así como 14 mg (0,051 mmol) de triciclohexilfosfina y durante 10 min con agitación se condujo argón por la suspensión. A continuación se añadieron 28 mg (0,038 mmol) de cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio(II) y la mezcla de reacción se agitó durante 60 min en el microondas a 140 °C. Tras el enfriamiento se filtró la mezcla a través de un cartucho Extrelut y se lavó posteriormente con una mezcla de diclorometano/metanol (v/v = 20:1). El filtrado se concentró y el residuo se purificó por medio de HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo/agua, gradiente 20:80 → 100:0). Se obtuvieron 38 mg del compuesto objetivo (27 % d. t.).

CL-EM (Método 4): $R_t = 4,72$ min; EM (ESIpos): $m/z = 429$ (M+H)⁺

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3,32 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 5,88 (s, 2H), 7,13-7,27 (m, 3H), 7,34-7,40 (m, 1H), 7,44 (dd, 1H), 7,53-7,65 (m, 1H), 7,87 (dd, 1H), 8,36 (dd, 1H), 8,69 (dd, 1H), 8,95 (dd, 1H).

20 Ejemplo 9

3-[1-(2-Fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6-(2-metilpiridin-4-il)-1,2,4-triazin-5-amina



Bajo una atmósfera de argón se suspendieron 140 mg (pureza del 65 %, 0,256 mmol) de 6-cloro-3-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-1,2,4-triazin-5-amina en 5 ml de dioxano absoluto. Se añadieron 105 mg (0,767 mmol) de ácido (2-metilpiridin-4-il)borónico, 1,023 ml (1,023 mmol) de solución acuosa 1 N de carbonato de potasio así como 14 mg (0,051 mmol) de triciclohexilfosfina y durante 10 min con agitación se condujo argón por la suspensión. A continuación se añadieron 28 mg (0,038 mmol) de cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio(II) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min en el microondas a 140 °C. Se añadieron de nuevo 19 mg (0,026 mmol) de cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio(II) y la mezcla de reacción se agitó durante 40 min en el microondas a 150 °C. Tras el enfriamiento se filtró la mezcla a través de un

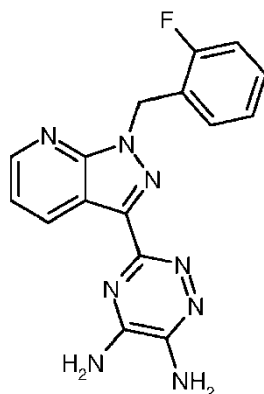
cartucho Extrelut y se lavó posteriormente con una mezcla de diclorometano/metanol (v/v = 20:1). El filtrado se concentró y el residuo se purificó por medio de HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo/agua, gradiente 20:80 → 100:0). Se obtuvieron 53 mg del compuesto objetivo (pureza del 92 %, 41 % d. t.).

CL-EM (Método 4): $R_t = 4,25$ min; EM (ESIpos): $m/z = 413$ (M+H)⁺

5 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2,72 (s, 3H), 5,91 (s, 2H), 7,16 (t, 1H), 7,22-7,29 (m, 2H), 7,35-7,41 (m, 1H), 7,49 (dd, 1H), 7,93 (d, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,72 (dd, 1H), 8,83 (d, 1H), 8,96 (dd, 1H).

Ejemplo 10

3-[1-(2-Fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-1,2,4-triazin-5,6-diamina



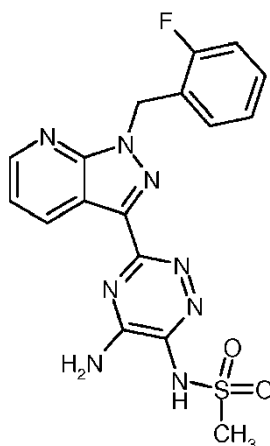
10 Se proporcionaron 3,602 g (10,677 mmol) de 6-amino-3-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-1,2,4-triazin-5-ol en 45 ml de cloruro de tionilo y se calentaron durante 3 h a reflujo. La mezcla de reacción se diluyó con 200 ml de acetonitrilo seco y con enfriamiento con hielo se añadió gota a gota en 500 ml de solución acuosa concentrada de amoníaco (al 35 %). La mezcla se agitó durante la noche a TA. El acetonitrilo se separó en un rotavapor y el precipitado se separó por filtración con succión. Se obtuvieron 3,541 g (pureza del 67 %, 66 % d. t.) del compuesto objetivo. Una pequeña cantidad se purificó por medio de HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo/agua con un 0,1 % de TFA, gradiente 30:70 → 95:5).

CL-EM (Método 1): $R_t = 0,71$ min; EM (ESIpos): $m/z = 337$ (M+H)⁺

15 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 5,90 (s, 2H), 7,13-7,18 (m, 1H), 7,21-7,27 (m, 2H), 7,35-7,41 (m, 1H), 7,45-7,53 (m, 3H), 8,53 (s a, 1H), 8,75 (dd, 1H), 8,84 (dd, 1H), 9,52 (s a, 1H).

20 Ejemplo 11

N-[5-Amino-3-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-1,2,4-triazin-6-il]metanosulfonamida



25 Se mezclaron 200 mg (0,595 mmol) de 3-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-1,2,4-triazin-5,6-diamina con 8 ml de diclorometano y se enfriaron hasta 0 °C. Se añadieron 545 mg (4,757 mmol) de cloruro de ácido metanosulfónico así como 481 mg (4,757 mmol) de trimetilamina y se agitó la mezcla a TA durante 72 h. La mezcla se diluyó con diclorometano y el precipitado se separó por filtración con succión. El filtrado se distribuyó entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró en un rotavapor. El residuo se purificó por medio de HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo/agua con un 0,1 % de TFA, gradiente 30:70 → 95:5). Se obtuvieron 57 mg (18 % d. t.) del compuesto objetivo.

