

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 616 042**

51 Int. Cl.:

C07D 519/00 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.02.2014 PCT/EP2014/053585**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.09.2014 WO2014131741**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.02.2014 E 14706575 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.11.2016 EP 2961754**

54 Título: **Pirazolopiridinas sustituidas con bencilo y su uso**

30 Prioridad:

01.03.2013 EP 13157430

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

09.06.2017

73 Titular/es:

**BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT
(100.0%)
Müllerstrasse 178
13353 Berlin , DE**

72 Inventor/es:

**FOLLMANN, MARKUS;
STASCH, JOHANNES-PETER;
REDLICH, GORDEN;
LANG, DIETER;
VAKALOPOULOS, ALEXANDROS;
WUNDER, FRANK y
TERSTEEGEN, ADRIAN**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 616 042 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

Pirazolopiridinas sustituidas con bencilo y su uso

La presente solicitud se refiere a nuevas pirazolopiridinas sustituidas con bencilo, 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.

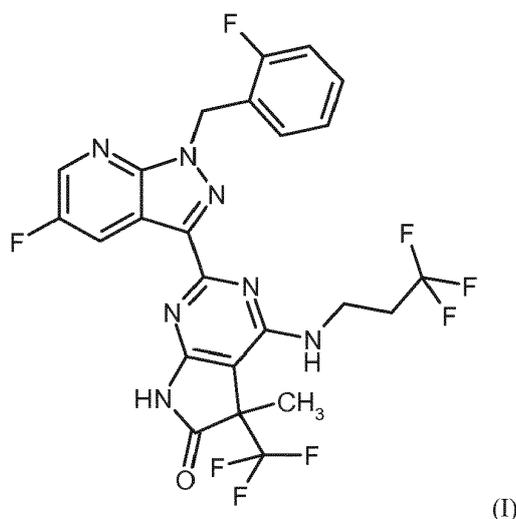
Para la estimulación terapéutica de la guanilato ciclasa soluble se han usado hasta ahora exclusivamente compuestos tales como nitratos orgánicos, cuya acción se basa en NO. Este se forma mediante bioconversión y activa la guanilato ciclasa soluble mediante el agarre al átomo central de hierro del grupo 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'-furyl)-1-bencilindazol [YC-1; Wu *et al.*, Blood 84 (1994), 4226; Mülsch *et al.*, Brit. J. Pharmacol. 120 (1997), 681]. A los estimuladores más nuevos de la guanilato ciclasa soluble pertenecen entre otros BAY 41-2272, BAY 41-8543 y Riociguat (BAY 63-2521) (véase por ejemplo Stasch J.-P. *et al.*, Nat. Rev. Drug Disc. 2006; 5: 755-768; Stasch J.-P. *et al.*, ChemMedChem 2009; 4: 853-865. Stasch J.-P. *et al.*, Circulation 2011; 123: 2263-2273).

Como estimuladores de la guanilato ciclasa soluble se divulgan en los documentos WO 00/06568 y WO 00/06569 derivados 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 *et al.*, 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 y el documento WO 2011/149921 divulgan pirrolo- y dihidropirido-pirimidinas sustituidas como activadores de GCs. Como estimuladores de GCs se describen en el documento WO 2012/004259 aminopirimidinas condensadas, en los documentos WO 2012/004258, WO 2013/004785 así como WO 2013/030288 pirimidinas condensadas y triazinas. El documento WO 2012/28647 divulga pirazolopiridinas con distintos azaheterociclos para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares.

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 y/o su perfil de efectos secundarios.

Es objeto de la presente invención el compuesto con el nombre sistemático 2-[5-fluoro-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-metil-5-(trifluorometil)-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona y la fórmula estructural (I)



(I)

así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales. Los compuestos de acuerdo con la invención son los compuestos de fórmula (I), (I-A) y (I-B) y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, los compuestos comprendidos por la fórmula (I), (I-A) y (I-B) de las fórmulas mencionadas a continuación y sus sales, solvatos y solvatos de las sales así como los compuestos comprendidos por la fórmula (I), (I-A) y (I-B), mencionados a continuación como ejemplos de realización 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), (I-A) y (I-B) 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 benzenosulfónico, ácido naftalenodisulfónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico y ácido benzoico.

Las sales fisiológicamente inocuas de los compuestos 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, etildisopropilamina, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, dicitclohexilamina, 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 en distintas formas estereoisoméricas, es decir en forma de isómeros de configuración. La presente invención comprende, por tanto, los enantiómeros y sus mezclas. De tales mezclas de enantiómeros pueden aislarse de manera conocida las partes constituyentes estereoisoméricamente unitarias; preferentemente, para esto se usan procedimientos cromatográficos, en particular la cromatografía HPLC en fase quiral.

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

La presente invención también comprende todas las variantes isotópicas adecuadas de los compuestos de acuerdo con la invención. Por una variante isotópica de un compuesto de acuerdo con la invención se entiende a este respecto un compuesto en el que al menos un átomo dentro del compuesto de acuerdo con la invención está intercambiado por otro átomo del mismo número atómico, pero con una masa atómica distinta a la masa atómica habitual o predominantemente presente en la naturaleza. Ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en un compuesto de acuerdo con la invención son aquellos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro, bromo y yodo, tales como ²H (deuterio), ³H (tritio), ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁷O, ¹⁸O, ³²P, ³³P, ³³S, ³⁴S, ³⁵S, ³⁶S, ¹⁸F, ³⁶Cl, ⁸²Br, ¹²³I, ¹²⁴I, ¹²⁹I y ¹³¹I. Determinadas variantes isotópicas de un compuesto de acuerdo con la invención, tal

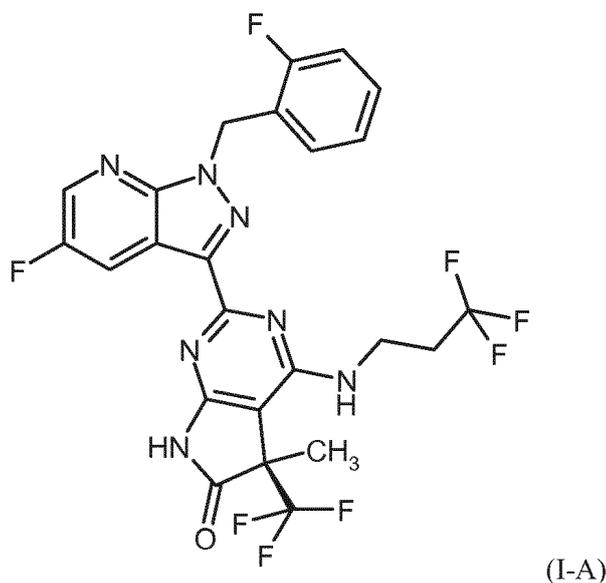
como en particular aquellas en las que están incorporados uno o varios isótopos radiactivos, pueden ser de utilidad, por ejemplo, para la investigación del mecanismo de acción o la distribución de principio activo en el organismo; debido a la capacidad de preparación y de detección comparativamente fácil, 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.

