

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 644 611**

51 Int. Cl.:

**C07D 471/04** (2006.01) **A61P 43/00** (2006.01)  
**A61K 31/437** (2006.01)  
**A61K 31/444** (2006.01)  
**A61K 31/506** (2006.01)  
**A61P 7/02** (2006.01)  
**A61P 9/04** (2006.01)  
**A61P 9/08** (2006.01)  
**A61P 9/10** (2006.01)  
**A61P 9/12** (2006.01)  
**A61P 11/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.11.2013 PCT/JP2013/082057**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **05.06.2014 WO14084312**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.11.2013 E 13858992 (4)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.09.2017 EP 2927231**

54 Título: **Compuestos de imidazopiridina**

30 Prioridad:

**30.11.2012 JP 2012262962**

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

**29.11.2017**

73 Titular/es:

**ASTELLAS PHARMA INC. (100.0%)**  
**5-1, Nihonbashi-Honcho 2-chome**  
**Chuo-kuTokyo 103-8411, JP**

72 Inventor/es:

**KUROSAKI, TOSHIO;**  
**WATANABE, TSUBASA;**  
**OHNE, KAZUHIKO;**  
**ISHIOKA, HIROKI;**  
**NOZAWA, EISUKE;**  
**HANAZAWA, TAKESHI;**  
**HACHIYA, SHUNICHIRO;**  
**SHIBATA, HIROSHI;**  
**KOGA, YUJI y**  
**MIZOGUCHI, RYO**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

ES 2 644 611 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

Compuestos de imidazopiridina

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a compuestos de imidazo [1,2-a] piridina útiles como ingredientes activos de composiciones farmacéuticas para tratar o prevenir diversas enfermedades cardiovasculares, que tienen activación de la guanilato ciclasa soluble (sGC) que se basa en la mejora de las señales del monofosfato de guanosina cíclico (cGMP).

**Antecedentes**

El cGMP es un mensajero intracelular importante y se sabe que está implicado en la regulación de diversos fenómenos fisiológicos tales como la relajación y proliferación de células del músculo liso, la agregación y adhesión de plaquetas y la señalización de células nerviosas, mediante el control de una proteína-quinasa dependiente de cGMP, una fosfodiesterasa y canales de iones. El cGMP se produce catalíticamente a partir de trifosfato de guanosina (GTP) por una guanilato ciclasa en respuesta a diversas estimulaciones extracelulares e intracelulares. Se han descrito dos grupos de guanilato-ciclasas hasta la fecha, es decir, guanilato-ciclasas particuladas estimuladas por mensajeros peptídicos (por ejemplo, péptidos natriuréticos auriculares, péptidos natriuréticos cerebrales y similares) y sGC estimulado por óxido nítrico (NO).

Con respecto a la sGC, se conocen las siguientes. Es decir, la sGC es una de las moléculas diana más importantes del NO que es un mensajero que juega un papel muy importante en el mantenimiento de la homeostasis del cuerpo, y forma una vía NO/sGC/cGMP. Se ha informado de que esta enzima está constituida por dos subunidades, cada uno de los heterodímeros que contiene un grupo hemo, y el grupo hemo juega un papel central en un mecanismo de activación. Se cree que cuando el NO se une al átomo de hierro en el grupo hemo, la enzima pasa a una conformación activa. Por lo tanto, no hay estimulación por NO con preparaciones enzimáticas que no contienen hemo. Aunque el monóxido de carbono (CO) también puede unirse al hierro en el grupo hemo, la estimulación por CO es significativamente menor que la del NO.

La sGC está constituida por subunidades  $\alpha$  y  $\beta$ . El análisis de sGC de distribuciones específicas de tejidos y en diferentes etapas del crecimiento ha demostrado múltiples subtipos con diferentes composiciones de subunidades. La distribución de las respectivas subunidades se ha estudiado con mamíferos incluyendo un humano, y se ha conocido de forma generalizada que las subunidades  $\alpha 1$  y  $\beta 1$  se expresan en muchos tejidos y las formas  $\alpha 1\beta 1$  tienen un patrón de un heterodímero que trabaja funcionalmente. También se han reconocido las subunidades  $\alpha 2$ , que se encuentran en menos órganos que las  $\alpha 1$ . Se ha informado de que las subunidades  $\alpha 2$  se expresan con más frecuencia que  $\alpha 1$  en el cerebro, el pulmón, el colon, el corazón, el bazo, el útero y la placenta. Las subunidades denominadas  $\alpha 3$  y  $\beta 3$  se aislaron del cerebro humano, pero son homólogas a  $\alpha 1$  y  $\beta 1$ . Además, según estudios recientes, se han identificado subunidades  $\alpha 2i$  que contienen un inserto en el dominio catalítico. Todas estas subunidades exhiben alta homología en regiones de dominio catalítico.

Bajo condiciones fisiopatológicas, tales como hiperglucemia, hiperlipidemia, hipertensión o similares, se ha informado de que hay inhibición de la producción o promoción de la degradación de factores de activación de la sGC tales como el NO por el aumento de la generación de radicales libres y similares. Con una disminución en los factores de activación de la sGC, se atenúan las señales NO/sGC/cGMP, lo que provoca, por ejemplo, aumento de la presión sanguínea, activación plaquetaria o aumento de la proliferación celular y adhesión celular. Como resultado, se produce varias enfermedades cardiovasculares, específicamente la hipertensión (incluyendo hipertensión pulmonar), aterosclerosis, estenosis del conducto raquídeo lumbar, enfermedades arteriales periféricas, claudicación intermitente, isquemia crítica de las extremidades, angina de pecho estable o inestable, insuficiencia cardíaca, trombosis, disfunción sexual y similares. Por lo tanto, se espera que un nuevo fármaco que tenga un mecanismo de activación de la sGC sea útil para tratar o prevenir dichas enfermedades normalizando la producción de GMPc.

Como activador de sGC, se conocen, por ejemplo, "activadores dependientes del grupo hemo" que activan la sGC dependiendo de grupos hemo, tales como donadores de NO como se describe más tarde y similares, y "activadores independientes del grupo hemo" que son independientes de los grupos hemo (Documento no de patente 1).

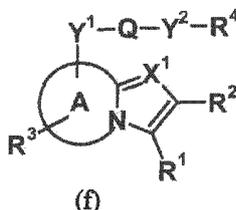
Para la activación de la sGC, hasta ahora se ha utilizado ampliamente un grupo de compuestos denominados donadores de NO tales como nitratos orgánicos. Estos compuestos son activadores hemo-dependientes que activan la sGC al ser metabolizados in vivo para producir NO, que luego se une a un átomo de hierro central de un hemo. Sin embargo, los donadores de NO tienen desventajas críticas tales como la expresión de resistencia, una disminución de los efectos y similares, y se expresa además de efectos secundarios y, por lo tanto, hay una demanda de un nuevo activador de la sGC que no tenga estas desventajas.

65



Este documento no describe ni sugiere activadores de la sGC, y el aminocarbonilo no está incluido en R<sup>3</sup> del compuesto de fórmula (e).

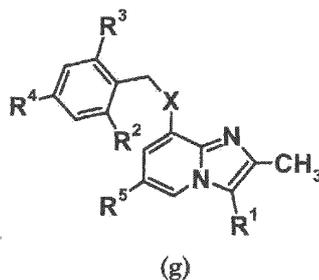
Además, se han descrito compuestos de la fórmula (f) útiles para el tratamiento de la alergia, la inflamación, el dolor o similares como antagonistas de la bradiquinina (Documento de Patente 5).



(en la que R<sup>1</sup> a R<sup>3</sup> significan hidrógeno, alquilo inferior o similares, R<sup>4</sup> significa un grupo arilo que puede tener un sustituyente adecuado, o similar, Q significa O, NH o similar, X<sup>1</sup> significa N o C-R<sup>5</sup>, Y<sup>1</sup> e Y<sup>2</sup> significan cada uno un enlace simple o un grupo alquileo inferior, y el anillo A significa un heterociclo de 6 miembros que contiene nitrógeno. Para más detalles, véase el documento).

Este documento no describe ni sugiere activadores de la sGC, y el aminocarbonilo no está incluido en R<sup>1</sup> del compuesto de fórmula (f).

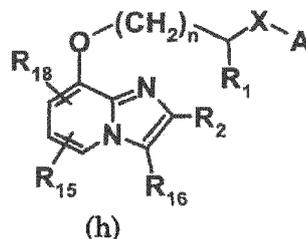
Además, se han descrito compuestos de fórmula (g) con actividades inhibitoras de la enzima H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPasa y útiles para la inhibición de la secreción de ácido gástrico (Documento de Patente 6).



(en la que R<sup>1</sup> es CH<sub>3</sub> o CH<sub>2</sub>OH, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son cada uno alquilo inferior, R<sup>4</sup> es H o halógeno, R<sup>5</sup> es H, halógeno o alquilo inferior y X es NH u O. Para más detalles, consulte el documento).

Este documento no describe ni sugiere activadores de la sGC, y el aminocarbonilo no está incluido en R<sup>1</sup> del compuesto de fórmula (g).

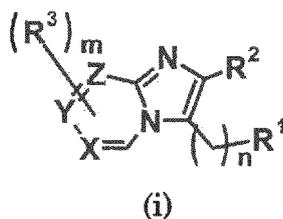
Además, los compuestos de fórmula (h) se han descrito como moduladores del canal iónico cardiaco y como agentes antiarrítmicos (Documento de Patente 7).



(en la que R<sup>2</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup> y R<sup>18</sup> son cada uno de Br, Cl, F, carboxi, H, -OH, hidroximetilo o similares y R<sup>1</sup> es H, alquilo C<sub>1-6</sub>, arilo, bencilo o similar. Para más detalles, consulte el documento).

Este documento no describe ni sugiere activadores de la sGC, y el aminocarbonilo no está incluido en R<sup>16</sup> del compuesto de fórmula (h).

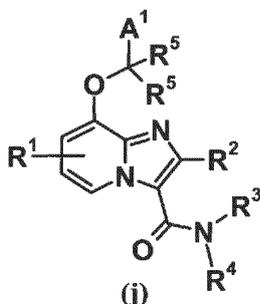
Además, se han descrito compuestos de fórmula (i) útiles como fármacos para tratar una infección bacteriana, particularmente tuberculosis (Documento de Patente 8).



(en la que X, Y y Z son cada uno CH o similares, n es de 0 a 3, m es de 0 a 4, R<sup>1</sup> es -C(O)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub> o similar, R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1-10</sub> o similares, R<sup>3</sup> es -OR<sup>6</sup> o similares, y R<sup>6</sup> es alquilo C<sub>1-10</sub> opcionalmente sustituido, o similar. Para más detalles, consulte el documento).

En este documento se describe específicamente un compuesto en el que X, Y y Z son cada uno CH, n es 0, R<sup>1</sup> es -C(O)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1-10</sub>, m es 1, R<sup>3</sup> es -OR<sup>6</sup> y R<sup>6</sup> es H, metilo o difluorometilo. Sin embargo, este documento no revela ni sugiere activadores de la sGC.

Además, se han descrito compuestos de fórmula (j) con actividad sGC y útiles para enfermedades cardiovasculares, en particular claudicación intermitente e isquemia de las extremidades críticas acompañada de enfermedades arteriales periféricas así como hipertensión, y similares (Documento de Patente 9).