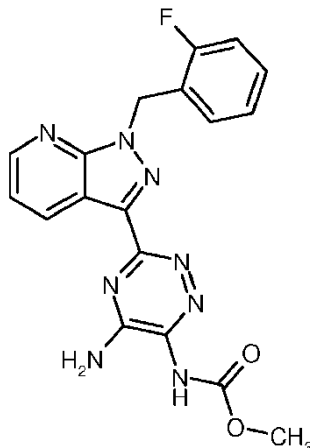
30 CL-EM (Método 2): $R_t = 0,77$ min; EM (ESIpos): $m/z = 415$ (M+H)⁺

¹H-RMN (400 MHz, TFA-d₁): δ [ppm] = 3,47 (s, 3H), 6,05 (s, 2H), 7,08-7,14 (m, 1H), 7,29 (t, 1H), 7,44-7,50 (m, 1H),

7,54-7,60 (m, 1H), 8,09 (dd, 1H), 9,05-9,09 (m, 1H), 9,54 (dd, 1H).

Ejemplo 12

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

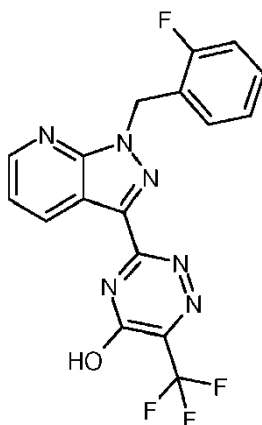


5 Se mezclaron 200 mg (pureza del 67 %, 0,398 mmol) de 3-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-1,2,4-triazin-5,6-diamina con 4 ml de diclorometano y se enfriaron hasta 0 °C. Se añadieron 151 mg (1,594 mmol) de cloroformiato de metilo disueltos en 1 ml de diclorometano así como 161 mg (1,594 mmol) de trietilamina y se agitó la mezcla a TA durante 15 min. El precipitado se separó por filtración con succión y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 97 mg (61 % d. t.) del compuesto objetivo.

10 CL-EM (Método 5): $R_t = 2,09$ min; EM (ESIpos): $m/z = 395$ (M+H)⁺
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 4,00 (s, 3H), 5,79 (s, 2H), 7,11-7,16 (m, 2H), 7,20-7,25 (m, 1H), 7,32-7,40 (m, 2H), 8,00 (d a, 1H), 8,56 (d a, 1H), 8,64 (dd, 1H), 8,75 (dd, 1H), 9,86 (s, 1H).

Ejemplo 13

3-[1-(2-Fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6-(trifluorometil)-1,2,4-triazin-5-ol



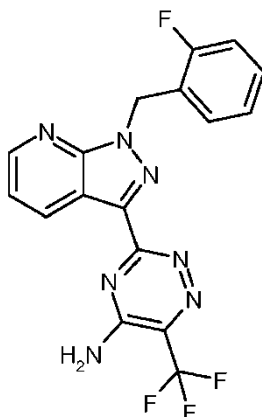
15 Se dispusieron 1,098 g (7,035 mmol) de 3,3,3-trifluoro-2-oxopropanoato de metilo en 10 ml de etanol y se calentaron hasta reflujo. A continuación se añadieron 2,000 g (7,035 mmol) de 1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboximidohidrazida suspendidos en 25 ml de etanol y se calentaron durante la noche hasta reflujo. Tras el enfriamiento se filtró la mezcla, se lavó la torta de filtro con poco etanol y se purificó por medio de HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo/agua con un 0,1 % de TFA, proporción 45:55). Se obtuvieron 710 mg del compuesto objetivo (pureza del 93 %, 24 % d. t.).

20 CL-EM (Método 1) $R_t = 0,97$ min; EM (ESIpos): $m/z = 391$ (M+H)⁺
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 5,94 (s, 2H), 7,12-7,19 (m, 1H), 7,21-7,29 (m, 2H), 7,33-7,42 (m, 1H), 7,55 (dd, 1H), 8,73 (dd, 1H), 8,78 (dd, 1H).

25

Ejemplo 14

3-[1-(2-Fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6-(trifluorometil)-1,2,4-triazin-5-amina

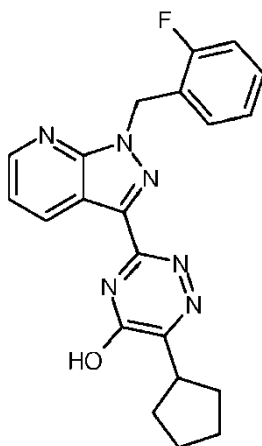


5 Se mezclaron 690 mg (1,768 mmol) de 3-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6-(trifluorometil)-1,2,4-triazin-5-ol con 9 ml de cloruro de fosforilo y se agitaron durante la noche a TA. La mezcla de reacción se diluyó con 50 ml de acetonitrilo seco y con enfriamiento con hielo se introdujo con agitación en 123 ml de solución acuosa concentrada de amoníaco (25 %). Se agitó durante 48 h a TA y durante 24 h a 50 °C. Tras el enfriamiento se separó el acetonitrilo en un rotavapor, se añadió agua, el precipitado se separó por filtración con succión y se lavó la torta de filtro con poca agua. El residuo se purificó por medio de HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo/agua con un 0,1

10 % de TFA, gradiente 30:70 → 95:5). Se obtuvieron 125 mg (18 % d. t.) del compuesto objetivo.
 CL-EM (Método 1) $R_t = 1,02$ min; EM (ESlpos): $m/z = 390$ (M+H)⁺
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 5,94 (s, 2H), 7,16 (t, 1H), 7,22-7,27 (m, 2H), 7,35-7,40 (m, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,79 (s a, 1H), 8,72 (dd, 1H), 8,78 (s a, 1H), 8,94 (dd, 1H).