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

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, padecer, sufrir o tener una enfermedad, una dolencia, una afección, una lesión o un trastorno de la salud, un desarrollo o un progreso de tales estados y/o los síntomas de tales estados.

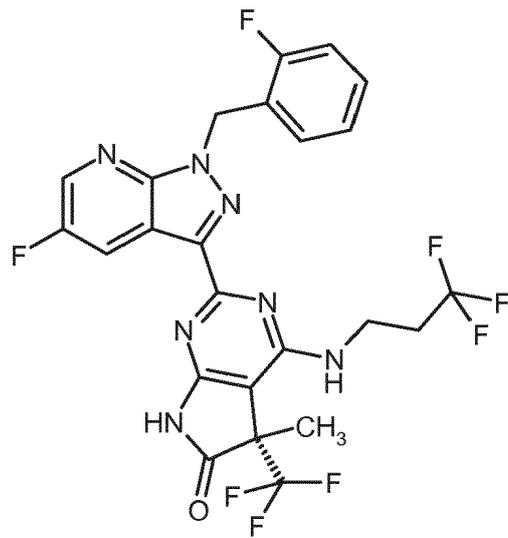
El tratamiento o la prevención de una enfermedad, de una dolencia, de una afección, de una lesión o de un trastorno de la salud pueden realizarse de manera parcial o completa.

Se prefiere en el contexto de la presente invención el enantiómero del compuesto (I) con el nombre sistemático (5R)-2-[5-fluoro-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-metil-5-(trifluorometil)-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona y la fórmula estructural (I-A)



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

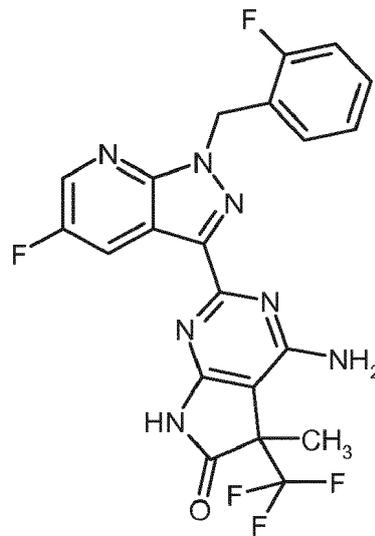
Se prefiere en el contexto de la presente invención el enantiómero del compuesto (I) con el nombre sistemático (5S)-2-[5-fluoro-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-metil-5-(trifluorometil)-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona y la fórmula estructural (I-B)



(I-B)

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

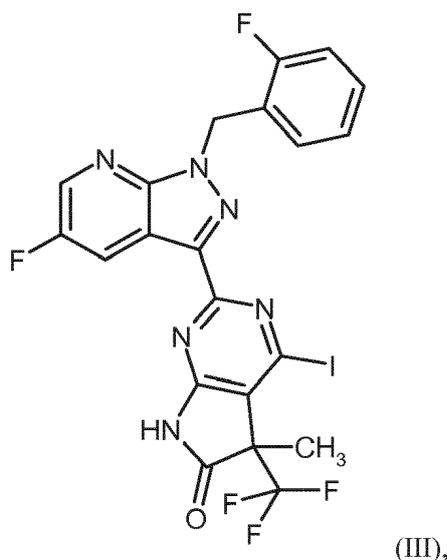
Otro objeto de la invención es un procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la invención, caracterizado porque se convierte un compuesto de fórmula (II)



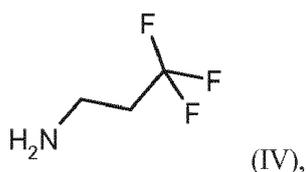
(II),

5

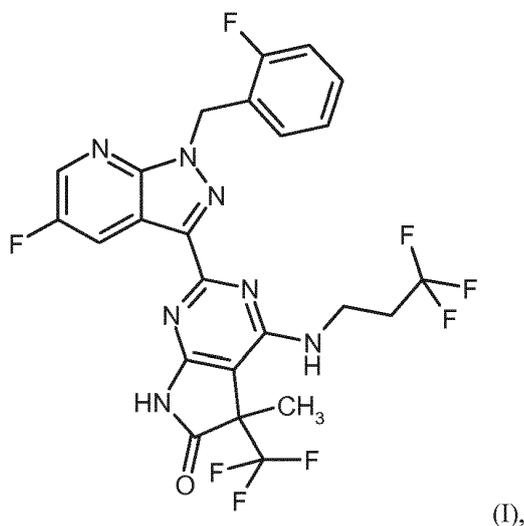
en un disolvente inerte con nitrito de iso-pentilo y un equivalente de halógeno en un compuesto de fórmula (III)



y este se hace reaccionar a continuación en un disolvente inerte eventualmente en presencia de una base adecuada con un compuesto de fórmula (IV)



5 para dar el compuesto de fórmula (I)



y eventualmente el compuesto de fórmula (I) resultante se convierte eventualmente con los correspondientes (i) disolventes y/o (ii) ácidos o bases en sus solvatos, sales y/o solvatos de las sales.

10 La etapa de procedimiento (II) → (III) se realiza con o sin disolvente. Como disolventes son adecuados todos los disolventes orgánicos que son inertes en las condiciones de reacción. El disolvente preferente es dioxano.