(en la que A<sup>1</sup> es cicloalquilo que puede estar sustituido, arilo que puede estar sustituido o similar, R<sup>1</sup> es H o similar, R<sup>2</sup> es R<sup>0</sup> o similar, R<sup>0</sup> es alquilo inferior, R<sup>3</sup> es H o similar, R<sup>4</sup> es -Y-A<sup>2</sup> o similar, Y es alquileno C<sub>1-10</sub> que puede estar sustituido o similar, y A<sup>2</sup> es heteroarilo que puede estar sustituido. Para más detalles, consulte el documento).

## Técnica relacionada

### Documentos de Patente

- [Documento de Patente 1] Folleto de Publicación Internacional WO2008/031513
- [Documento de Patente 2] Folleto de Publicación Internacional WO2003/076408
- [Documento de Patente 3] Folleto de Publicación Internacional WO2000/027394
- [Documento de Patente 4] Folleto de International Publicación WO2001/032604
- [Documento de Patente 5] JP-A-H7-242666
- [Documento de Patente 6] Folleto de Publicación Internacional WO1998/37080
- [Documento de Patente 7] Folleto de Publicación Internacional WO2001/096335
- [Documento de Patente 8] Folleto de Publicación Internacional WO2011/113606
- [Documento de Patente 9] Folleto de Publicación Internacional WO2012/165399

- [Documento no de patente 1] Journal of Cardiovascular Pharmacology (2010), vol. 56, pág. 229
- [Documento no de patente 2] Blood (1994), vol. 84, pág. 4226
- [Documento no de patente 3] Journal of Medicinal Chemistry (1985), vol. 28, pág. 876

## 40 Divulgación de la invención

### Problemas a resolver por la invención

Se proporciona una composición farmacéutica que comprende compuestos de imidazo [1,2-a] piridina, que son útiles como ingredientes activos de composiciones farmacéuticas para tratar o prevenir diversas enfermedades cardiovasculares, y que tienen actividades sGC basadas en la mejora de señales del cGMP.

**Medios para resolver los problemas**

Los presentes inventores han realizado extensos estudios sobre compuestos que tienen activación de la sGC y, como resultado, han descubierto que los compuestos de imidazo [1,2-a] piridina que tienen un grupo carbamoilo en la posición 3 y un grupo cíclico particular en la posición 8 a través de un grupo metileno, o una de sus sales, tienen activación de la sGC, y son útiles como ingredientes activos de composiciones farmacéuticas para tratar o prevenir varias enfermedades cardiovasculares relacionadas con la sGC, en particular, enfermedades arteriales periféricas, claudicación intermitente, isquemia crítica de las extremidades, hipertensión e hipertensión pulmonar, completando así la presente invención.

Los compuestos definidos en los siguientes puntos [1]-[9] tienen una estructura diferente de los compuestos específicos descritos en el documento de patente 8 anterior en que el sustituyente A<sup>1</sup> es un grupo de anillo.

Además, la solicitud básica a la cual esta solicitud reivindica prioridad se presentó antes de la publicación del documento de patente 9 anterior.

Es decir, la presente invención se refiere a un compuesto o una de sus sales definido en los siguientes puntos [1]-[9]:

[1]. 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-N-{2-[2-(difluorometil)-2H-tetrazol-5-il]-1-hidroxiopropan-2-il}-2-metilimidazo [1,2-a] piridin-3-carboxamida o una de sus sales.

[2]. El compuesto o una de sus sales de acuerdo con [1], que es 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-N-((2R)-2-[2-(difluorometil)-2H-tetrazol-5-il]-1-hidroxiopropan-2-il)-2-metilimidazo [1,2-a] piridin-3-carboxamida o una de sus sales.

[3]. El compuesto o una de sus sales de acuerdo con [2], que es 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-N-((2R)-2-[2-(difluorometil)-2H-tetrazol-5-il]-1-hidroxiopropan-2-il)-2-metilimidazo [1,2-a] piridin-3-carboxamida.

[4]. El compuesto o una de sus sales de acuerdo con [2], que es 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-N-((2R)-2-[2-(difluorometil)-2H-tetrazol-5-il]-1-hidroxiopropan-2-il)-2-metilimidazo [1,2-a] piridin-3-carboxamida.

[5]. El compuesto o una de sus sales de acuerdo con [3], que es un cristal que tiene picos a 2θ (°) 5,6, 9,9, 10,2, 11,2, 12,2, 12,4, 13,1, 14,7, 14,9 y 15,6 con difracción de rayos X en polvo medida utilizando RINT-TTRII bajo las condiciones de un tubo: Cu, una corriente de tubo: 300 mA, una tensión de tubo: 50 kV, una anchura de muestreo: 0,020°, una velocidad de exploración: 4°/min, una longitud de onda: 0,154056 nm (1,54056 Angstrom), un rango de ángulos de difracción de medición (2θ): 2,5 a 40°.

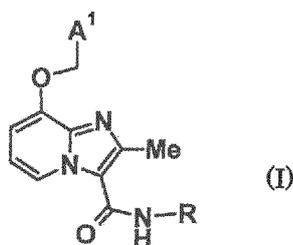
[6]. El compuesto o una de sus sales de acuerdo con [4], que es un cristal que tiene picos a 2θ (°) 5,7, 9,6, 10,2, 11,0, 12,4, 14,2, 16,3, 17,2, 18,8 y 19,1 con difracción de rayos X en polvo medida utilizando RINT-TTRII bajo las condiciones de un tubo: Cu, una corriente de tubo: 300 mA, una tensión de tubo: 50 kV, una anchura de muestreo: 0,020°, una velocidad de exploración: 4°/min, una longitud de onda: 0,154056 nm (1,54056 Angstrom), un rango de ángulos de difracción de medición (2θ): 2,5 a 40°.

[7]. 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-N-{2-[2-(difluorometil)-2H-tetrazol-5-il]-1,3-dihidroxiopropan-2-il}-2-metilimidazo [1,2-a] piridin-3-carboxamida o una de sus sales.

[8]. El compuesto o una de sus sales de acuerdo con [7], que es 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-N-{2-[2-(difluorometil)-2H-tetrazol-5-il]-1,3-dihidroxiopropan-2-il}-2-metilimidazo [1,2-a] piridin-3-carboxamida.

[9]. El compuesto o una de sus sales de acuerdo con [8], que es un cristal que tiene picos a 2θ (°) 7,9, 8,8, 10,2, 11,1, 13,1, 13,5, 13,7, 14,4, 14,7 y 15,8 con difracción de rayos X en polvo medida utilizando RINT-TTRII bajo las condiciones de un tubo: Cu, una corriente de tubo: 300 mA, una tensión de tubo: 50 kV, una anchura de muestreo: 0,020°, una velocidad de exploración: 4°/min, una longitud de onda: 0,154056 nm (1,54056 Angstrom), un rango de ángulos de difracción de medición (2θ): 2,5 a 40°.

El compuesto o una de sus sales definido en los puntos [1] o [7] anteriores también se puede representar por la siguiente fórmula (I).



(en la que

A<sup>1</sup> es 2,6-difluorofenilo y R es 2-[2-(difluorometil)-2H-tetrazol-5-il]-1-hidroxiopropan-2-ilo o 2-[2-(difluorometil)-tetrazol-5-il]-1,3-dihidroxiopropan-2-ilo).

Además, a menos que se describa específicamente otra cosa, cuando los símbolos en una fórmula en la presente memoria descriptiva también se usen en otras fórmulas, los mismos símbolos indican los mismos significados.

Además, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas definidas en los siguientes puntos [10], [11], [13] y [14].

La presente invención se refiere además al compuesto o una de sus sales para su uso en el tratamiento o la prevención de enfermedades cardiovasculares relacionadas con la sGC como se define en los siguientes puntos [12] y [15].

[10]. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto o una de sus sales de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [4], y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

[11]. La composición farmacéutica de acuerdo con [10], que es una composición farmacéutica para su uso en la prevención o tratamiento de vasculitis trombótica oclusiva, enfermedad arterial oclusiva periférica, claudicación intermitente, isquemia crítica de las extremidades, enfermedad de Raynaud, síndrome de Raynaud, hipertensión o hipertensión pulmonar.

[12]. El compuesto o una de sus sales de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [4] para su uso en la prevención o tratamiento de la vasculitis trombótica oclusiva, enfermedad arterial oclusiva periférica, claudicación intermitente, isquemia crítica de las extremidades, enfermedad de Raynaud, síndrome de Raynaud, hipertensión o hipertensión pulmonar.

[13]. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto o una de sus sales de acuerdo con [7] u [8], y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

[14]. La composición farmacéutica de acuerdo con [13], que es una composición farmacéutica para su uso en la prevención o tratamiento de vasculitis trombótica oclusiva, enfermedad arterial oclusiva periférica, claudicación intermitente, isquemia crítica de las extremidades, enfermedad de Raynaud, síndrome de Raynaud, hipertensión o hipertensión pulmonar.

[15]. El compuesto o una de sus sales de acuerdo con [7] u [8] para su uso en la prevención o el tratamiento de la vasculitis trombótica oclusiva, enfermedad arterial oclusiva periférica, claudicación intermitente, isquemia crítica de las extremidades, enfermedad de Raynaud, síndrome de Raynaud, hipertensión o hipertensión pulmonar.

### Efectos de la invención

El compuesto de fórmula (I) o una de sus sales produce activación de la sGC y se puede utilizar como ingredientes activos de composiciones farmacéuticas para tratar o prevenir enfermedades cardiovasculares relacionadas con la sGC, por ejemplo, hipertensión, aterosclerosis, estenosis del canal espinal lumbar, enfermedades arteriales periféricas, claudicación intermitente, isquemia crítica de las extremidades, angina de pecho estable o inestable, insuficiencia cardíaca, trombosis, accidente cerebrovascular, disfunción sexual, hipertensión pulmonar o similares.

### Breve descripción de los dibujos

[Fig. 1] La Figura 1 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo del compuesto del Ejemplo 113.

[Fig. 2] La Figura 2 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo del compuesto del Ejemplo 115.

[Fig. 3] La Figura 3 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo del compuesto del Ejemplo 116.

### Realizaciones para llevar a cabo la invención

A continuación, se describirá en detalle la presente invención.

En la presente memoria descriptiva, la "enfermedad cardiovascular" se refiere a una enfermedad basada en los síntomas anormales de órganos circulatorios tales como el corazón, los vasos sanguíneos y similares. Entre éstas, se sabe que la "enfermedad cardiovascular relacionada con la sGC" está implicada en un sistema NO/sGC/cGMP, y es una enfermedad cardiovascular que se puede tratar o prevenir por la activación de la sGC. Sus ejemplos incluyen hipertensión, hipertensión pulmonar, aterosclerosis, estenosis del canal espinal lumbar, enfermedad arterial periférica, claudicación intermitente, isquemia crítica de las extremidades, angina de pecho estable o inestable, insuficiencia cardíaca, trombosis, accidente cerebrovascular, disfunción sexual y similares. En este caso, los ejemplos de enfermedades arteriales periféricas incluyen vasculitis trombótica oclusiva, enfermedad arterial oclusiva periférica, enfermedad de Raynaud y síndrome de Raynaud.

La "enfermedad arterial periférica" es un trastorno en el que la estenosis y las oclusiones causadas por aterosclerosis, trombosis y otras deficiencias producen un flujo sanguíneo deficiente, especialmente en los miembros inferiores. Los síntomas son piernas o pies fríos, claudicación intermitente, dolor en las extremidades inferiores e isquemia crítica de las extremidades (úlceras de las extremidades inferiores y necrosis). El diagnóstico y las pautas de tratamiento para la enfermedad arterial periférica pueden encontrarse en la siguiente referencia. EUR. J. Vasc. Endovasc. Surg, 2007, 33 (1), S1.