Ejemplo 15

15 6-Ciclopentil-3-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-1,2,4-triazin-5-ol



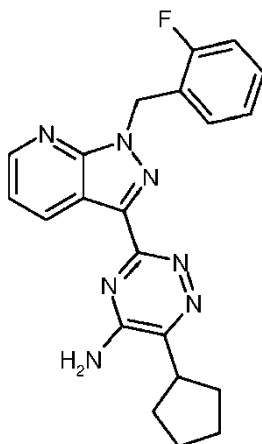
20 Se dispusieron 1,197 g (7,035 mmol) de ciclopentil(oxo)acetato de etilo en 15 ml de etanol y se calentaron hasta reflujo. A continuación se añadieron 2,000 g (7,035 mmol) de 1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboximidohidrazida suspendidos en 20 ml de etanol y se calentaron durante la noche hasta reflujo. Tras el enfriamiento se concentró la mezcla y el residuo se purificó por medio de HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo/agua con un 0,1 % de TFA, proporción 45:55). Se obtuvieron 749 mg del compuesto objetivo (26 % d. t.).

CL-EM (Método 2) $R_t = 1,10$ min; EM (ESlpos): $m/z = 391$ (M+H)⁺ ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,60-1,78 (m, 6H), 1,91-1,98 (m, 2H), 5,90 (s, 2H), 7,15 (t, 1H), 7,22-7,28 (m, 2H), 7,35-7,40 (m, 1H), 7,48-7,51 (m, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,75 (dd, 1H), 14,25 (s a, 1H).

25

Ejemplo 16

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



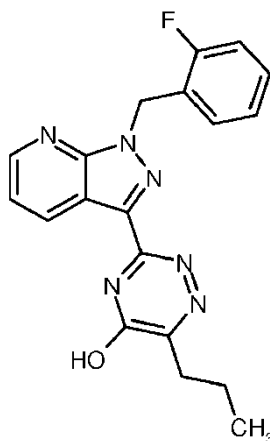
5 Se mezclaron 730 mg (1,870 mmol) de 6-ciclopentil-3-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-1,2,4-triazin-5-ol con 9 ml de cloruro de fosforilo y se calentaron durante la noche a TA. La mezcla de reacción se diluyó con 50 ml de acetonitrilo seco y con enfriamiento con hielo se introdujo con agitación en 130 ml de solución acuosa concentrada de amoníaco (al 25 %). Se agitó durante 48 h a TA y durante 24 h a 50 °C. Tras el enfriamiento se separó el acetonitrilo en un rotavapor, el precipitado se separó por filtración con succión y se lavó la torta de filtro con poco agua. El residuo se purificó por medio de HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo/agua con un 0,1 % de TFA, gradiente 30:70 → 95:5). Se obtuvieron 508 mg (70 % d. t.) del compuesto objetivo.

10 CL-EM (Método 1) $R_t = 0,90$ min; EM (ESIpos): $m/z = 390$ (M+H)⁺

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,62-1,88 (m, 6H), 2,01-2,09 (m, 2H), 3,36 (quint, 1H), 5,92 (s, 2H), 7,16 (t, 1H), 7,22-7,29 (m, 2H), 7,35-7,41 (m, 1H), 7,54 (dd, 1H), 8,76 (dd, 1H), 8,90 (dd, 1H).

Ejemplo 17

15 3-[1-(2-Fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6-propil-1,2,4-triazin-5-ol



20 Se dispusieron 0,916 g (7,035 mmol) de 2-oxopentanoato de metilo en 15 ml de etanol y se calentaron hasta reflujo. A continuación se añadieron 2,000 g (7,035 mmol) de 1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboximidohidrazida suspendidos en 20 ml de etanol y se calentaron durante la noche hasta reflujo. Tras el enfriamiento se separó la mezcla por filtración con succión, se lavó la torta de filtro con poco etanol y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 1,75 g del compuesto objetivo (pureza del 92 %, 63 % d. t.).

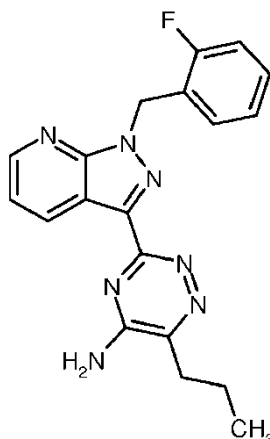
CL-EM (Método 1) $R_t = 0,96$ min; EM (ESIpos): $m/z = 365$ (M+H)⁺

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,95 (t, 3H), 1,66 (sext, 2H), 2,60 (t, 2H), 5,90 (s, 2H), 7,15 (t, 1H), 7,22-7,27 (m, 2H), 7,35-7,40 (m, 1H), 7,50 (dd, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,75 (dd, 1H), 14,27 (s a, 1H).