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

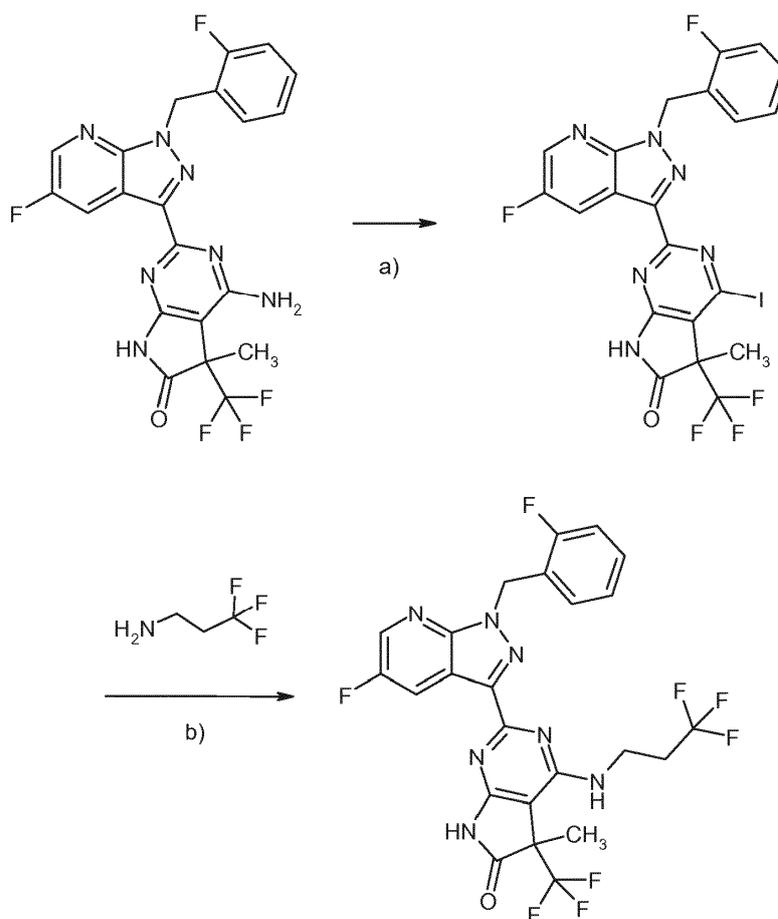
15 Como fuente de halógeno en la reacción (II) → (III) son adecuados por ejemplo diyodometano, una mezcla de yoduro de cesio, yodo y yoduro de cobre-(I) o bromuro de cobre-(II).

5 Los disolventes inertes para la etapa de procedimiento (III) + (IV) \rightarrow (I) son por ejemplo éteres tales como dietiléter, dioxano, dimetoxietano, tetrahidrofurano, glicoldimetiléter o dietilenglicoldimetiléter, hidrocarburos tales como benceno, xileno, tolueno, hexano, ciclohexano o fracciones de petróleo u otros disolventes tales como dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), *N,N*-dimetilpropilenurea (DMPU), *N*-metilpirrolidona (NMP), piridina, acetonitrilo o sulfolano. También es posible usar mezclas de los disolventes mencionados. Se prefiere NMP.

La reacción (III) + (IV) \rightarrow (I) se realiza en general en un intervalo de temperatura von +20 °C a +200 °C, preferentemente a de +150 °C a +200 °C, preferentemente en un microondas. La reacción puede realizarse a presión normal, elevada o reducida (por ejemplo de 50 kPa a 500 kPa).

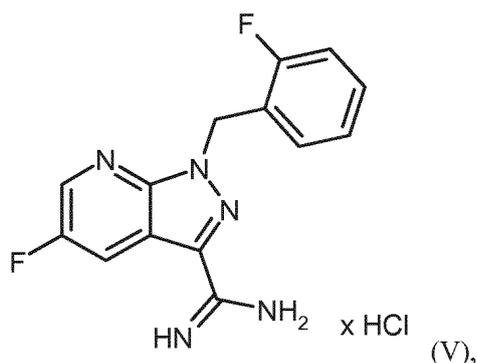
El procedimiento de preparación descrito puede ilustrarse mediante el siguiente esquema de síntesis (esquema 1):

10 Esquema 1

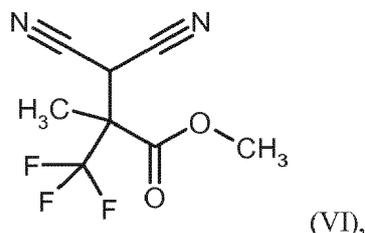


[a): diyodometano, nitrito de iso-pentilo; b): NMP, microondas, 150 °C].

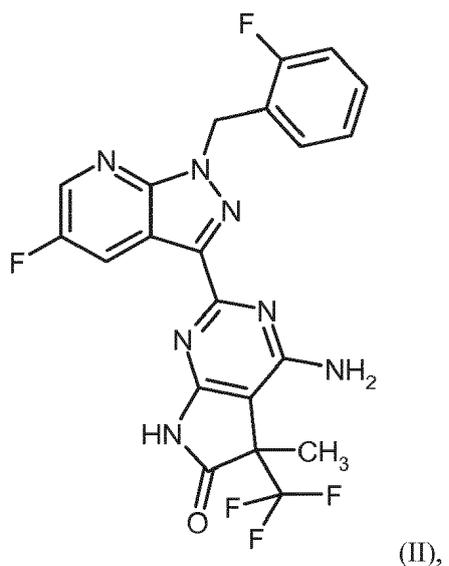
Los compuestos de fórmula (II) pueden prepararse, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (V)



en un disolvente inerte en presencia de una base adecuada con un compuesto de fórmula (VI)



para dar el compuesto de fórmula (II)