"Claudicación intermitente" significa en una realización, la claudicación intermitente causada por enfermedades arteriales periféricas, y en otra realización la claudicación intermitente causada por la enfermedad arterial oclusiva periférica.

5 "Isquemia crítica de las extremidades" significa en una realización, isquemia crítica de las extremidades causada por enfermedades arteriales periféricas, y en otra realización isquemia crítica de las extremidades causada por enfermedad arterial oclusiva periférica.

10 Además, la "enfermedad cardiovascular relacionada con la sGC" significa en una realización, hipertensión o hipertensión pulmonar.

15 La "hipertensión" significa, en una realización, hipertensión esencial, variabilidad circadiana anormal de la presión sanguínea, hipertensión renal parenquimatosa, hipertensión renovascular, aldosteronismo primario, síndrome de Cushing, hibernoma o hipertensión asociada a enfermedades endocrinas.

20 La "hipertensión pulmonar" es, en una realización, hipertensión pulmonar de la arteria pulmonar, hipertensión pulmonar asociada a enfermedades cardíacas, hipertensión pulmonar asociada a enfermedades pulmonares tales como enfermedades pulmonares obstructivas crónicas o enfermedades pulmonares intersticiales, o hipertensión pulmonar asociada a trombosis crónica o enfermedades obstructivas.

25 Ejemplos de las afecciones para las que se puede usar la composición farmacéutica de la presente invención incluyen vasculitis trombótica oclusiva, enfermedad arterial oclusiva periférica, claudicación intermitente, isquemia crítica de las extremidades, enfermedad de Raynaud, síndrome de Raynaud, hipertensión o hipertensión pulmonar; en otra realización, claudicación intermitente asociada a enfermedades arteriales periféricas o isquemia crítica de las extremidades; en aún otra realización, claudicación intermitente asociada a enfermedades arteriales periféricas; y en aún otra realización, isquemia crítica de las extremidades asociada a enfermedad arterial periférica.

30 El compuesto definido en el punto [1] anterior tiene un carbono asimétrico y existen isómeros ópticos basados en el carbono quiral. La presente invención incluye ambas formas aisladas de cada uno de los isómeros ópticos del compuesto definido en el punto [1] anterior o una de sus mezclas, incluyendo sus compuestos racémicos, en una proporción arbitraria. En este caso, el compuesto racémico es una mezcla de una sustancia ópticamente activa y su enantiómero (isómero de imagen especular) en una proporción de 1: 1, y significa un compuesto ópticamente inactivo.

35 Además, se describen profármacos farmacéuticamente aceptables del compuesto definido en los puntos [1], [2] y [7] anteriores. Los profármacos farmacéuticamente aceptables son compuestos que tienen grupos que se pueden convertir en un grupo amino, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, o similares mediante solvolisis o en condiciones fisiológicas. Ejemplos del grupo que forma el profármaco incluyen los grupos descritos en Prog. Med., 5, 2157-2161 (1985) y "Pharmaceutical Research and Development" (Hirokawa Publishing Company, 1990), Vol. 7, Drug Design, 40 163-198.

45 Además, las sales del compuesto definido en los puntos [1], [2] y [7] anteriores son sales farmacéuticamente aceptables del compuesto y pueden formar una sal de adición de ácido o una sal con una base dependiendo del tipo de sustituyentes. Ejemplos específicos de los mismos incluyen sales de adición de ácido con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, y con ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido oxálico ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido málico, ácido mandélico, ácido tartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido ditoluoltartárico, ácido cítrico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido aspártico, ácido glutámico y similares, y sales con bases 50 inorgánicas tales como sodio, potasio, magnesio, calcio, aluminio y similares o bases orgánicas tales como metilamina, etilamina, etanolamina, lisina, ornitina, y similares, sales con diversos aminoácidos o derivados de aminoácidos tales como acetil-leucina y similares, sales de amonio, etc.

55 Además, la presente solicitud también incluye diversos hidratos o solvatos y polimorfos cristalinos polimórficos del compuesto o una de sus sales definido en los puntos [1]-[4] y [7]-[8] anteriores. Además, se describen compuestos marcados con diversos isótopos radiactivos o no radioactivos.

(Métodos de preparación)

60 El compuesto y una de sus sales definidos en los puntos [1]-[9] anteriores se pueden preparar usando las características basadas en la estructura básica o sus tipos de sustituyentes y aplicando varios métodos de síntesis conocidos. Durante la preparación, la sustitución del convertido en el grupo funcional pertinente en la etapa de materiales de partida o intermedios puede ser eficaz dependiendo del tipo del grupo funcional en la tecnología de producción en algunos casos. El grupo protector para dicho grupo funcional puede incluir, por ejemplo, los grupos protectores descritos en "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis (4ª edición, 2006)", PGM Wuts y TW Greene, y uno de ellos se puede seleccionar y utilizar como sea necesario dependiendo de las condiciones de 65

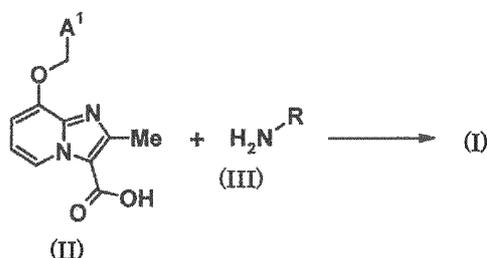
reacción. En este tipo de método, se puede obtener un compuesto deseado introduciendo el grupo protector, llevando a cabo la reacción y eliminando el grupo protector cuando sea necesario.

Además, los profármacos del compuesto definido en los puntos [1], [2] y [7] anteriores se pueden preparar introduciendo un grupo específico en la etapa de un material de partida a un intermedio o llevando a cabo la reacción usando el compuesto obtenido, igual que en el caso del grupo protector mencionado anteriormente. La reacción se puede llevar a cabo usando métodos conocidos por un experto en la técnica, tales como esterificación ordinaria, amidación, deshidratación y similares.

A continuación, se describirán métodos de preparación representativos para el compuesto de fórmula (I) que incluye compuestos definidos en los puntos [1]-[9] anteriores. Cada proceso de producción también se puede llevar a cabo con referencia a las Referencias adjuntas en la presente descripción. Además, los métodos de preparación de la presente invención no se limitan a los ejemplos que se muestran a continuación.

15 (Procesos Generales de Producción)

(Proceso de Producción 1)



20 El compuesto de fórmula (I) se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de ácido carboxílico (II) con un compuesto de amina (III). Además, en este proceso de producción, los compuestos (II) y (III) pueden tener sus grupos funcionales protegidos con un grupo protector como se desee y se pueden someter a una reacción de desprotección después de la reacción y/o una reacción de modificación de un grupo conocido a un experto en la materia, para preparar así el compuesto de fórmula (I).

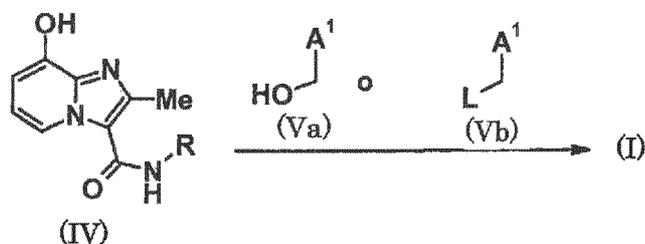
En este proceso de producción, el compuesto de fórmula (II) y el compuesto de fórmula (III) se usan en cantidades equivalentes, o cualquiera de los mismos en una cantidad en exceso, y su mezcla se agita en un intervalo que va desde el enfriamiento preferentemente a una temperatura de -20 °C a 60 °C, normalmente durante aproximadamente 0,1 horas a 5 días, en un disolvente que es inerte a la reacción, en presencia de un agente de condensación. El disolvente tal como se usa en el presente documento no está particularmente limitado, pero sus ejemplos incluyen hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno y similares, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo y similares, éteres tales como éter dietílico, tetrahidrofurano (THF), dioxano, dimetoxietano y similares, N,N-dimetilformamida (DMF), N,N-dimetilacetamida (DMAc), dimetilsulfóxido (DMSO), acetato de etilo, acetonitrilo, agua y cualquiera de sus mezclas. Ejemplos del agente de condensación incluyen, sin limitación, 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (WSC), dicitclohexilcarbodiimida (DCC), 1,1'-carbonildiimidazol (CDI), difenilfosforil azida (DPPA) y oxiclورو de fósforo. En algunos casos, puede ser preferible que la reacción utilice un aditivo (por ejemplo, 1-hidroxibenzotriazol (HOBt)). En algunos casos puede ser ventajoso para una progresión suave de la reacción llevar a cabo la reacción en presencia de bases orgánicas tales como trietilamina (TEA), N,N-diisopropiltilamina (DIPEA), 4-dimetilaminolpiridina, N-metilmorfolina (NMM) y similares o bases inorgánicas tales como carbonato de potasio, carbonato sódico, hidróxido de potasio y similares.

Además, también es posible utilizar un método en el que el compuesto de fórmula (II) se convierte en un derivado reactivo del mismo y después se hace reaccionar con el compuesto de fórmula (III). Ejemplos de derivados reactivos del compuesto de fórmula (II) incluyen haluros de ácido que se pueden obtener por reacción con un agente halogenante tal como oxiclورو de fósforo, cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo, o similares, anhídridos de ácido mezclados obtenidos por la reacción con cloroformiato de isobutilo o similares, y ésteres activos obtenidos por condensación con 1-hidroxibenzotriazol o similares. La reacción de estos derivados reactivos con el compuesto de fórmula (III) se puede llevar a cabo en un intervalo que va desde el enfriamiento hasta el calentamiento, y preferentemente a una temperatura de -20 °C a 60 °C, en un disolvente que es inerte a la reacción, tal como hidrocarburos halogenados, hidrocarburos aromáticos, éteres y similares. Para esta reacción, por ejemplo, se pueden hacer referencia a las siguientes referencias.

- 55 • "Organic Functional Group Preparations", S. R. Sandler y W. Karo, 2ª edición, Vol. 1, Academic Press Inc., 1991
- La Sociedad Química de Japón, "Cursos en Química Experimental (5a edición)" Vol. 16 (2005) (Maruzen)

Además, también se puede preparar otro compuesto de fórmula (I), utilizando el compuesto de fórmula (I) preparado por este Proceso de Producción como material de partida, sometiendo el compuesto a una reacción de modificación de un grupo funcional, que es bien conocido o evidente para un experto en la técnica.

5 (Proceso de Producción 2)



(en la que L representa un grupo saliente, por ejemplo, halógeno).

10 Además, el compuesto de fórmula (I) se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (IV) con un compuesto de la fórmula (Va) o un compuesto de fórmula (Vb).

15 En el caso de utilizar el compuesto de la fórmula (Va), se usa una reacción denominada de Mitsunobu tal como un método en el que se usan ésteres azodicarboxílicos conocidos o amidas azodicarboxílicas como reactivo en combinación con fosfinas conocidas, y un método en que se utiliza (tributilfosforaniliden) acetonitrilo (reactivo de Tsunoda) o similares, o se puede usar un método modificado del mismo y éstas son reacciones conocidas por los expertos en la técnica.