25

Ejemplo 18

3-[1-(2-Fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6-propil-1,2,4-triazin-5-amina

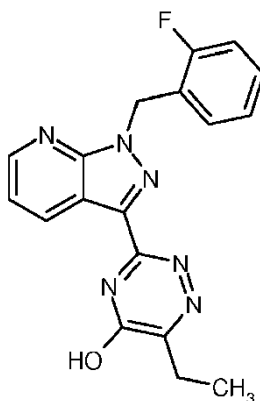


5 Se mezclaron 1,730 g (4,748 mmol) de 3-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6-propil-1,2,4-triazin-5-ol con 23 ml de cloruro de fosforilo y se agitaron durante la noche a TA. La mezcla de reacción se diluyó con 100 ml de acetonitrilo seco y con enfriamiento con hielo se introdujo con agitación en 330 ml de solución acuosa concentrada de amoníaco (al 25 %). Se agitó durante 48 h a TA y durante 24 h a 50 °C. Tras el enfriamiento se concentró en un rotavapor, se mezcló con agitación el residuo con 200 ml de agua, se separó por filtración con succión y la torta de filtro se lavó con poco agua. El residuo se purificó por medio de HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo/agua con un

10 0,1 % de TFA, gradiente 30:70 → 95:5). Se obtuvieron 1,360 g (60 % d. t.) del compuesto objetivo.

CL-EM (Método 1) $R_t = 0,82$ min; EM (ESIpos): $m/z = 364$ (M+H)⁺¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,00 (t, 3H), 1,72 (sext, 2H), 2,76 (t, 2H), 5,92 (s, 2H), 7,16 (t, 1H), 7,22-7,28 (m, 2H), 7,35-7,41 (m, 1H), 7,53 (dd, 1H), 8,76 (dd, 1H), 8,89 (dd, 1H).**Ejemplo 19**

15 6-Etil-3-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-1,2,4-triazin-5-ol



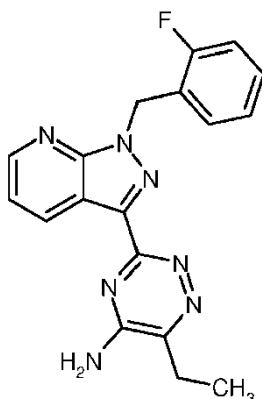
20 Se dispusieron 0,817 g (7,035 mmol) de 2-oxobutanoato de metilo en 15 ml de etanol y se calentaron hasta reflujo. A continuación se añadieron 2,000 g (7,035 mmol) de 1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboximidohidrazida suspendidos en 20 ml de etanol y se calentaron durante la noche hasta reflujo. Tras el enfriamiento se separó la mezcla por filtración con succión, se lavó la torta de filtro con poco etanol y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 1,83 g del compuesto objetivo (74 % d. t.).

CL-EM (Método 5) $R_t = 1,98$ min; EM (ESIpos): $m/z = 351$ (M+H)⁺¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,17 (t, 3H), 2,66 (c, 2H), 5,90 (s, 2H), 7,15 (t, 1H), 7,22-7,27 (m, 2H), 7,35-7,41 (m, 1H), 7,50 (dd, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,75 (d, 1H), 14,25 (s a, 1H).

25

Ejemplo 20

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

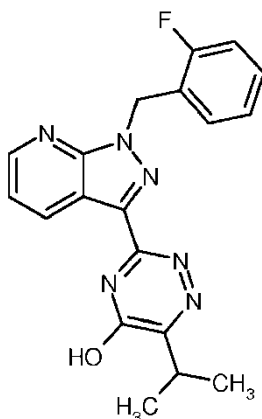


5 Se mezclaron 1,800 g (5,138 mmol) de 6-etil-3-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-1,2,4-triazin-5-ol con 25 ml de cloruro de fosforilo y se calentaron durante la noche a TA. La mezcla de reacción se diluyó con 100 ml de acetonitrilo seco y con enfriamiento con hielo se introdujo con agitación en 375 ml de solución acuosa concentrada de amoníaco (al 25 %). Se agitó durante 4 h a TA. Se concentró en un rotavapor y se distribuyó el residuo entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró en un rotavapor. El residuo se purificó por medio de HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo/agua con un 0,1 % de TFA, gradiente 30:70 →

10 95:5). Se obtuvieron 157 mg (8 % d. t.) del compuesto objetivo.
 CL-EM (Método 1) $R_t = 0,81$ min; EM (ESIpos): $m/z = 350$ (M+H)⁺
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,26 (t, 3H), 2,80 (c, 2H), 5,92 (s, 2H), 7,16 (t, 1H), 7,22-7,29 (m, 2H), 7,35-7,41 (m, 1H), 7,54 (dd, 1H), 8,76 (dd, 1H), 8,89 (dd, 1H).

Ejemplo 21

15 3-[1-(2-Fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6-isopropil-1,2,4-triazin-5-ol



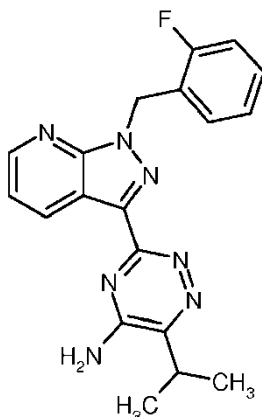
20 Se dispusieron 1,014 g (7,035 mmol) de 3-metil-2-oxobutanoato de etilo en 15 ml de etanol y se calentaron hasta reflujo. A continuación se añadieron 2,000 g (7,035 mmol) de 1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboximidohidrazida suspendidos en 20 ml de etanol y se calentaron durante la noche hasta reflujo. Tras el enfriamiento se separó la mezcla por filtración con succión, se lavó la torta de filtro con poco etanol y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 918 mg del compuesto objetivo (36 % d. t.).