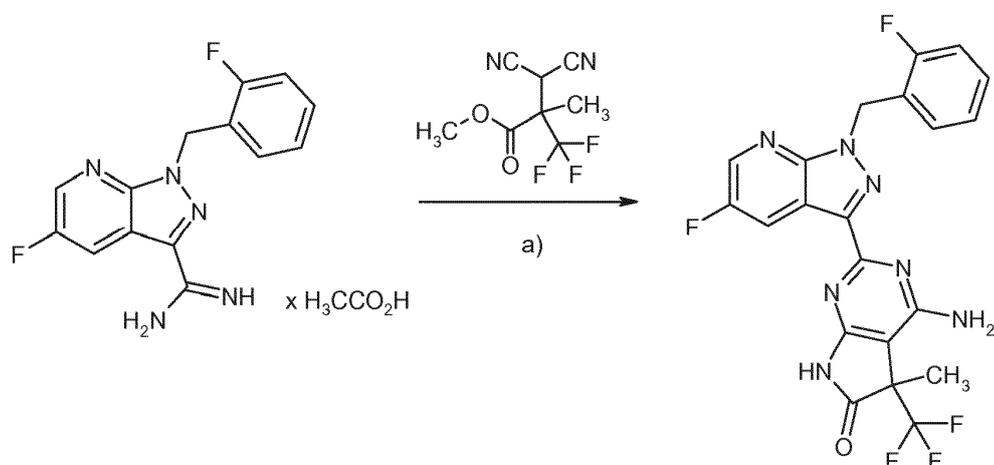
- 5 Los disolventes inertes para la etapa de procedimiento (V) + (VI) → (II) son por ejemplo alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol o terc-butanol, éteres tales como dietiléter, dioxano, dimetoxietano, tetrahydrofurano, glicoldimetiléter o dietilenglicoldimetiléter, hidrocarburos tales como benceno, xileno, tolueno, hexano, ciclohexano o fracciones de petróleo u otros disolventes tales como dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), *N,N*-dimetilpropilenurea (DMPU), *N*-metilpirrolidona (NMP), piridina, acetonitrilo, sulfolano o también agua. También es posible usar mezclas de los disolventes mencionados. Se prefiere terc-butanol.
- 10

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

La reacción (V) + (VI) → (II) se realiza en general en un intervalo de temperatura de +20 °C a +150 °C, preferentemente a de +75 °C a +100 °C, eventualmente en un microondas. La reacción puede realizarse a presión normal, elevada o reducida (por ejemplo de 50 kPa a 500 kPa). En general se trabaja a presión normal.

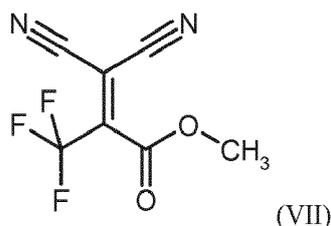
- 20 El procedimiento de preparación descrito anteriormente puede ilustrarse a modo de ejemplo mediante el siguiente esquema de síntesis (esquema 3):

Esquema 3



[a): KOt-Bu, terc-butanol].

El compuesto de fórmula (VI) puede prepararse, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (VII)



5

en un disolvente inerte con haluro de metilmagnesio.

El compuesto de fórmula (VII) se conoce en la bibliografía (véase por ejemplo Journal of Fluorine Chemistry, 1991, vol. 51, n.º 3, pág. 323 - 334.).

10 El compuesto de fórmula (IV) puede obtenerse comercialmente, se conoce en la bibliografía o puede prepararse en analogía a procedimientos conocidos en la bibliografía.

Los compuestos de acuerdo con la invención actúan como 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 y/o perfil metabólico. Son adecuados, por tanto, para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades en seres humanos y animales.

15 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, el compuesto de acuerdo con la invención refuerza el efecto de sustancias que aumentan el nivel de GMPc tales como, por ejemplo, EDRF (factor relajante derivado de endotelio), donadores de NO, protoporfirina IX, ácido araquidónico o derivados de fenilhidrazina.

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

25 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, hipertensión resistente, 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 aurículoventriculares 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*

30

(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 bypass así como alteraciones micro y macrovasculares (vasculitis), nivel aumentado de fibrinógeno y LDL de baja densidad así como un aumento de la concentración 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 formas de manifestación tanto agudas como crónicas de la insuficiencia cardiaca, tal como también formas de la enfermedad 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, 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 y fases agudas del empeoramiento de una insuficiencia cardiaca crónica existente (*worsening heart failure*).

Además, el compuesto de acuerdo con la invención puede 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 neurógena (OAB) e (IC), incontinencia (UI) tal como, por ejemplo, incontinencia mixta, de urgencia, por esfuerzo o paradójica (MUI, UUI, SUI, OUI), dolores pélvicos, enfermedades benignas y malignas de los órganos del sistema 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, enfermedades tubulointersticiales, 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

obstruktiva 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).

5 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, 10 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), 15 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, frutivos y sustancias adictivas.

20 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.

25 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.

30 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 35 sentido de la presente invención, la expresión enfermedades fibróticas comprende en particular las siguientes expresiones fibrosis hepática, cirrosis hepática, fibrosis pulmonar, fibrosis endomiocárdica, nefropatía, glomerulonefritis, fibrosis renal intersticial, daños fibróticos como consecuencia de diabetes, fibrosis de la médula ósea y enfermedades fibróticas similares, esclerodermia, morfea, queloides, formación de cicatrices hipertróficas (también después de intervenciones quirúrgicas), nevus, retinopatía diabética, vitrorretinopatía proliferativa y 40 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.

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

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

Otro objeto de la presente invención es el uso de los compuestos de acuerdo con la invención para la preparación de un fármaco para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, en particular de las enfermedades mencionadas 55 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 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:
- 10 • 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 inhibidores de las fosfodiesterasas (PDE) 1, 2 y/o 5, particularmente inhibidores de la PDE 5 tales como sildenafil, vardenafil y tadalafil;
- 15 • 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 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 de
- 20 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 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,
- 25 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).

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.

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

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.

- 35 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.

- 40 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), edoxaban (DU-176b), apixaban, otamixaban, fidexaban, razaxaban, fondaparinux, idraparinux, PMD-3112, YM-150, KFA-1982, EMD-503982, MCM-17, MLN-1021, DX 9065a, DPC 906, JTV 803, SSR-126512 o SSR-128428.

En una forma de realización 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).

- 45 En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un antagonista de 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.

- 50 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.
- 5 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.
- 10 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.
- 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.
- 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 endotelina, tal como a modo de ejemplo y preferentemente bosentan, darusentan, ambrisentan o sitaxsentan.
- 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.
- 20 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.
- 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 eplerenona así como diuréticos de tiazida, tal como por ejemplo hidroclorotiazida, clortalidona, xipamida e indapamida.
- 25 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).
- 30 En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un inhibidor de CETP, tal como a modo de ejemplo y preferentemente dalcetrapib, BAY 60-5521, anacetrapib o vacuna de CETP (CETi-1).
- En una forma de realización 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).
- 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 la HMG-CoA-reductasa de la clase de las estatinas, tal como a modo de ejemplo y preferentemente lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, rosuvastatina o pitavastatina.
- En una forma de realización 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.
- 45 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.
- 50 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.