20 En esta reacción, el compuesto de la fórmula (IV) y el compuesto de la fórmula (Va) se usan en cantidades equivalentes, o cualquiera de ellos en una cantidad en exceso, y su mezcla se agita en un intervalo de enfriamiento a calentando a reflujo, preferentemente a una temperatura de 0 °C a 150 °C, habitualmente durante aproximadamente 0,1 horas a 5 días, en un disolvente que es inerte a la reacción. El disolvente tal como se utiliza en el presente documento no está particularmente limitado, pero sus ejemplos incluyen hidrocarburos aromáticos, éteres, hidrocarburos halogenados, DMF, DMSO, acetato de etilo, acetonitrilo y una de sus mezclas.

Para esta reacción, por ejemplo, se pueden hacer referencia a las siguientes referencias.

- Mitsunobu, O.; *Synthesis* (1981), 1
- 30 • Tsunoda, T. et al., *Tetrahedron Letters* (1995) 36, 2529, *ibid*, (1996) 37, 2463

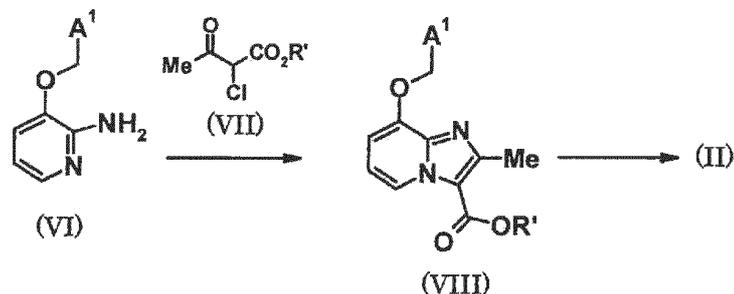
Por otra parte, en el proceso de producción en el que se utiliza el compuesto de fórmula (Vb), el compuesto de fórmula (IV) y el compuesto de fórmula (Vb) se usan en cantidades equivalentes, o bien en una cantidad en exceso, y su mezcla se agita en el intervalo de enfriamiento hasta calentamiento a reflujo, preferentemente a una temperatura de 0 °C a 80 °C, habitualmente durante aproximadamente 0,1 horas a 5 días, en un disolvente que es inerte a la reacción, en presencia de una base. El disolvente tal como se utiliza en el presente documento no está particularmente limitado, pero sus ejemplos incluyen hidrocarburos aromáticos, éteres, hidrocarburos halogenados, DMF, DMSO, acetato de etilo, acetonitrilo y una de sus mezclas. Ejemplos de la base incluyen bases orgánicas tales como trietilamina, diisopropilamina, 1,8-diazabicyclo [5.4.0]-7-undeceno, n-butil-litio y similares, y bases inorgánicas tales como carbonato sódico, carbonato de potasio, terc-butóxido de potasio, y similares. En algunos casos puede ser ventajoso llevar a cabo la reacción en presencia de un catalizador de transferencia de fase tal como cloruro de tetra-n-butilamonio.

Para esta reacción, por ejemplo, se pueden hacer referencia a las siguientes referencias.

- 45 • "Organic Functional Group Preparations", S. R. Sandler y W. Karo, 2ª edición, Vol. 1, Academic Press Inc., 1991
- La Sociedad Química de Japón, "Cursos en Química Experimental (5a edición)" Vol. 14 (2005) (Maruzen)

En el método de preparación anterior, el compuesto de partida se puede preparar usando, por ejemplo, los métodos siguientes, los métodos descritos en los Ejemplos de Preparación, que se describirán más adelante, métodos conocidos, o métodos modificados de los mismos.

(Síntesis de material de partida 1)



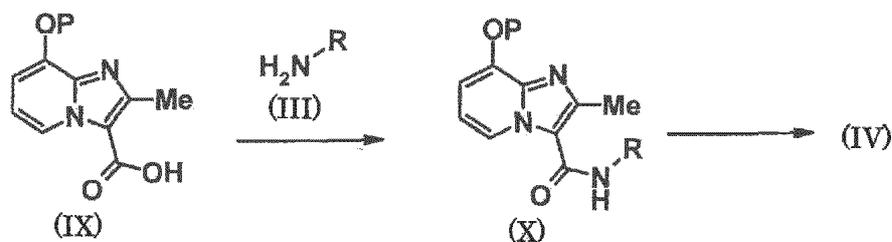
5 (en la que R' es alquilo inferior o similares, por ejemplo, metilo o etilo).

El compuesto de fórmula (II) que es un material de partida se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (VI) con un compuesto de fórmula (VII) para preparar un compuesto de fórmula (VIII), que entonces se somete a hidrólisis.

10 Para la reacción para preparar el compuesto de fórmula (VIII), el compuesto de fórmula (VI) y el compuesto de fórmula (VII) se usan en cantidades equivalentes, o cualquiera de ellos en una cantidad en exceso, y su mezcla se agita en un intervalo desde temperatura ambiente hasta su calentamiento, preferentemente a una temperatura de 60 °C a 150 °C, normalmente durante aproximadamente 0,1 horas a 5 días, en un disolvente que es inerte a la  
 15 reacción. El disolvente tal como se usa en la presente memoria no está particularmente limitado, pero sus ejemplos incluyen hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno y similares, hidrocarburos halogenados tales como 1,2-dicloroetano, cloroformo y similares, éteres tales como dioxano, dimetoxietano, y similares, N,N-dimetilformamida (DMF), N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, acetato de etilo, acetonitrilo, agua y cualquiera de sus mezclas. Además, en algunos casos puede ser ventajoso para una progresión suave de la reacción llevar a  
 20 cabo la reacción en presencia de bases orgánicas tales como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, 4-dimetilaminopiridina, piridina, 2,6-lutidina, N-metilmorfolina (NMM), y similares, o bases inorgánicas tales como carbonato de potasio, carbonato sódico, hidróxido de potasio y similares.

25 La reacción de hidrólisis para preparar el compuesto de fórmula (II) a partir del compuesto de fórmula (VIII) se puede llevar a cabo por un método conocido o un método evidente para un experto en la técnica.

(Síntesis de material de partida 2)



30 (en la que P es un grupo protector, por ejemplo, bencilo).

35 El compuesto de partida (IV) se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto (IX) y un compuesto (III) para preparar un compuesto (X), que entonces se somete a desprotección. La reacción del compuesto (IX) con el compuesto (III) se puede llevar a cabo de la misma manera que en el Procedimiento de Producción 1 como se ha descrito anteriormente. Además, la desprotección se puede llevar a cabo mediante un método conocido o un método evidente para un experto en la técnica.

40 Los compuestos de la presente invención se aíslan y purifican como compuestos libres, sales, hidratos, solvatos o polimorfos cristalinos polimórficos de los mismos. Las sales del compuesto de la presente invención se pueden preparar mediante reacciones de formación de sales convencionales.

45 El aislamiento y la purificación se llevan a cabo empleando operaciones químicas ordinarias tales como extracción, cristalización fraccionada y cromatografía fraccionada, y similares.

El compuesto de la presente invención puede existir en algunos casos como isómeros ópticos basados en el carbono asimétrico, dependiendo del tipo de sustituyente. Se pueden preparar diversos isómeros en la presente invención seleccionando compuestos de partida apropiados o por separación usando la diferencia en las propiedades fisicoquímicas entre los isómeros. Por ejemplo, se pueden obtener isómeros ópticos por medio de un

método de resolución óptica general para productos racémicos (por ejemplo, cristalización fraccionada para inducir sales de diastereoisómeros con bases o ácidos ópticamente activos, cromatografía usando una columna quiral y similares) y además, los isómeros también se pueden preparar a partir de un compuesto de partida ópticamente activo apropiado.

5 (Ejemplos de ensayo)

Las actividades farmacológicas del compuesto de la presente invención se confirmaron en los siguientes ensayos.

10 Además, por conveniencia, una concentración mol/l se expresa como M. Por ejemplo, una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico significa una solución acuosa de hidróxido sódico 1 mol/l.

Ejemplo de ensayo 1: Ensayo de activación de la sGC

15 La actividad de la sGC se evaluó midiendo la cantidad de cGMP producida por sGC purificada humana.

Usando un gen sGC $\alpha$ 1 (n.º de acceso NCBI BC028384.2) y un gen sGC $\beta$ 1 (n.º de acceso NCBI BC047620.1), se preparó un baculovirus de expresión sAGC $\alpha$ 1 y sGC $\beta$ 1 condensado con la etiqueta FLAG N-terminal. Estos virus se transfectaron en células de insecto Sf9 (N.º de Cat. 11496-015, Gibco) para expresar una proteína. A partir de los lisados celulares de las células de insecto, se purificaron heterodímeros de sGC $\alpha$ 1 y sGC $\beta$ 1 condensados con la etiqueta FLAG N-terminal con un gel de afinidad M2 (Sigma-Aldrich, Inc.) para obtener una sGC humana.

25 Se disolvió un compuesto de ejemplo en DMSO y se diluyó 20 veces con agua ultrapura. Se añadieron 2  $\mu$ l de la solución del compuesto de Ejemplo diluido (concentración máxima de 100  $\mu$ M), 2  $\mu$ l de una solución de sustrato [solución de tampón de trietanolamina 0,5  $\mu$ M, ditiotreitól 0,03  $\mu$ M, GTP 0,01  $\mu$ M, MgCl<sub>2</sub> 0,04  $\mu$ M y nitroprusiato sódico 0,03  $\mu$ M (SNP)], y 6  $\mu$ l de una suspensión de enzima humana a placas de 384 pocillos (fabricadas por Greiner Bio-One), y se incubaron a temperatura ambiente durante una hora. La medición de la cantidad de GMPc se llevó a cabo utilizando un reactivo HTRF (Cisbio).

30 La acción de activación de la sGC del compuesto de Ejemplo se calculó como concentración de compuesto de Ejemplo que da el 50 % de una actividad máxima (CE50), en la que la actividad máxima mediante la adición de un compuesto mostrado en el Ejemplo de preparación de referencia 200, 8-(ciclohexilmetoxi)-N-[(1R)-2-hidroxi-1-feniletíl]-2-metilimidazo [1,2-a] piridin-3-carboxamida (máximo 100  $\mu$ M) se toma como el 100 %. Además, la actividad máxima de la sGC con la adición de clorhidrato de 8-(ciclohexilmetoxi)-N-[(1R)-2-hidroxi-1-feniletíl]-2-metilimidazo [1,2-a] piridin-3-carboxamida es 10 veces o más con respecto a la activación de la sGC sin la adición del compuesto, y se reconoce que el compuesto tiene una buena acción de activación de la sGC. Además, la actividad máxima con la adición de un activador YC-1 de la cGC conocido (Ilficiguat, [5-(1-bencil-1H-indazol-3-il)-2-furil] metanol) fue el 52 % de la actividad máxima con la adición de clorhidrato de 8-(ciclohexilmetoxi)-N-[(1R)-2-hidroxi-1-feniletíl]-2-metilimidazo [1,2-a] piridin-3-carboxamida y el valor de CE50 del YC-1 fue de 50  $\mu$ M. A continuación se muestran los resultados del ensayo de algunos compuestos de ejemplo que son los compuestos de la presente invención. Además, en las Tablas, Ej. representa el número de ejemplo.

[Tabla 1]

Ej.	CE50 ( $\mu$ M)	Ej.	CE50 ( $\mu$ M)
6	1,7	-	-
96	3,4	114	0,73

45 Ejemplo de ensayo 2: Flujo sanguíneo que incrementa la acción in vivo

La acción de aumento del flujo sanguíneo de la extremidad posterior en ratas anestesiadas con pentobarbital se confirmó mediante el siguiente método de ensayo.