CL-EM (Método 1) $R_t = 1,01$ min; EM (ESIpos): $m/z = 365$ (M+H)⁺ ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,20 (d, 6H), 3,22 (sept, 1H), 5,90 (s, 2H), 7,15 (t, 1H), 7,22-7,27 (m, 2H), 7,35-7,40 (m, 1H), 7,49-7,52 (m, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,75 (dd, 1H), 14,30 (s a, 1 H).

25

Ejemplo 22

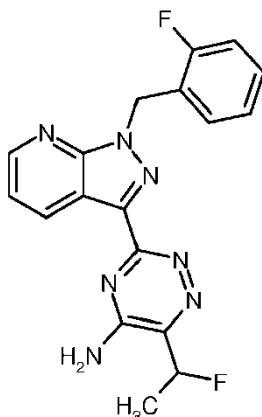
3-[1-(2-Fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6-isopropil-1,2,4-triazin-5-amina



5 Se mezclaron 900 mg (5,138 mmol) de 3-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6-isopropil-1,2,4-triazin-5-ol con 12 ml de cloruro de fosforilo y se calentaron durante la noche a TA. La mezcla de reacción se diluyó con 50 ml de acetonitrilo seco y con enfriamiento con hielo se introdujo con agitación en 173 ml de solución acuosa concentrada de amoníaco (al 25 %). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a TA y durante 6 h a 50 °C. Tras el enfriamiento se concentró en un rotavapor. El residuo se distribuyó entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró en un rotavapor. El residuo se mezcló con agitación con dietiléter, se separó por filtración con succión y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 266 mg (pureza del 92 %, 27 % d. t.) del compuesto objetivo.

CL-EM (Método 2) $R_t = 0,82$ min; EM (ESIpos): $m/z = 364$ (M+H)⁺¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,28 (d, 6H), 3,24 (sept, 1H), 5,84 (s, 2H), 7,12-7,26 (m, 3H), 7,33-7,39 (m, 1H), 7,41 (dd, 1H), 8,66 (d, 1H), 8,91 (d, 1H).**15 Ejemplo 23**

3-[1-(2-Fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6-(1-fluoroetil)-1,2,4-triazin-5-amina



20 Se dispusieron 290 mg (pureza del 95 %, 0,671 mmol) de 2-{5-amino-3-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-1,2,4-triazin-6-il}-2-fluoropropanoamida en 2,6 ml de ácido acético y se mezclaron con 2 gotas de ácido clorhídrico 1 N. La mezcla se agitó durante 30 min a 100 °C en un microondas. Tras el enfriamiento se mezcló la solución de reacción con acetato de etilo y se lavó con solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó por medio de HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo/agua, gradiente 30:70 → 95:5). Se obtuvieron 23 mg (pureza del 89 %, 8 % d. t.) del compuesto objetivo.

CL-EM (Método 1) $R_t = 0,88$ min; EM (ESIpos): $m/z = 368$ (M+H)⁺¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,76 (dd, 3H), 5,86 (s, 2H), 6,03 (dc, 1H), 7,13-7,26 (m, 3H), 7,34-7,40 (m, 1H), 7,44 (dd, 1H), 7,50 (s a, 1H), 8,24 (s a, 1H), 8,69 (dd, 1H), 8,92 (dd, 1H).**B. Evaluación de la actividad farmacológica**

La acción farmacológica de los compuestos de acuerdo con la invención puede mostrarse en los siguientes ensayos:

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

- 5 Se anestesian conejos mediante un golpe en la nuca y se desangran. Se extrae la aorta, se libera del tejido adherido, se divide en anillos de 1,5 mm de anchura y se llevan individualmente con una tensión previa en baños de órganos de 5 ml con solución de Krebs-Henseleit caliente a 37 °C, gasificada con carbógeno, de la siguiente composición (respectivamente mM): cloruro de sodio: 119; cloruro de potasio: 4,8; cloruro de calcio dihidratado: 1; sulfato de magnesio heptahidratado: 1,4; dihidrogenofosfato de potasio: 1,2; hidrogenocarbonato de sodio: 25; glucosa: 10. La fuerza de contracción se registra con celdas Statham UC2, se amplifica y se digitaliza a través de convertidores A/D (DAS-1802 HC, Keithley Instruments München) y se registra en paralelo en registradores de traza continua. Para la generación de una contracción se añade fenilefrina al baño de forma acumulativa en una concentración creciente. Después de varios ciclos de control se añade la sustancia que va a examinarse en cada ciclo posterior en una dosificación respectivamente creciente y se compara la magnitud de la contracción con la magnitud de la contracción conseguida en el último ciclo previo. A partir de esto se calcula la concentración que es necesaria para reducir la magnitud del valor de control en un 50 % (valor Cl_{50}). El volumen de aplicación convencional asciende a 5 μ l, la proporción de DMSO en la solución de baño corresponde al 0,1 %.
- 10
- 15 En la siguiente tabla (tabla 1) se reproducen valores Cl_{50} representativos de los compuestos de acuerdo con la invención:

Tabla 1:

N.º de ejemplo	Cl_{50} [nM]
11	2960
12	112
13	2630
14	52
15	1090
16	25
18	30
20	30
21	916
22	27
23	23

B-2. Acción en línea celular indicadora de guanilato ciclasa recombinante

- 20 Se determina la acción celular de los compuestos de acuerdo con la invención en una línea celular indicadora de guanilato ciclasa recombinante, tal como se describe en F. Wunder y col., Anal. Biochem. 339, 104-112 (2005).
- En la siguiente tabla (tabla 2) están reproducidos valores representativos (CEM = concentración eficaz mínima) para los compuestos de acuerdo con la invención:

Tabla 2:

N.º de ejemplo	MEC [μ M]
1	0,1
2	0,1
3	0,3
4	0,03
5	0,1

(continuación)

N.º de ejemplo	MEC [μ M]
6	0,1
7	0,1
8	0,1
9	0,1
10	0,1
11	1,0
12	0,3
13	3,0
14	0,03
15	1,0
16	0,03
17	1,0
18	0,1
19	1,0
20	0,1
21	0,3
22	0,1
23	0,1

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

5 Para la medición de la presión sanguínea descrita a continuación en ratas despiertas se usa un sistema de telemetría que puede obtenerse en el mercado de la empresa DATA SCIENCES INTERNATIONAL DSI, EE.UU.