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.

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

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

10 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.

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.

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 lipoproteína (a), tal como a modo de ejemplo y preferentemente gemcabeno cálcico (CI-1027) o ácido nicotínico.

20 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.

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.

25 Para estas vías de administración, los compuestos de acuerdo con la invención pueden administrarse en formas de administración adecuadas.

30 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.

35 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.

40 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.

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

50 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.

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.

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.

Los ejemplos de realización siguientes explican la invención.

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

Abreviaturas y acrónimos:

DCI	ionización química directa (en EM)
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
d. t.	del teórico (en rendimiento)
ESI	ionización por electropulverización (en EM)
h	hora(s)
HPLC	cromatografía de líquidos de alta resolución, a alta presión
CL-EM	espectrometría de masas acoplada con cromatografía de líquidos
min	minuto(s)
EM	espectrometría de masas
RMN	espectrometría de resonancia nuclear
TA	temperatura ambiente
R _t	tiempo de retención (en HPLC)
t-Bu	terc-butilo
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
UV	espectrometría de ultravioleta
v/v	proporción volumen a volumen (de una solución)

Procedimientos de HPLC y CL/EM:

Procedimiento 1 (CL-EM):

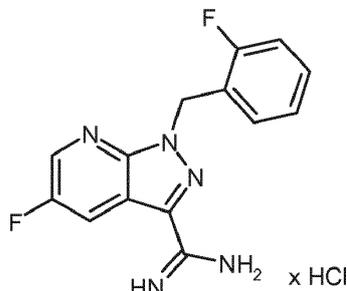
Instrumento: Waters ACQUITY SQD UPLC System; columna: Waters Acquity UPLC HSS T3 1,8 μ 50 x 1 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,25 ml de ácido fórmico al 99 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,25 ml de ácido fórmico al 99 %; gradiente: 0,0 min 90 % de A \rightarrow 1,2 min 5 % de A \rightarrow 2,0 min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

Cuando en los productos intermedios de síntesis y ejemplos de realización de la invención descritos a continuación se expone un compuesto en forma de una sal de la correspondiente base o ácido, entonces no se conoce por regla general la composición estequiométrica exacta de una sal de este tipo, tal como se obtiene según el respectivo procedimiento de preparación y/o de purificación. Siempre que no se especifique de manera más exacta, ha de entenderse por tanto adiciones de nombre y fórmula estructural tal como por ejemplo "clorhidrato", "trifluoroacetato", "sal de sodio" o "x HCl", "x CF₃COOH", "x Na⁺" en tales sales no de manera estequiométrica, sino que tienen únicamente carácter descriptivo con respecto a los componentes formadores de sal contenidos.

De manera análoga se aplica lo mismo para el caso de que los productos intermedios de síntesis o ejemplos de realización o sales de los mismos se obtuvieran según los procedimientos de preparación y/o de purificación descritos en forma de solvatos, tal como por ejemplo hidratos, cuya composición estequiométrica (siempre de modo definido) no se conoce.

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

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

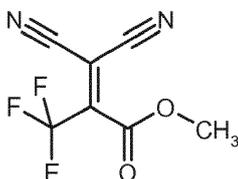


5 Se suspendieron 406,0 g (1,50 mol) de 5-fluoro-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carbonitrilo (la preparación del compuesto se describe en el documento WO2012/028645, ejemplo 3, pág. 10) en 2,08 l de etanol. A continuación se añadieron 54,1 g (0,30 mol) de metanolato de sodio en metanol (al 30 %) y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadieron 88,4 g (1,65 mol) de cloruro de amonio, se calentó hasta 65 °C y se agitó durante 3,5 h a 65 °C. Los disolventes se separaron a vacío y se agitó el residuo con 1,6 l de acetato de etilo durante la noche. El sólido precipitado se separó por filtración, se lavó dos veces con en cada caso 140 ml de acetato de etilo y se secó en el armario de secado a vacío a 50 °C con ligero flujo de nitrógeno. Se obtuvieron 441,4 g (90,7 % d. t.) del compuesto del título.

EM (ESIpos): m/z = 288 (M+H)⁺
 15 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 5,90 (s, 2H), 7,15 - 7,20 (m, 1H), 7,22 - 7,28 (m, 1H), 7,29 - 7,35 (m, 1H), 7,36 - 7,43 (m, 1H), 8,48 (dd, 1H), 8,86 (dd, 1H), 9,35 (br. s, 3H).

Ejemplo 2A

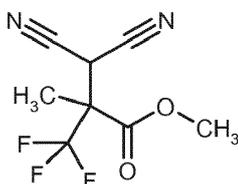
3,3-Diciano-2-(trifluorometil)acrilato de metilo



La síntesis de este compuesto se describe en Journal of Fluorine Chemistry, 1991, vol. 51, n.º 3, pág. 323 - 334.

Ejemplo 3A

2-(Dicianometil)-3,3,3-trifluoro-2-metilpropanoato de metilo

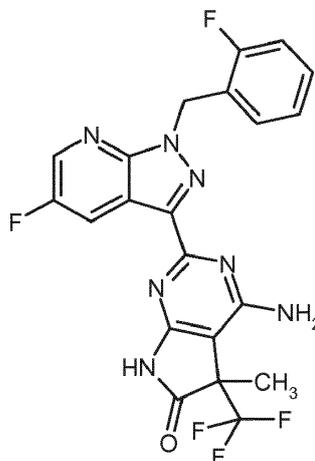


25 Se disolvieron 3,00 g (14,698 mmol) del ejemplo 2A en tetrahidrofurano (30 ml) y se enfrió hasta 0 °C. A continuación se añadieron gota a gota 7,35 ml (22,047 mmol) de cloruro de metilmagnesio (3 M en THF) de modo que la temperatura no superara 5 °C. Tras completar la adición se agitó posteriormente durante 10 min. La mezcla de reacción se mezcló entonces con ácido clorhídrico acuoso 1 N y a continuación se extrajo con acetato de etilo. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo aún dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se cromatografió a continuación a través de gel de sílice (eluyente: ciclohexano, después ciclohexano:acetato de etilo 9:1 (v:v)). Tras la concentración se obtuvieron 3,24 g (63 % d. t.) del compuesto del título.