50 Se usaron ratas Wistar macho, de 11 a 14 semanas (Japan SLC, Inc.). Se preparó un líquido de administración añadiendo N,N-dimetilformamida, Polietilenglicol 400, TWEEN 80, una solución acuosa al 0,5 % de metilcelulosa, una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico 0,5 M y ácido clorhídrico 0,1 M al compuesto de ensayo y disolviendo el compuesto de Ejemplo de una manera apropiada dependiendo del compuesto. Se administró oralmente el líquido de administración preparado y 2 horas más tarde se evaluó la acción de aumento del flujo sanguíneo de la extremidad posterior bajo anestesia con administración intraperitoneal de 60 mg/kg de pentobarbital. El flujo sanguíneo de la extremidad posterior se midió usando un dispositivo de formación de imágenes de flujo sanguíneo láser (PIM II Integral). Tomando la velocidad de flujo sanguíneo promedio de un grupo con la administración de un disolvente como el 100 %, se evaluó que el compuesto era eficaz cuando el caudal de sangre era del 130 % o más por la administración del compuesto.

60 El compuesto del Ejemplo 96 exhibió una acción de aumento del flujo sanguíneo a una dosis de 0,3 mg/kg. Además, el compuesto del Ejemplo 6 exhibió una acción de aumento del flujo sanguíneo a una dosis de 0,1 mg/kg, y el compuesto del Ejemplo 114 exhibió una acción de aumento del flujo sanguíneo a una dosis de 0,03 mg/kg.

## Ejemplo de ensayo 3: Medición del efecto antihipertensivo in vivo

Como animales se usaron ratas macho Wistar, de 13 a 18 semanas (Japan SLC, Inc.). Tres días antes de la administración de un compuesto de ensayo, se insertó una cánula (PE-50, Becton, Dickinson y Company, Japón) rellena con solución salina fisiológica de heparina (200 U/ml, Ajinomoto Pharmaceuticals Co., Ltd.) y se puso en la arteria carótida común bajo anestesia con administración intraperitoneal de 60 mg/kg de pentobarbital. El otro extremo de la cánula se expuso subcutáneamente a la parte posterior del cuello. Después del período de recuperación, la cánula colocada se conectó a un transductor de presión (Life Kit DTS DX-100, Nihon Kohden Corporation) para registrar la forma de onda de la presión sanguínea a través de un amplificador (AP-641G, Nihon Kohden Co., Ltd.) y PowerLab (ML870 PowerLab8/30 (AD Instruments Japan)). La frecuencia cardíaca se calculó usando una unidad de medición de la frecuencia cardíaca (AT-601G, Nihon Kohden Co., Ltd.). Después de la estabilización de la presión sanguínea, el compuesto de ensayo se administró oralmente una vez para medir la presión sanguínea y la frecuencia cardíaca a lo largo del tiempo. Los compuestos de ensayo se administraron añadiendo apropiadamente N,N-dimetilformamida, polietilenglicol 400, TWEEN 80, una solución acuosa de metilcelulosa al 0,5 %, y una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico 0,5 M, y ácido clorhídrico 0,1 M según los compuestos y disolviéndolo.

Los resultados del ensayo se muestran a continuación. Además, las dosis de administración en las Tablas representan las dosis de administración para la administración oral, y por ejemplo, 3 significa 3 mg/kg. Además, la reducción de la presión sanguínea representa un valor de cambio máximo respecto al valor antes de la administración a la presión sanguínea media, y por ejemplo, -63 indica una reducción de 63 mmHg.

[Tabla 2]

Ej.	Dosis de administración	Reducción de la presión sanguínea
96	1	-21
114	0,3	-35

A partir de los resultados del Ejemplo de Ensayo 1 anterior, se confirmó la acción de activación de la sGC de los compuestos de la presente invención. Además, se confirmó que varios compuestos tienen una acción de aumento del flujo sanguíneo y por lo tanto tienen una acción creciente como se muestra en el Ejemplo de Ensayo 2. Dado que la acción de mejora del flujo sanguíneo es eficaz para el tratamiento de enfermedades arteriales periféricas, se espera que el compuesto de la presente invención se pueda usar para tratar enfermedades cardiovasculares relacionadas con la sGC, en particular, enfermedades arteriales periféricas, así como claudicación intermitente e isquemia crítica de las extremidades acompañada de enfermedades arteriales periféricas, o similares.

Además, se confirmó la acción antihipertensiva para los diversos compuestos de ejemplo y, por lo tanto, se confirmó que una pluralidad de los compuestos de ejemplo de la presente invención tienen una acción antihipertensiva como se muestra en el Ejemplo de Ensayo 3 anterior. Por consiguiente, se espera que el compuesto de la presente invención se pueda usar para tratar la hipertensión, o similares.

Las composiciones farmacéuticas que contienen una o más clases de compuestos de la presente invención o una de sus sales como ingrediente activo se pueden preparar utilizando excipientes que se usan habitualmente en la técnica, es decir, excipientes para preparación farmacéutica, vehículos para preparación farmacéutica, y similares según los métodos utilizados habitualmente.

La administración se puede llevar a cabo por administración oral con comprimidos, píldoras, cápsulas, gránulos, polvos, soluciones y similares, o administración parenteral, tales como inyecciones tales como inyecciones intraarticulares, intravenosas e intramusculares, supositorios, soluciones oftálmicas, ungüentos oculares, soluciones transdérmicas, pomadas, parches transdérmicos, soluciones transmucosas, parches transmucosas, inhaladores y similares.

Las composiciones sólidas para administración oral se usan en forma de comprimidos, polvos, gránulos o similares. En dichas composiciones sólidas, se mezclan uno o más ingredientes activos con al menos un excipiente inactivo. En un método convencional, la composición puede contener aditivos inactivos, tales como lubricantes, agentes desintegrantes, estabilizadores o agentes auxiliares de solubilización. Si es necesario, los comprimidos o píldoras pueden estar recubiertos de azúcar o películas de sustancias solubles gástricas o entéricas.

Las composiciones líquidas para administración oral comprenden emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes, elixires o similares farmacéuticamente aceptables, y también comprende diluyentes inertes utilizados generalmente, por ejemplo, agua purificada o etanol (EtOH). Además del diluyente inerte, las composiciones líquidas también pueden contener agentes auxiliares, tales como agentes auxiliares de solubilización, agentes humectantes y agentes de suspensión, edulcorantes, aromatizantes, aromáticos o antisépticos.

Las inyecciones para administración parenteral incluyen soluciones, suspensiones o emulsiones acuosas o no acuosas estériles. Los disolventes acuosos incluyen, por ejemplo, agua destilada para inyección o solución salina fisiológica. Ejemplos de disolventes no acuosos incluyen alcoholes tales como etanol. Dichas composiciones

además pueden contener agentes de tonicidad, antisépticos, agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes dispersantes, estabilizadores o agentes auxiliares de solubilización. Éstos se esterilizan, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro de retención de bacterias, mezclas de bactericida o irradiación. Además, éstos también se pueden usar preparando composiciones sólidas estériles, y disolviéndose o suspendiéndose en agua estéril o disolventes estériles para inyección antes de su uso.

Los agentes para uso externo incluyen ungüentos, yesos, cremas, jaleas, cataplasmas, aerosoles, lociones, gotas para los ojos, ungüentos para los ojos y similares. Los agentes contienen bases de ungüento usadas en general, bases de loción, soluciones acuosas o no acuosas, suspensiones, emulsiones y similares.

Como agentes transmucosa tales como inhaladores, agentes transnasales y similares, se usan aquellos en forma de sólido, líquido o semisólido, y se pueden preparar de acuerdo con métodos conocidos convencionalmente. Por ejemplo, se pueden añadir adecuadamente excipientes conocidos, y además, agentes de ajuste del pH, antisépticos, tensioactivos, lubricantes, estabilizantes, agentes espesantes o similares. Para su administración, se pueden usar dispositivos apropiados para inhalación o soplado. Por ejemplo, un compuesto se puede administrar solo o como polvo de la mezcla formulada, o como solución o suspensión en combinación con vehículos farmacéuticamente aceptables, usando un dispositivo o pulverizador conocido, tal como un dispositivo de inhalación de administración medido, y similares. Los inhaladores de polvo seco o similares pueden ser para su uso de administración única o múltiple, y se puede usar polvo seco o cápsulas que contienen polvo. Como alternativa, éstos pueden ser un pulverizador de aerosol presurizado que utiliza agentes de eyección apropiados, por ejemplo, un gas adecuado tal como clorofluoroalcano, hidrofuroalcano, dióxido de carbono y similares.

Para la administración oral, la dosis diaria en general es de aproximadamente 0,001 a 100 mg/kg, preferentemente de 0,1 a 30 mg/kg, y más preferentemente de 0,1 a 10 mg/kg, por peso corporal, administrada en una porción o en 2 a 4 porciones separadas. En el caso de administración intravenosa, la dosis diaria se administra adecuadamente de aproximadamente 0,0001 a 10 mg/kg por peso corporal, una vez al día o dos o más veces al día. Además, se administra un agente transmucosa a una dosis de aproximadamente 0,001 a 100 mg/kg por peso corporal, una vez al día o dos o más veces al día. Las dosis se determinan apropiadamente según el individuo según los síntomas, la edad, el género y similares.

Aunque varía dependiendo de las vías de administración, las formas de dosificación, los sitios de administración, o los tipos de excipientes y aditivos, la composición farmacéutica de la presente invención contiene del 0,01 al 100 % en peso y, en una cierta realización, del 0,01 al 50 % en peso de uno o más tipos del compuesto de la presente invención o una de sus sales, como ingrediente activo.

El compuesto de la presente invención se puede usar en combinación con diversos agentes terapéuticos o profilácticos para las enfermedades para las que se considera que el compuesto de la presente invención es eficaz, como se ha descrito anteriormente. La preparación combinada se puede administrar simultáneamente, o por separado y continuamente, o en un intervalo de tiempo deseado. Las preparaciones a administrar simultáneamente pueden ser una mezcla, o se pueden preparar individualmente.

### Ejemplos

A continuación, se describirán con más detalle los métodos de preparación para el compuesto de la presente invención con referencia a los Ejemplos. La presente invención no se limita a los compuestos descritos en los Ejemplos como se describe a continuación. Además, los procesos de producción para los compuestos de partida se describirán en los Ejemplos de Preparación. El compuesto de la presente invención se prepara usando una combinación de los métodos de preparación o un método evidente para un experto en la técnica, además de los Procesos de Producción descritos en los Ejemplos.

Además, en algunos casos se pueden usar las siguientes abreviaturas en los Ejemplos, Ejemplos de Preparación y Tablas, como se describe más adelante.