El sistema está compuesto de 3 componentes principales:

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

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

Material animal

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

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

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

Implantación de los emisores

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

- 5 Para la implantación, los animales en ayunas se anestesian con pentobarbital (nembutal, Sanofi: 50 mg/kg i.p.) y se rasuran y desinfectan ampliamente en el lado abdominal. Después de abrir la cavidad abdominal a lo largo de la línea alba se introduce el catéter de medición cargado con líquido del sistema por encima de la bifurcación cranealmente hacia la aorta descendente y se fija con adhesivo tisular (VetBonD TM, 3M). La carcasa del emisor se fija intraperitonealmente en la musculatura de la pared abdominal y se cierra capa a capa la herida.
- 10 Post-quirúrgicamente, para la profilaxis frente a infecciones se administra un antibiótico (Tardomyocel COMP Bayer 1 ml/kg s.c.).

Sustancias y soluciones

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

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

Desarrollo del ensayo

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

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

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

Durante el transcurso convencional se miden a lo largo de en cada caso 10 segundos de duración:

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

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

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

Evaluación

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

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

protocolos de ensayo se archivan en forma de papel clasificados por números en carpetas.

Bibliografía

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

B-4. Determinación de parámetros farmacocinéticos tras administración intravenosa y oral

10 Los parámetros farmacocinéticos de los compuestos de acuerdo con la invención se determinan en ratones CD-1 machos, ratas Wister machos y perros Beagle hembras. La administración intravenosa se realiza en ratones y ratas por medio de una formulación de plasma/DMSO específica de la especie y en perros por medio de una formulación de agua/PEG400/etanol. La administración oral de la sustancia disuelta por medio de sonda esofágica se realiza en todas las especies basándose en una formulación de agua/PEG400/etanol. A las ratas se les coloca un catéter de silicona en la vena yugular externa derecha para simplificar la extracción de sangre antes de la administración de sustancia. La operación se realiza al menos un día antes del ensayo con anestesia de isoflurano y con administración de un analgésico (atropina/Rimadyl (3/1) 0,1 ml s.c.). La extracción de sangre (por regla general más de 10 momentos) se realiza en un intervalo de tiempo que incluye momentos terminales de al menos 24 a como máximo 72 horas tras administración de sustancias. La sangre se conduce a tubos con heparina durante la extracción. Así entonces se obtiene el plasma sanguíneo por medio de centrifugación y eventualmente se almacena a -20 °C hasta el procesamiento posterior.

15 A las muestras de los compuestos de acuerdo con la invención, muestras de calibración y cualificadores se añade un patrón interno (éste puede ser también una sustancia químicamente no relacionada) y le sigue una precipitación de proteínas por medio de acetonitrilo en exceso. Tras adición de una solución tampón, que está adaptada a las condiciones de CL, y agitación en vórtex siguiente se centrifuga a 1000 g. El sobrenadante se mide por medio de CL-EM/EM usando columnas de fase inversa C18 y mezclas de eluyentes variables. La cuantificación de las sustancias se realiza por medio de las alturas o superficies de pico de cromatogramas de iones extraídos de experimentos específicos de monitorización de iones seleccionados, *selected ion monitoring*.

25 A partir de los desarrollos de concentración en plasma-tiempo determinados se calculan los parámetros farmacocinéticos, tales como AUC, $C_{m\acute{a}x}$, $t_{1/2}$ (tiempo de vida medio terminal), MRT (*Mean Residence Time*, tiempo de residencia medio) y CL (aclaramiento) por medio de un programa informático farmacocinético validado.

30 Dado que se realiza la cuantificación de sustancia en plasma, debe determinarse la distribución de sangre/plasma de la sustancia para poder adaptar los parámetros farmacocinéticos de manera correspondiente. Para ello se incubaba una cantidad definida de sustancia en sangre completa con heparina de la correspondiente especie durante 20 min en una mezcladora de rodillos de movimiento asimétrico. Tras centrifugación a 1000 g se mide la concentración en el plasma (por medio de CL-EM/EM; véase anteriormente) y mediante formación de cocientes se proporciona el valor C_{sangre}/C_{plasma} .

B-5. Estudio del metabolismo

35 Para la determinación del perfil de metabolismo de los compuestos de acuerdo con la invención se incuban éstos con enzimas de citocromo humano recombinante P450 (CYP), microsomas hepáticos o con hepatocitos frescos primarios de distintas especies de animal (por ejemplo rata, perro) como también de origen humano, para obtener y comparar información sobre un metabolismo de fase I y fase II hepático a ser posible completo así como sobre la enzimas participantes en el metabolismo.