30 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1,81 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 4,48 (s, 1H).

Ejemplo 4A

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



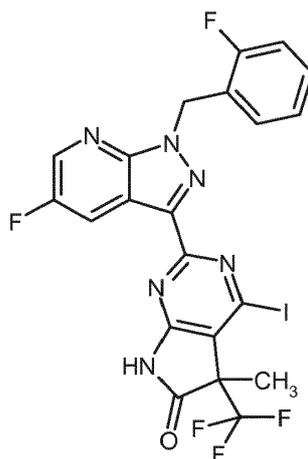
- 5 Se mezclaron 1,348 g (4,164 mmol) del ejemplo 1A en terc-butanol (23 ml) con 700 mg (6,246 mmol) de terc-butolato de potasio. A continuación se añadieron 1,100 g (4,997 mmol) del ejemplo 3A en terc-butanol (5 ml) y la mezcla se calentó durante la noche a reflujo. Tras enfriar se mezcló la mezcla de reacción con agua y acetato de etilo. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo aún dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron a continuación con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, se concentraron a vacío y se secaron a alto vacío. Se obtuvieron 1,98 g del compuesto del título (99 % d. t.).

CL-EM (Método 1): $R_t = 1,08$ min; EM (ESIpos): $m/z = 476$ $[M+H]^+$

1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,72 (s, 3H), 5,83 (s, 2H), 7,0,5-7,25 (m, 5H), 7,35-7,40 (m, 1H), 8,72 (s br, 1H), 8,88 (dd, 1H), 11,63 (br s, 1H).

15 Ejemplo 5A

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



- 20 Se dispusieron 1,980 g (4,165 mmol) del ejemplo 4A en dioxano (38 ml) y se mezclaron con 2,804 ml (20,825 mmol) de nitrito de iso-pentilo y 1,007 ml (12,495 mmol) de diyodometano y se calentó durante la noche hasta 85 °C. Tras el enfriamiento se concentró hasta sequedad, se suspendió el residuo con diclorometano, se mezcló con tierra de diatomeas y a continuación se concentró a vacío. El compuesto bruto fijado en tierra de diatomeas se cromatografió a continuación a través de gel de sílice (eluyente: gradiente de diclorometano:metanol). Tras concentrar se suspendió de nuevo con diclorometano, se mezcló con tierra de diatomeas y a continuación se concentró a vacío. El compuesto purificado previamente fijado en tierra de diatomeas se cromatografió a continuación a través de gel de sílice (eluyente: gradiente de ciclohexano:acetato de etilo). Tras concentrar se obtuvieron 1,04 g (42 % d. t.) del compuesto del título.

CL-EM (Método 1): $R_t = 1,30$ min; EM (ESIpos): $m/z = 587$ $[M+H]^+$

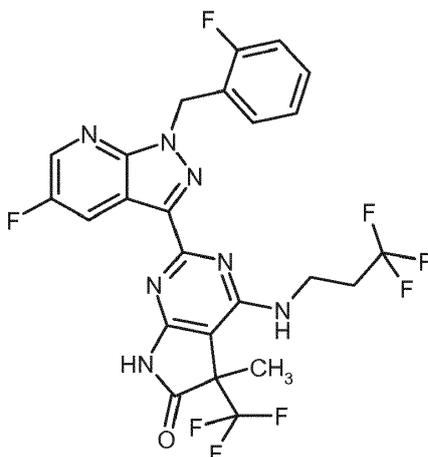
1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,81 (s, 3H), 5,89 (s, 2H), 7,16 (t, 1H), 7,22-7,26 (m, 2H), 7,35-7,41 (m,

1H), 8,47 (dd, 1H), 8,47 (dd, 1H), 8,80 (dd, 1H), 12,42 (br s, 1H).

Ejemplos de realización:

Ejemplo 1

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



10 Se disolvieron 1,037 g (1,769 mmol) del ejemplo 5A en un recipiente de reacción adecuado para microondas en 1-metil-2-pirrolidona (10 ml) y se mezclaron con 484 μ l (5,395 mmol) de 3,3,3-trifluoropropil-1-amina. A continuación se cerró con un septo y se calentó durante 3 h a 150 °C en un microondas. Tras enfriar se vertió la mezcla de reacción en agua. Se formó un sólido que se separó por filtración. A continuación se disolvió el sólido en acetato de etilo, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se suspendió en 3 ml de acetonitrilo, se mezcló con agua y se trató brevemente en el baño de ultrasonido. Se separó por filtración otra vez, se lavó con mucha agua y a continuación se secó a alto vacío. Se obtuvieron 980 mg del compuesto del título (97 % d. t.).

15 CL-EM (Método 1): $R_t = 1,29$ min; EM (Elpos): $m/z = 572 [M+H]^+$.
 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,73 (s, 3H), 2,64-2,71 (m, 2H), 3,79-3,93 (m, 2H), 5,85 (s, 2H), 6,93 (t, 1H), 7,16 (t, 1H), 7,19-7,28 (m, 2H), 7,35-7,40 (m, 1H), 8,46 (dd, 1H), 8,75 (s br, 1H), 11,75 (br s, 1H).

Separación en enantiómeros:

20 Se separaron 980 mg de racemato por medio de SFC preparativa (eluyente: (CO₂/etanol 70/30, flujo: 100 ml/min, temperatura: 40 °C, presión: 80 bar, longitud de onda: 210 nM) en fase quiral (Daicel Chiralpak AZ-H, 5 μ M 250 x 30 mm) en los enantiómeros.

Ejemplo 1-1 (enantiómero 1)

Rendimiento: 310 mg

$R_t = 3,794$ min; ee > 99 %, pureza > 97 % (SFC analítica (eluyente: (CO₂/metanol 80/20, flujo: 3 ml/min) en fase quiral (Daicel Chiralpak AZ-H, 5 μ M 250 x 4,6 mm).

25 Ejemplo 1-2 (enantiómero 2)

Rendimiento: 145 mg

$R_t = 5,875$ min; ee > 99 %, pureza > 99 % (SFC analítica (eluyente: (CO₂/metanol 80/20, flujo: 3 ml/min) en fase quiral (Daicel Chiralpak AZ-H, 5 μ M 250 x 4,6 mm).