Ej. P.: Número de ejemplo de preparación, Ej.: número de ejemplo, Estr.: Fórmula estructural, DATOS: Datos fisicoquímicos (ESI+: ESI-MS [M+H]<sup>+</sup> o ESI-MS [M]<sup>+</sup>): APCI/ESI-MS [M+H]<sup>+</sup> o APCI/ESI-MS [M]<sup>+</sup> (APCI/ESI significa medición simultánea de APCI y ESI), RMN: δ (ppm) de un pico en RMN 1H, y a menos que se describa otra cosa, a 400 MHz), Me: metilo, Et: etilo, cHex: ciclohexilo, Ph: fenilo, Bn: bencilo, Boc: terc-butoxicarbonilo, TBS: terc-butildimetilsililo, TBDPS: terc-butildifenilsililo, Syn: Método de preparación (en el que el número en la columna de Syn indica que el compuesto se prepara por el mismo método que para el compuesto que tiene el número de compuesto del ejemplo de preparación o el número de compuesto de ejemplo, utilizando el material de partida correspondiente. Por ejemplo, el compuesto del Ej.2 en la columna de Syn se prepara por el mismo método que para el compuesto del Ejemplo 2, el compuesto de Ej. P.2 en la columna de Syn se prepara por el mismo método que para el compuesto del Ejemplo de preparación 2, los compuestos de Ej. P.1, Ej. P. 16 en la columna de Syn se preparan por el mismo método que para el compuesto del Ejemplo de preparación 1, seguido por el mismo método que para el compuesto del Ejemplo de preparación 16).

Además, HCl en la fórmula estructural indica que el compuesto es clorhidrato,  $\text{PhSO}_3\text{H}$  en la fórmula estructural indica que el compuesto es bencenosulfonato, y HBr en la fórmula estructural indica que el compuesto es bromhidrato.

5 Además, en el contexto de la presente memoria descriptiva, con respecto a los compuestos con centros quirales, cuando un sustituyente unido a un centro quiral no tiene notación con respecto a su configuración, entonces significa que no se menciona la configuración del sustituyente, pero en las fórmulas estructurales en las Tablas Compuestas que se describen a continuación, cuando el sustituyente unido a un centro quiral se ilustra en la estructura planar y no tiene notación con respecto a su configuración del sustituyente, entonces significa que el compuesto es un  
10 compuesto racémico.

Además, se midió la difracción de rayos X en polvo utilizando RINT-TTRII bajo las condiciones de un tubo: Cu, una corriente de tubo de 300 mA, una tensión de tubo de 50 kV, una anchura de muestreo de  $0,020^\circ$ , una velocidad de exploración :  $4^\circ/\text{min}$ , una longitud de onda: 0,154056 nm (1,54056 Angstrom), un rango de ángulos de difracción de medición ( $2\theta$ ): 2,5 a  $40^\circ$ .  
15

Además, con el espectro de difracción de rayos X en polvo, debido a las propiedades de los datos, la separación de la red cristalina y el patrón global son importantes para la certificación de la identidad cristalina y el ángulo de difracción y la resistencia a la difracción pueden variar ligeramente dependiendo de la dirección del crecimiento del cristal, el tamaño de partícula, y la condición de la medida, y por lo tanto, no se debe interpretar de forma estricta.  
20

Además, dado que los compuestos de los Ejemplos de preparación de referencia 200 y los compuestos de los Ejemplos de Preparación 61, 62, 104, 106, 120, 161 y 281 se prepararon de la misma manera que en los métodos descritos en los Ejemplos de preparación de referencia 2, 16, 23 y 47, que se describirán más adelante, y los Ejemplos de referencia 1 y 3 y el Ejemplo 6, que se describirán más adelante, sólo se describen en las Tablas, que se describirán más adelante.  
25

#### Ejemplo de preparación de referencia 2

30 A una solución de 5,8 g de 3-(ciclohexilmetoxi) piridin-2-amina en 100 ml de tolueno se añadieron 4,3 ml de 2-cloro-3-oxobutanoato de etilo y 4,3 ml de trietilamina, seguido de agitación durante la noche bajo calentamiento a reflujo. A la mezcla de reacción se añadieron 1 ml de 2-cloro-3-oxobutanoato de etilo y 1 ml de trietilamina, seguido de agitación durante 6,5 horas bajo calentamiento a reflujo. A la mezcla de reacción se le añadió agua, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice. Al producto purificado así obtenido se le añadieron acetato de etilo y hexano, seguido de calentamiento y agitación, y a continuación se agitó enfriando con hielo. El sólido resultante se recogió por filtración para obtener 4,0 g de 8-(ciclohexilmetoxi)-2-metilimidazo [1,2-a] piridin-3-carboxilato de etilo.  
35

#### 40 Ejemplo de preparación de referencia 16

A una mezcla de 200 mg de ácido 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo [1,2-a] piridin-3-carboxílico, 6 ml de diclorometano y una gotita de DMF se le añadieron 110  $\mu\text{l}$  de cloruro de oxalilo enfriando con hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y al residuo obtenido se le añadieron 10 ml de THF, 300  $\mu\text{l}$  de diisopropiltilamina y una solución de 170 mg de 1-[2-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il) fenil] metanamina en 5 ml de THF enfriando con hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 24 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de ácido cítrico al 10 %, una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 278 mg de 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-N-[2-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il) bencil]-2-metilimidazo [1,2-a] piridin-3-carboxamida.  
45  
50

#### 55 Ejemplo de preparación de referencia 23

A una solución de 2,12 g de 1,3-tiazol-5-ilmetanol en 48 ml de diclorometano se le añadieron 5,2 ml de terc-butil (cloro) difenilsilano y 2,5 g de imidazol a  $0^\circ\text{C}$ , seguido de agitación a temperatura ambiente durante 15 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua, y la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 6,47 g de 5-([terc-butil(difenil)silil]oxi)metil)-1,3-tiazol.  
60

#### Ejemplo de preparación de referencia 47

65 A una solución de 60 mg de N-(1-([terc-butil (difenil)silil]oxi)-2-cianopropan-2-il)-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo [1,2-a] piridin-3-carboxamida en 2 ml de DMF se le añadieron 70 mg de azida sódica y 60 mg de cloruro de amonio, seguido de agitación a  $120^\circ\text{C}$  durante 4 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura

ambiente y a continuación se añadió agua, seguido de extracción con cloroformo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato sódico anhidro, y después se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice. Al producto en bruto obtenido se le añadió acetato de etilo y los materiales insolubles se recogieron por filtración y se secaron a presión reducida para obtener 19 mg de 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-N-[1-hidroxi-2-(2H-tetrazol-5-il) propan-2-il]-2-metilimidazo [1,2-a] piridin-3-carboxamida.

#### Ejemplo de preparación 52

A una solución de 300 mg de N-(1-[[terc-butil (difenil) sili]oxi]-2-cianopropan-2-il)-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo [1,2-a] piridin-3-carboxamida en 6 ml de tolueno se le añadieron 240 mg de azida de trimetil-estaño, seguido de agitación durante 4 horas bajo calentamiento a reflujo. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y a continuación se añadieron 10 ml de metanol y 10 ml de ácido clorhídrico 1 M, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se neutralizó por adición de hidróxido sódico 1 M y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 292 mg de N-(1-[[terc-butil (difenil) sili]oxi]-2-(2H-tetrazol-5-il) propan-2-il)-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo [1,2-a] piridin-3-carboxamida.

#### Ejemplo de preparación de referencia 200

A una suspensión de 1,28 g de 8-(ciclohexilmetoxi)-N-[(1R)-2-hidroxi-1-feniletíl]-2-metilimidazo [1,2-a] piridin-3-carboxamida preparada por el mismo método que en el Ejemplo de referencia 1, que se describirá más adelante, en 30 ml de acetato de etilo se le añadieron 1,2 ml de una solución 4 M de cloruro de hidrógeno/acetato de etilo, seguido de agitación a temperatura ambiente. Los materiales insolubles se recogieron por filtración y se secaron a presión reducida para obtener 1,41 g de 8-(ciclohexilmetoxi)-N-[(1R)-2-hidroxi-1-feniletíl]-2-metilimidazo [1,2-a] piridin-3-carboxamida.

#### Ejemplo de preparación 291

Bajo una atmósfera de nitrógeno, se agitó una mezcla de 5,0 g de 3-[(2,6-difluorobencil)oxi]piridin-2-amina, 4,1 ml de 2-cloroacetoacetato de etilo, 3,5 ml de 2,6-dimetilpiridina y 50 ml de tolueno a 130 °C durante 24 horas. Después de dejar enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se lavó con agua, una solución acuosa de hidróxido sódico 1 M, una solución acuosa de ácido cítrico al 10 % y una solución acuosa saturada de cloruro sódico. La capa orgánica se concentró a presión reducida para obtener 5,47 g de 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo [1,2-a] piridin-3-carboxilato de etilo.

#### Ejemplo de preparación 292

A una suspensión de 5,41 g de 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo [1,2-a] piridin-3-carboxilato de etilo en 32 ml de etanol se le añadieron gota a gota 6,2 ml de una solución acuosa de hidróxido sódico 5 M, seguido de agitación a 60 °C durante 1,5 horas. A la mezcla de reacción se le añadieron gota a gota 15,8 ml de ácido clorhídrico 2 M a 50 °C y a continuación se le añadieron 1,5 ml de un ácido clorhídrico 2 M. Los materiales insolubles se recogieron por filtración y el sólido se lavó con etanol/agua = 1:1 para obtener 3,46 g de ácido 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo [1,2-a] piridin-3-carboxílico.

#### Ejemplo de preparación 293

Bajo una corriente de gas argón, a una suspensión de 32,5 g de ácido 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo [1,2-a] piridin-3-carboxílico en 807 ml de diclorometano se le añadieron 190 ml de DMF y 17,2 ml de cloruro de oxalilo bajo congelación, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 80 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener 38,0 g de clorhidrato de cloruro de 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo [1,2-a] piridin-3-carbonilo.

#### Ejemplo de preparación 294

Bajo una corriente de gas argón, a una mezcla de 10,4 g de 5-amino-2,2-dimetil-1,3-dioxano-5-carbonitrilo, 27,8 ml de trietilamina y 280 ml de dicloroetano se le añadieron 27,2 g de clorhidrato de cloruro de 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo [1,2-a] piridin-3-carbonilo y 12 ml de dicloroetano a temperatura ambiente, seguido de agitación a 70 °C durante 2 horas. Después de dejar enfriar a temperatura ambiente, los materiales insolubles se separaron por filtración y se lavaron con dicloroetano. El filtrado se lavó tres veces con una solución acuosa de ácido cítrico al 10 % y la capa acuosa se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se combinó, se lavó con agua, una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió azeotrópicamente con acetato de etilo dos veces. Al residuo obtenido se le añadió THF, y los materiales insolubles

se separaron por filtración y se lavaron con THF. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 27,7 g de N-(5-ciano-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)-8-[(2,6 difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo [1,2-a] piridin-3-carboxamida.

#### 5 Ejemplo de preparación 295

Bajo una corriente de nitrógeno gaseoso a una solución de 27,7 g de N-(5-ciano-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo [1,2-a] piridin-3-carboxamida en 280 ml de DMF se le añadieron 10,0 g de cloruro amónico y 12,0 g de azida sódica a temperatura ambiente, seguido de agitación a 120 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y los materiales insolubles se separaron a continuación por filtración y se lavaron con DMF. El filtrado se añadió a agua, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 días. Los materiales insolubles resultantes se separaron por filtración y se lavaron con agua. El residuo obtenido se secó a presión reducida para obtener 29,2 g de 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-N-[2,2-dimetil-5-(2H-tetrazol-5-il)-1,3-dioxan-5-il]-2-metilimidazo [1,2-a] piridin-3-carboxamida.