40 Los compuestos de acuerdo con la invención se incubaron con una concentración de aproximadamente 0,1-10 μ 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 mezcla de reacción de incubación. Los microsomas hepáticos y las enzimas recombinantes se incubaron en tampón fosfato de potasio 50 mM pH 7,4 con y sin sistema de generación de NADPH, que está compuesto de NADP⁺ 1 mM, glucosa-6-fosfato 10 mM y 1 unidad de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, a 37 °C. Los hepatocitos primarios se incubaron en suspensión en medio Williams E igualmente a 37 °C. Tras un tiempo de incubación de 0 - 4 h se detienen las mezclas de reacción de incubación con acetonitrilo (concentración final de aproximadamente el 30 %) y se separa por centrifugación la proteína a aproximadamente 15000 x g. Las muestras así detenidas o bien se analizan directamente o se almacenan a -20 °C hasta el análisis.

45 El análisis se realiza por medio de cromatografía de líquidos de alta resolución con detección mediante espectrometría de ultravioleta y de masas (HPLC-UV-EM/EM). Para ello se cromatografían los sobrenadantes de las muestras de incubación con columnas de fase inversa C18 adecuadas y mezclas de eluyentes variables de acetonitrilo y solución acuosa 10 mM de formiato de amonio o un 0,05 % de ácido fórmico. Los cromatogramas de UV en unión con datos de espectrometría de masas sirvan para la identificación, el esclarecimiento de la estructura y

la estimación cuantitativa de los metabolitos y la reducción metabólica cuantitativa del compuesto de acuerdo con la invención en las mezclas de reacción de incubación.

C. Ejemplos de realización para composiciones farmacéuticas

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

Comprimido:

Composición:

10 100 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 del comprimido 212 mg. Diámetro 8 mm, radio de convexidad 12 mm.

Preparación:

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

Suspensión administrable por vía oral:

Composición:

20 1000 mg del compuesto de acuerdo con la invención, 1000 mg de etanol (96 %), 400 mg de Rhodigel® (goma xantana de la empresa FMC, Pennsylvania, EE.UU.) y 99 g de agua.

Una dosis individual de 100 mg del compuesto de acuerdo con la invención corresponde a 10 ml de suspensión oral.

Preparación:

25 Se suspende el Rhodigel en etanol, se añade el compuesto de acuerdo con la invención a la suspensión. Con agitación se realiza la adición de agua. Se agita durante aproximadamente 6 h hasta que termina el hinchamiento de Rhodigel.

Solución administrable por vía oral:

Composición:

30 500 mg del compuesto de acuerdo con la invención, 2,5 g de polisorbato y 97 g de polietilenglicol 400. Una dosis individual de 100 mg del compuesto de acuerdo con la invención corresponde a 20 g de solución oral.

Preparación:

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.

Solución 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 de cloruro de sodio isotónica, solución de glucosa al 5 % y/o solución de PEG 400 al 30 %). La solución se esteriliza por filtración y se envasa en recipientes para inyección estériles y libres de pirógenos.

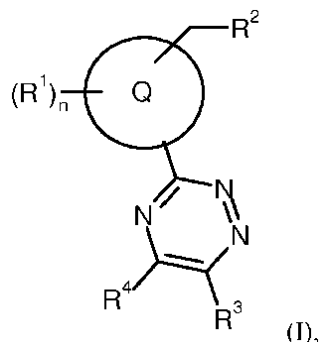
Pirimidinas condensadas sustituidas y su uso

Resumen

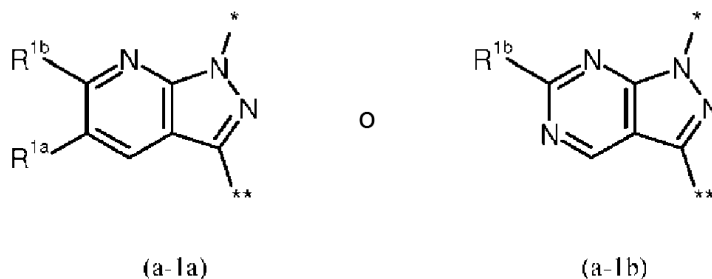
40 La presente solicitud se refiere a nuevas pirimidinas condensadas sustituidas, a procedimientos para su preparación, a su uso sola o en combinaciones para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades así como a su uso para la preparación de fármacos para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, en particular para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades cardiovasculares.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I)



5 en la que el anillo Q representa un grupo de fórmula



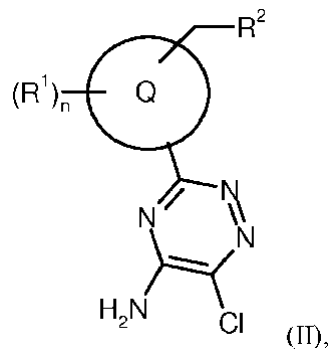
en las que

10 * representa el sitio de unión a $-\text{CH}_2\text{-R}^2$,
 ** representa el sitio de unión al anillo de triazina,
 R^{1a} representa hidrógeno o flúor,
 R^{1b} representa hidrógeno o metilo,
 R^2 representa 3,3,3-trifluoroprop-1-ilo, 2,2,3,3-tetrafluoroprop-1-ilo, 2,2,3,3,3-pentafluoroprop-1-ilo, fenilo o
 15 piridilo, estando sustituido fenilo con 1 a 3 sustituyentes de flúor y pudiendo estar sustituido piridilo con 1
 sustituyente de flúor,
 R^3 representa difluorometilo, trifluorometilo, alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo,
 metilsulfonilamino, metoxicarbonilamino, fenilo, pirazolilo, oxazolilo o piridilo, pudiendo estar sustituido alquilo
 20 ($\text{C}_1\text{-C}_6$) con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de flúor, trifluorometilo,
 ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, metoxilo y etoxilo, y pudiendo estar
 sustituidos fenilo, pirazolilo, oxazolilo y piridilo con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí
 del grupo de flúor, cloro, difluorometilo, trifluorometilo, metilo, etilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo,
 trifluorometoxilo, metoxilo y etoxilo,
 R^4 representa hidroxilo o amino,