B. Evaluación de la actividad farmacológica

30 A continuación se usan las siguientes abreviaturas mencionadas a continuación:

BSA albúmina de suero bovino
 EDTA ácido etilendiamintetraacético
 μ Ci Micro Curie
 Tris tris(hidroximetil)-aminometano

35

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

B-1. Acción en línea celular indicadora de guanilato ciclasa recombinante

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 *et al.*, Anal. Biochem. 339, 104-112 (2005).

- 5 En la siguiente tabla (tabla 1) están reproducidos valores representativos (CEM = concentración eficaz mínima) para los compuestos de acuerdo con la invención:

Tabla 1:

Ejemplo	CEM [μ M]
1-1	0,1
1-2	0,3

B-2. Medición radiotelemétrica de la presión sanguínea en ratas espontáneamente hipertensas, despiertas

- 10 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
- 15 - ordenador de adquisición de datos

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

Material animal

- 20 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.

- 25 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

- 30 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.

Introducción de gas de narcosis O₂ + N₂O 30:50 con un 5 % de isofluran en un recipiente de flujo.

- 35 Tras la introducción de la narcosis se conecta el animal en una placa calefactora a la máscara de narcosis y recibe para el mantenimiento de la narcosis un 1,8 % de isofluran. Se anestesia y se rasura y desinfecta 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.

- 40 Post-quirúrgicamente, para la profilaxis frente a infecciones se administra un antibiótico (Oxytetracyclin® 10 %, 60 mg/kg s.c., 0,06 ml/100 g de peso corporal, Beta-Pharma GmbH & Co, Germany) así como un analgésico (Rimadyl®, 4 mg/kg s.c., Pfizer, Alemania).

Sustancias y soluciones

5 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 2 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

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).

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

15 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)
- presión sanguínea diastólica (DBP)
- 20 - presión media arterial (MAP)
- frecuencia cardíaca (HR)
- actividad (ACT).

25 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

30 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.

35 Los datos se alisan a lo largo de un tiempo preajustable mediante la determinación del valor medio (30 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 clasificados por números en carpetas.

40 En la siguiente tabla (tabla 2) están reproducidos valores representativos para los compuestos de acuerdo con la invención:

Tabla 2:

Ejemplo 1-1			
	Vehículo 2 ml/kg	Dosis: 0,3 mg/kg p.o.	Dosis: 0,03 mg/kg
Horas tras la administración de sustancia	Presión sanguínea promedio (mmHg)	Presión sanguínea promedio (mmHg)	Presión sanguínea promedio (mmHg)
0	147,0	144,2	140,3
1	141,8	128,5	124,4
2	140,2	116,7	125,2
3	149,5	112,8	120,6
4	143,5	114,3	124,2
5	147,7	109,3	119,2
6	146,5	110,2	122,4
7	151,2	113,5	124,8
8	153,0	114,2	129,0
9	152,5	114,5	132,2
10	151,3	109,5	126,0
11	149,8	118,2	119,8
12	151,8	110,5	134,4
13	153,3	115,5	130,0
14	154,0	117,8	131,4
15	144,7	114,5	133,6
16	152,8	118,2	120,6
17	153,8	122,7	135,4
18	157,2	127,8	131,6
19	145,5	121,0	123,2
20	149,5	110,5	123,4
21	148,7	113,3	125,4
22	146,7	116,7	134,2
23	154,5	115,7	132,0
24	161,8	123,7	126,8

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-3. Determinación de parámetros farmacocinéticos tras administración intravenosa y oral

Los parámetros farmacocinéticos de los compuestos de fórmula (I) 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.

A las muestras de los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la invención, muestras de calibración y cualificadores se añade un patrón interno (este 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*.

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

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 $C_{s\grave{a}ngre}/C_{plasma}$.

La tabla 3 muestra datos de compuestos representativos de la presente invención tras administración intravenosa de 0,3 mg/kg así como administración peroral de 1 mg/kg en ratas:

Tabla 3:

Ejemplo	1-1
AUC _{norm} [kg·h/l]	0,83
CL _{sangre} [l/h/kg]	1,42
MRT [h]	6,4
$t_{1/2}$ [h]	7,8
F [%]	39,0

35 B-4. Estudio del metabolismo

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 las enzimas participantes en el metabolismo.

Los compuestos de acuerdo con la invención se incubaron con una concentración de aproximadamente 0,1-10 µM. 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.

- 5 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 sirven 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.

B-5. Determinación de las acciones protectoras de órgano en el ensayo a largo plazo en ratas.

- 15 Las acciones protectoras de órganos de los estimuladores de GCs se mostraron en un modelo de hipertensión de "low nitric oxide (NO) / high renin, bajo contenido en óxido nítrico (NO) / alto contenido en renina" terapéuticamente relevante en las ratas. El estudio se realizó conforme a la publicación recientemente publicada (Sharkovska Y, Kalk P, Lawrenz B, Godes M, Hoffmann LS, Wellkisch K, Geschka S, Relle K, Hocher B, Stasch JP. NOindependent stimulation of soluble guanylate cyclase reduces target organ damage in low and high-renin models of hypertension. J. Hypertension. 2010; 28: 1666-1675). A este respecto se trataron ratas transgénicas de renina (TGR(mRen2)27), a las que se administró el inhibidor de NO-sintasa L-NAME por medio del agua de beber, simultáneamente con un estimador de GCs o vehículo durante varias semanas. Se determinaron parámetros hemodinámicos y renales durante el espacio de tiempo de tratamiento. Al final del estudio a largo plazo se mostró la protección de órganos (riñón, pulmón, corazón, aorta) mediante estudios histopatológicos, biomarcadores, análisis de expresión y parámetros de plasma cardiovasculares.