#### 15 Ejemplo de preparación 296

Bajo una corriente de nitrógeno gaseoso, a una mezcla de 1,1 g de carbonato de potasio y 13 ml de DMF se le añadió gota a gota una mezcla de 1,92 g de 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-N-[2, 2-dimetil-5-(2H-tetrazol-5-il)-1,3-dioxan-5-il]-2-metilimidazo [1,2-a] piridin-3-carboxamida, 1,2 g de clorodifluoroacetato sódico y 11 ml de DMF a 108 °C, seguido de agitación a la misma temperatura durante 10 minutos. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se le añadió agua, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se evaporó el disolvente a presión reducida. Al residuo obtenido se le añadieron 12 ml de etanol, seguido de agitación a 70 °C durante 30 minutos y a temperatura ambiente durante 3 días. Los materiales insolubles se recogieron por filtración, se lavaron con etanol y se secaron a presión reducida para obtener 1,51 g de una mezcla (aproximadamente 2: 1) de 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-N-{5-[2-difluorometil]-2H-tetrazol-5-il}-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il}-2-metilimidazo [1,2-a] piridin-3-carboxamida y 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-N-{5-[1-(difluorometil)-1H-tetrazol-5-il]-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il}-2-metilimidazo [1,2-a] piridin-3-carboxamida.

#### 30 Ejemplo de preparación 297

Bajo una corriente de nitrógeno gaseoso, a una mezcla de 11,0 g de (4S)-4-carbamoil-2,2,4-trimetil-1,3-oxazolidin-3-carboxilato de terc-butilo y 170 ml de THF se le añadieron gota a gota 11,0 ml de trietilamina y 8,0 ml de anhídrido trifluoroacético enfriando con hielo, seguido de calentamiento a temperatura ambiente y agitación durante 30 minutos. La mezcla de reacción se añadió a agua, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa al 10 % de ácido cítrico, una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para obtener 8,22 g de (4R)-4-ciano-2,2,4-trimetil-1,3-oxazolidin-3-carboxilato de terc-butilo.

#### Ejemplo de preparación 298

A una mezcla de 6,96 g de (4R)-4-ciano-2,2,4-trimetil-1,3-oxazolidin-3-carboxilato de terc-butilo, 12,5 g de clorhidrato de trietilamina y 105 ml de tolueno se le añadieron 5,84 g de azida sódica, seguido de agitación a 103 °C durante 3 horas. Los materiales insolubles se separaron por filtración y el filtrado se concentró. El residuo obtenido se purificó dos veces por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 7,65 g de (4R)-2,2,4-trimetil-4-(2H-tetrazol-5-il)-1,3-oxazolidin-3-carboxilato de etilo.

#### 50 Ejemplo de preparación 299

Bajo una corriente de nitrógeno gaseoso, a una mezcla de 9,89 g de (4R)-2,2,4-trimetil-4-(2H-tetrazol-5-il)-1,3-oxazolidin-3-carboxilato de metilo, 11 g de carbonato de potasio y 200 ml de acetonitrilo se le añadieron gota a gota 7,5 ml de ácido 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil) acético enfriando con hielo, seguido de calentamiento a temperatura ambiente y agitación durante 1 hora. La mezcla de reacción se añadió a una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 7,59 g de (4R)-4-[2-(difluorometil)-2H-tetrazol-5-il]-2,2,4-trimetil-1, 3-oxazolidin-3-carboxilato de etilo.

#### 60 Ejemplo de preparación 300

A una solución de 8,76 g de (4R)-4-[2-(difluorometil)-2H-tetrazol-5-il]-2,2,4-trimetil-1,3-oxazolidin-3-carboxilato de etilo en 40 ml de diclorometano se le añadieron 20 ml de ácido trifluoroacético, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se destiló azeotrópicamente con tolueno tres veces. A una solución del residuo obtenido en 80 ml de DMF se le añadieron 9,05

g de 1H-imidazol y 6,10 g de terc-butil-dimetilclorosilano, seguido de agitación a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadió agua, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, seguido por secado sobre sulfato de magnesio anhidro. Después se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 7,84 g de (2R)-1-[[terc-butil (dimetil) silil]oxi]-2-[2-(difluorometil)-2H-tetrazol-5-il]propan-2-amina.

#### Ejemplo de preparación 301

Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una mezcla de 5,55 g de (2R)-1-[[terc-butil (dimetil) silil]oxi]-2-[2-(difluorometil)-2H-tetrazol-5-il]propan-2-amina, 7,5 ml de trietilamina, 220 mg de 4-dimetilaminopiridina y 110 ml de 1,2-dicloroetano se le añadieron 8,88 g de 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo [1,2-a] piridin-3-carbonilo, seguido de agitación a 70 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se añadió a la mezcla de agua y acetato de etilo. Los materiales insolubles se separaron por filtración y se lavaron con acetato de etilo y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se combinó, se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 8,70 g de N-[(2R)-1-[[terc-butil (dimetil) silil]oxi]-2-[2-(difluorometil)-2H-tetrazol-5-il] propan-2-il]-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo [1,2-a] piridin-3-carboxamida.

A continuación, los métodos de preparación para los compuestos de la presente invención se muestran como ejemplos. Además, el compuesto del Ejemplo 96 se preparó de la misma manera que los métodos descritos en los Ejemplos de referencia 5, que se describirán más adelante, y por lo tanto, se describe solamente en las Tablas, que se describirán más adelante.

#### Ejemplo de referencia 1

A una mezcla de 165 mg de ácido 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo [1,2-a] piridin-3-carboxílico, 160 mg de trifluoroacetato de 2-amino-2-(5-etil-1,3,4-oxadiazol-2-il) propan-1-ol, 90 mg de 1-hidroxibenzotriazol, 0,35 ml de diisopropiltilamina y 4 ml de DMF se le añadieron 130 mg de clorhidrato de N-[3-metilpiperidin-4-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida, seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. A la mezcla de reacción se le añadió agua, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice. Al producto en bruto obtenido se le añadieron acetato de etilo y éter diisopropílico y los materiales insolubles se recogieron por filtración y se secaron a presión reducida para obtener 59 mg de 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-N-[2-(5-etil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1-hidroxi]propan-2-il]-2-metilimidazo [1,2-a] piridin-3-carboxamida.

#### Ejemplo de referencia 3

A una mezcla de 86 mg de 3-[(2R)-2-[[8-(ciclohexilmetoxi)-2-metilimidazo [1,2-a] piridin-3-il] carbonil]amino)-1-hidroxi]propan-2-il] benzoato de metilo, 1,9 ml de etanol y 1,9 ml de THF se le añadieron 0,36 ml de una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico, seguido de agitación a 40 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y a continuación se le añadió ácido clorhídrico 1 M, seguido de extracción con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 52 mg de ácido 3-[(2R)-2-[[8-(ciclohexilmetoxi)-2-metilimidazo [1,2-a] piridin-3-il]carbonil]amino)-1-hidroxi]propan-2-il] benzoico.

#### Ejemplo de referencia 5

A una mezcla de 273 mg de 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-N-[2-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il) bencil]-2-metilimidazo [1,2-a] piridin-3-carboxamida, 3 ml de dioxano y 3 ml de metanol se le añadieron 6 ml de ácido clorhídrico 1 M enfriando con hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió con hielo y se le añadieron 0,6 g de hidrogenocarbonato sódico en pequeñas porciones para hacer la mezcla débilmente básica. El sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con agua para obtener 236 mg de 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-N-[2-(1,2-dihidroxi)etil] bencil]-2-metilimidazo [1, 2-a] piridin-3-carboxamida.

#### Ejemplo 6

A una mezcla de 153 mg de carbonato de potasio y 5 ml de DMF se le añadió gota a gota una solución de 346 mg de N-[1-[[terc-butil (difenil) silil]oxi]-2-(2H-tetrazol-5-il)propan-2-il]-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo [1,2-a] piridin-3-carboxamida y 158 mg de cloro (difluoro) acetato sódico en 3 ml de DMF a una temperatura interna de 95 °C, seguido de agitación a la misma temperatura durante 1 hora. Después de dejar enfriar a temperatura ambiente, se añadió agua, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se evaporó el

disolvente a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice. Al producto en bruto obtenido se le añadieron acetato de etilo y éter diisopropílico, y los materiales insolubles se recogieron por filtración y se secó a presión reducida para obtener 98 mg de 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-N-{2-[2-(difluorometil)-2H-tetrazol-5-il]-1-hidroxiopropan-2-il}-2-metilimidazo [1,2-a] piridin-3-carboxamida.

5 Ejemplo 112

Se disolvieron 23,6 g de una mezcla de 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-N-{5-[2-(difluorometil)-2H-tetrazol-5-il]-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il}-2-metilimidazo [1,2-a] piridin-3-carboxamida y 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-N-{5-[1-(difluorometil)-1H-tetrazol-5-il]-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il}-2-metilimidazo [1,2-a] piridin-3-carboxamida, y una mezcla de 220 ml de metanol y 220 ml de ácido clorhídrico 1 M se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, seguido de extracción con cloroformo/metanol = 9:1. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato sódico anhidro, y después se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 15,1 g de un producto en bruto. A este producto en bruto se le añadieron 30 ml de acetato de etilo y 150 ml de éter diisopropílico, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Los materiales insolubles se separaron por filtración y el sólido se lavó con 100 ml de éter diisopropílico y se secó a presión reducida para obtener 12,9 g de 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-N-{2-[2-(difluorometil)-2H-tetrazol-5-il]-1,3-dihidroxiopropan-2-il}-2-metilimidazo [1,2-a] piridin-3-carboxamida.

20 Ejemplo 113

A una solución de 459 mg de 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-N-{2-[2-(difluorometil)-2H-tetrazol-5-il]-1,3-dihidroxiopropan-2-il}-2-metilimidazo [1,2-a] piridin-3-carboxamida en 1,85 ml de etanol se le añadieron gota a gota 105 µl de ácido bromhídrico al 47 %, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 4 días. Los materiales insolubles se recogieron por filtración, se lavaron con 460 µl de etanol y se secaron a presión reducida para obtener 443 mg de un cristal de 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-N-{2-[2-(difluorometil)-2H-tetrazol-5-il]-1,3-dihidroxiopropan-2-il}-2-metilimidazo [1,2-a] piridin-3-carboxamida.

30 El cristal obtenido en el Ejemplo 113 tiene picos a alrededor de 2θ (°) 7,9, 8,8, 10,2, 11,1, 13,1, 13,5, 13,7, 14,4, 14,7 y 15,8 con difracción de rayos X en polvo.

Ejemplo 114

35 A una solución de 463 mg de N-((2R)-1-[[terc-butil (dimetil) siliil]oxi]-2-[2-(difluorometil)-2H-tetrazol-5-il] propano-2-il)-8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo [1,2-a] piridin-3-carboxamida en 8 ml de THF se le añadió 1 ml de fluoruro de tetrabutilamonio 1 M/THF, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua, seguido de extracción con cloroformo. La capa orgánica se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice. Al producto en bruto obtenido se le añadió acetato de etilo, y se añadió adicionalmente éter diisopropílico. La mezcla se agitó durante 1 hora en un baño de aceite a 85°C, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Los materiales insolubles se recogieron por filtración y el sólido se lavó con éter diisopropílico para obtener 260 mg de 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-N-((2R)-2-[2-(difluorometil)-2H-tetrazol-5-il]-1-hidroxiopropan-2-il)-2-metilimidazo [1,2-a] piridin-3-carboxamida.