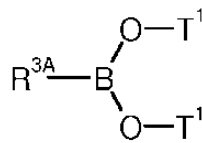
así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

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

[A] un compuesto de fórmula (II)



en la que n, Q, R¹ y R² tienen en cada caso los significados mencionados en la reivindicación 1, en un disolvente inerte en presencia de un catalizador de metal de transición adecuado con un compuesto de fórmula (III)



(III)

5

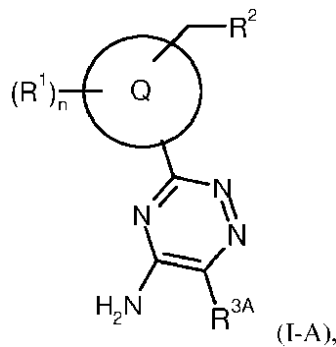
en la que

R^{3A} representa fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros, pudiendo estar sustituidos fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de halógeno, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇), difluorometoxilo, trifluorometoxilo y alcoxilo (C₁-C₆),

10

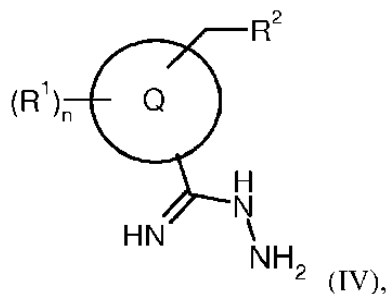
y

T¹ representa hidrógeno o alquilo (C₁-C₄), o los dos restos R¹¹ forman juntos un puente -C(CH₃)₂-C(CH₃)₂-, para dar un compuesto de fórmula (I-A)

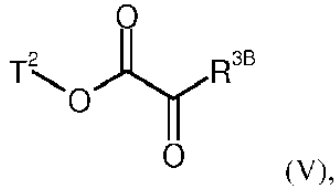


15

en la que n, Q, R¹, R² y R^{3A} tienen en cada caso los significados indicados en la reivindicación 1, o se hace reaccionar [B] un compuesto de fórmula (IV)



en la que n, Q, R¹ y R² tienen en cada caso los significados indicados en la reivindicación 1, en un disolvente inerte con un compuesto de fórmula (V)

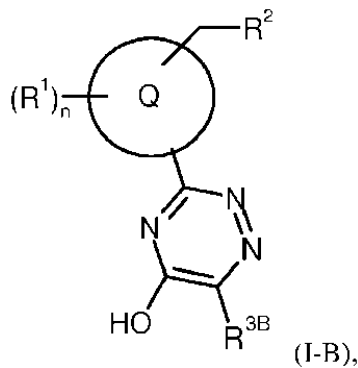


en la que

- 5 R^{3B} representa difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₆) o cicloalquilo (C₃-C₇), pudiendo estar sustituido alquilo (C₁-C₆) con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de halógeno, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇), difluorometoxilo, trifluorometoxilo y alcoxilo (C₁-C₆) y

T² representa alquilo (C₁-C₄),

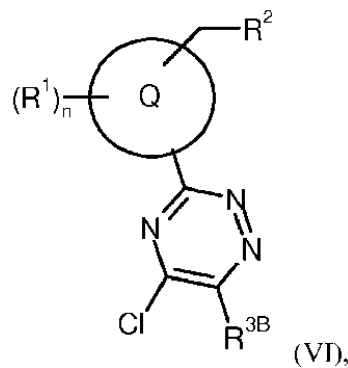
para dar un compuesto de fórmula (I-B)



10

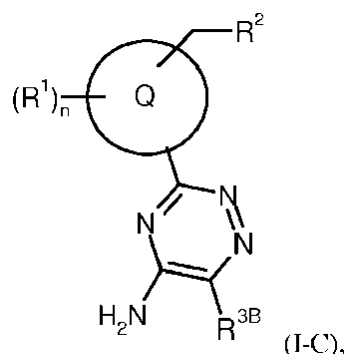
en la que n, Q, R¹, R² y R^{3B} tienen en cada caso los significados indicados anteriormente, o se transforma

[C] un compuesto de fórmula (I-B) con cloruro de fosforilo en un compuesto de fórmula (VI)



15

en la que n, Q, R¹, R² y R^{3B} tienen en cada caso los significados indicados anteriormente, y éste se hace reaccionar directamente con amoníaco para dar un compuesto de fórmula (I-C)



en la que n, Q, R¹, R² y R^{3B} tienen en cada caso los significados indicados anteriormente, y dado el caso se transforman los compuestos de fórmulas (I-A), (I-B) y (I-C) resultantes dado el caso 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 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 cardíaca, angina de pecho, hipertensión, hipertensión pulmonar, isquemias, enfermedades vasculares, insuficiencia renal, enfermedades tromboembólicas, enfermedades fibróticas y arteriosclerosis.
- 10 5. Fármaco que contiene un compuesto de fórmula (I), tal como se define en la reivindicación 1, en combinación con un coadyuvante inerte, no tóxico y farmacéuticamente adecuado.
6. Fármaco que contiene un compuesto de fórmula (I), tal como se define en la reivindicación 1, en combinación con otro principio activo seleccionado del grupo que está constituido por nitratos orgánicos, donadores de NO, inhibidores de GMPc-PDE, agentes de acción antitrombótica, agentes que reducen la tensión arterial así como agentes que modifican el metabolismo lipídico.
- 15 7. Fármaco según las reivindicaciones 5 o 6 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.