C. Ejemplos de realización para composiciones farmacéuticas

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

Comprimido:

Composición:

- 30 100 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:

- 35 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:

- 40 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:

- 45 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:

- 50 500 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:

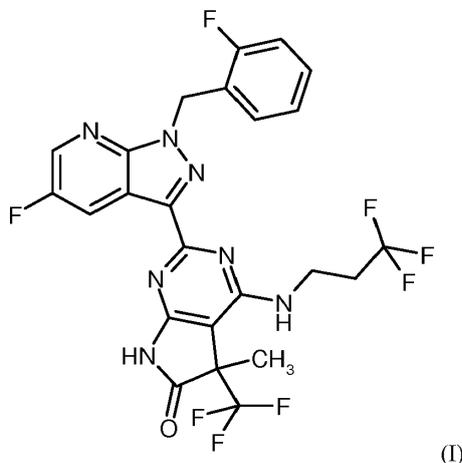
El compuesto de acuerdo con la invención se suspende en la mezcla de polietilenglicol y polisorbato con agitación. El procedimiento de agitación se continúa hasta la disolución completa del compuesto de acuerdo con la invención.

Solución i.v.:

- 5 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.

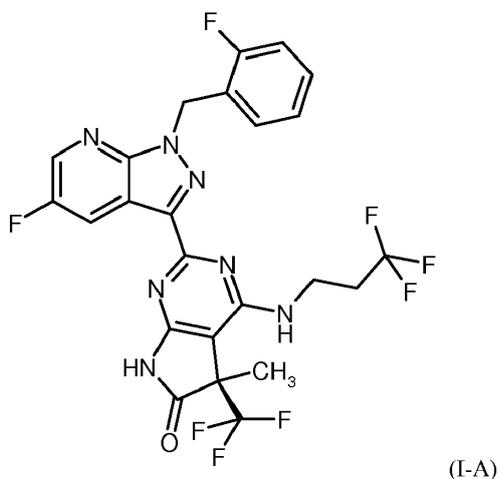
REIVINDICACIONES

1. Compuesto con el nombre sistemático de 2-[5-fluoro-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-metil-5-(trifluorometil)-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-5,7-dihidro-6H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-ona y la fórmula estructural (I)



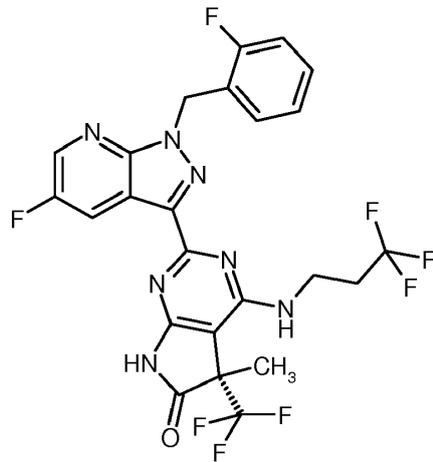
5 así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

2. Enantiómero del compuesto (I) con el nombre sistemático de (5R)-2-[5-fluoro-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-metil-5-(trifluorometil)-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-5,7-dihidro-6H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-ona y la fórmula estructural (I-A)



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

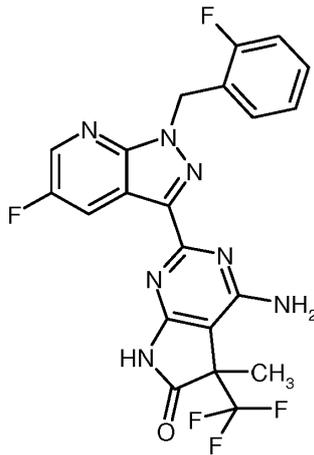
3. Enantiómero del compuesto (I) con el nombre sistemático de (5S)-2-[5-fluoro-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-metil-5-(trifluorometil)-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-5,7-dihidro-6H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-ona y la fórmula estructural (I-B)



(I-B)

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

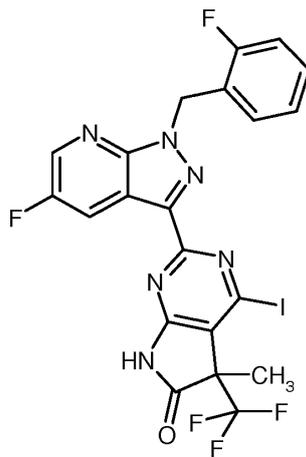
4. Procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula (I), tal como se define en la reivindicación 1, **caracterizado porque** se convierte un compuesto de fórmula (II)



(II),

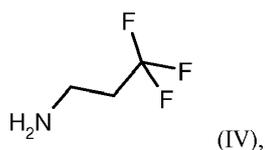
5

en un disolvente inerte con nitrito de iso-pentilo y un equivalente de halógeno en un compuesto de fórmula (III)

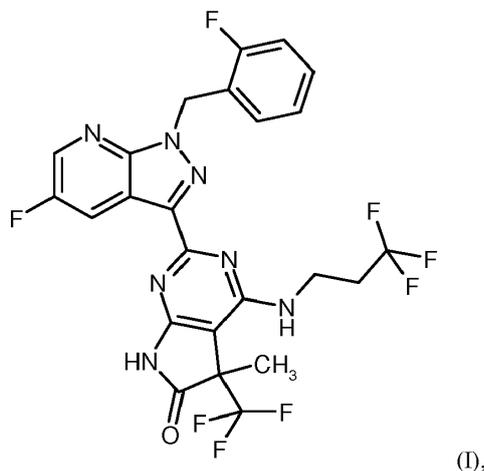


(III),

y este se hace reaccionar a continuación en un disolvente inerte, dado el caso en presencia de una base adecuada, con un compuesto de fórmula (IV)



para dar el compuesto de fórmula (I)



- 5 y dado el caso el compuesto de fórmula (I) resultante se convierte 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. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4, **caracterizado porque** el compuesto de fórmula (I) se separa en sus enantiómeros.
6. Compuesto de fórmula (I), (I-A) o (I-B), tal como se define en las reivindicaciones 1, 2 o 3, para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades.
- 10 7. Uso de un compuesto de fórmula (I), (I-A) o (I-B), tal como se define en las reivindicaciones 1, 2 o 3, 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.
- 15 8. Compuesto de fórmula (I), (I-A) o (I-B), tal como se define en las reivindicaciones 1, 2 o 3, 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.
9. Fármaco que contiene un compuesto de fórmula (I), (I-A) o (I-B), tal como se define en las reivindicaciones 1, 2 o 3, en combinación con un coadyuvante inerte, no tóxico y farmacéuticamente adecuado.
- 20 10. Fármaco que contiene un compuesto de fórmula (I), (I-A) o (I-B), tal como se define en las reivindicaciones 1, 2 o 3, 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.
- 25 11. Fármaco según las reivindicaciones 9 o 10 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.