45 Ejemplo 115

50 A una mezcla de 94,1 mg de 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-N-((2R)-2-[2-(difluorometil)-2H-tetrazol-5-il]-1-hidroxiopropan-2-il)-2-metilimidazo [1,2-a] piridin-3-carboxamida y 750 µl de etanol se le añadieron gota a gota 21 µl de ácido bromhídrico al 47 % a 50 °C, se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se agitó durante la noche. Los materiales insolubles se separaron por filtración y el sólido se lavó con 100 µl de etanol y se secó a presión reducida para obtener 45 mg de un cristal de bromhidrato de 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-N-((2R) Hidroxi-2-[2-(difluorometil)-2H-tetrazol-5-il]-1-hidroxiopropan-2-il)-2-metilimidazo [1,2-a] piridin-3-carboxamida.

55 El cristal obtenido en el Ejemplo 115 tiene picos a alrededor de 2θ (°) 5,6, 9,9, 10,2, 11,2, 12,2, 12,4, 13,1, 14,7, 14,9 y 15,6 con difracción de rayos X en polvo.

Ejemplo 116

60 A una mezcla de 400 mg de 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-N-((2R)-2-[2-(difluorometil)-2H-tetrazol-5-il]-1-hidroxiopropan-2-il)-2-metilimidazo [1,2-a] piridin-3-carboxamida y 3,2 ml de etanol se le añadieron 300 mg de monohidrato bencenosulfónico a 55°C. A la mezcla de reacción se le añadieron 6,4 ml de acetato de etilo de 40 °C a 50 °C, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Los materiales insolubles se separaron por filtración y el sólido se lavó con acetato de etilo y se secó a presión reducida para obtener 503 mg de un cristal de bencenosulfonato de 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-N-((2R)-2-[2-(difluorometil)-2H-tetrazol-5-il]-1-hidroxiopropan-2-il)-2-metilimidazo [1,2-a] piridin-3-carboxamida.

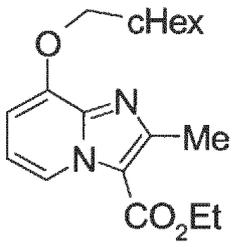
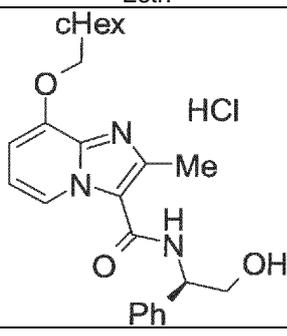
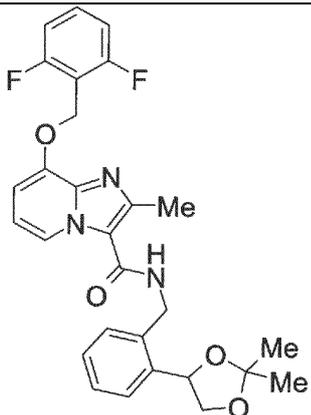
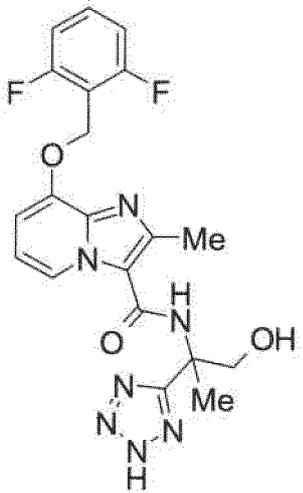
65

El cristal obtenido en el Ejemplo 116 tiene picos a alrededor de 2 $\theta$  (°) 5,7, 9,6, 10,2, 11,0, 12,4, 14,2, 16,3, 17,2, 18,8 y 19,1 con difracción de rayos X en polvo.

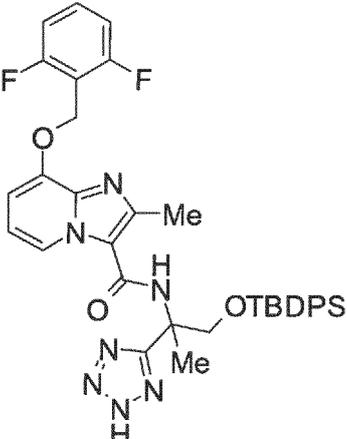
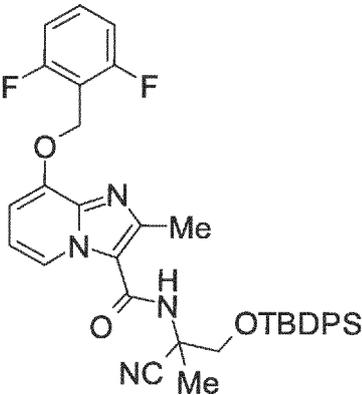
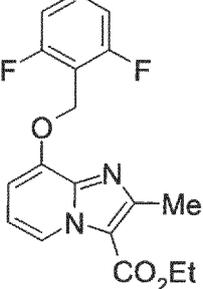
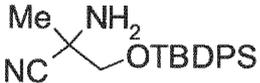
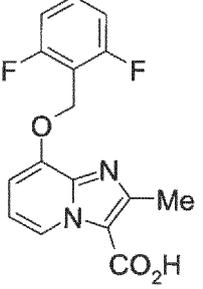
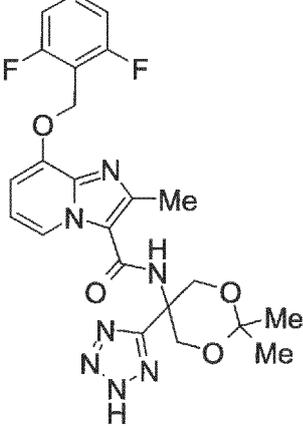
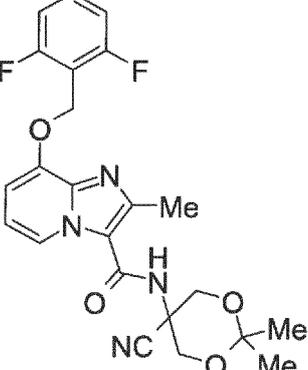
5 Para los Compuestos del Ejemplo de preparación de referencia y los Compuestos del Ejemplo de preparación, las estructuras se muestran en las Tablas 3 a 6, que se describirán más adelante, y los datos físico-químicos y los métodos de preparación se muestran en las Tablas 7 a 8, que se describirán más adelante.

10 Para los Compuestos del Ejemplo de referencia y los Compuestos de Ejemplo, las estructuras se muestran en las Tablas 9 a 10, que se describirán más adelante, y los datos físico-químicos y los métodos de preparación se muestran en las Tablas 11 a 13, que se describirán más adelante.

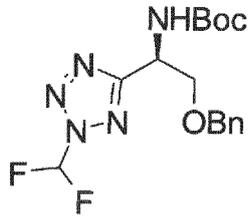
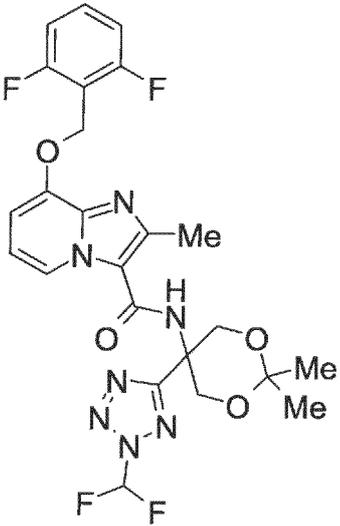
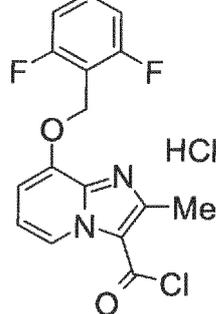
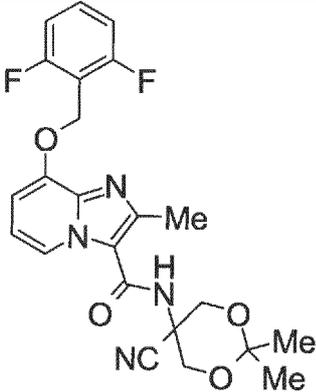
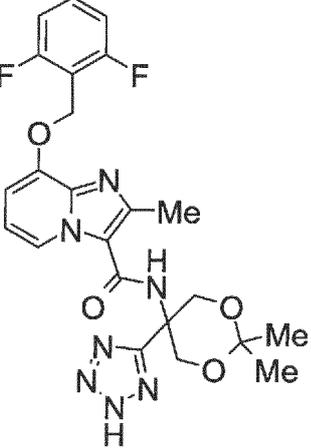
[Tabla 3]

Ej. Referencia	Estr.	Ej. Referencia	Estr.
2		200	
16			
23			
47			

[Tabla 4]

Ej. Referencia	Estr.	Ej. Referencia	Estr.
52		106	
61		120	
62		161	
104			

[Tabla 5]

Ej. Referencia	Estr.	Ej. Referencia	Estr.
281a		292	
281b		293	
		294	
291		295	

[Tabla 6]

Ej. Referencia	Estr.	Ej. Referencia	Estr.
296		300	
297		301	
298			
299			

[Tabla 7]

Ej. Referencia	PSyn	DATOS
2	Ej. P. Referencia 2	ESI+: 317
16	Ej. P. Referencia 16	ESI+: 508

23	Ej. P. Referencia 23	ESI+: 354
47	Ej. P. Referencia 47	ESI+: 444
200	Ej. Referencia 1, Ej. P. Referencia 200	ESI+: 408

[Tabla 8]

Ej. P.	PSyn	DATOS
52	Ej. P. 52	APCI/ESI+: 682
61	Ej. P. Referencia 2	ESI+: 347
62	Ej. Referencia 3	ESI+: 319
104	Ej. P. Referencia 16	APCI/ESI+: 457
106	Ej. P. Referencia 16	APCI/ESI+: 639
120	Ej. P. Referencia 23	ESI+: 361 [M+Na] <sup>+</sup>
161	Ej. P. Referencia 47	ESI+: 500
281a	Ej. 6	ESI+: 392 [M+Na] <sup>+</sup>
281b	Ej. 6	ESI+: 550
291	Ej. P. 291	ESI+: 347
292	Ej. P. 292	ESI+: 319
293	Ej. P. 293	RMN (DMSO-d <sub>6</sub> ): 2,66 (3H, s), 5,47 (2H, s), 7,22-7,30 (2H, m), 7,53 (1H, dd, J = 7,0, 8,0 Hz), 7,61 (1H, tt, J = 6,8, 8,5 Hz), 7,76 (1H, d, J = 8,1 Hz), 9,12 (1H, dd, J = 0,5, 6,9 Hz)
294	Ej. P. 294	APCI/ESI+; 457
295	Ej. P. 295	ESI+: 500
296	Ej. P. 296	ESI+: 550
297	Ej. P. 297	ESI+: 263 [M+Na] <sup>+</sup>
298	Ej. P. 298	ESI+: 306 [M+Na] <sup>+</sup>
299	Ej. P. 299	ESI+: 334
300	Ej. P. 300	ESI+: 308
301	Ej. P. 301	ESI+: 608

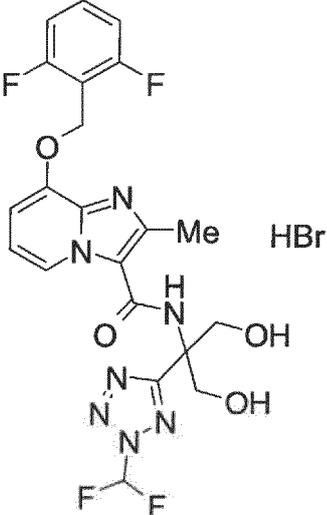
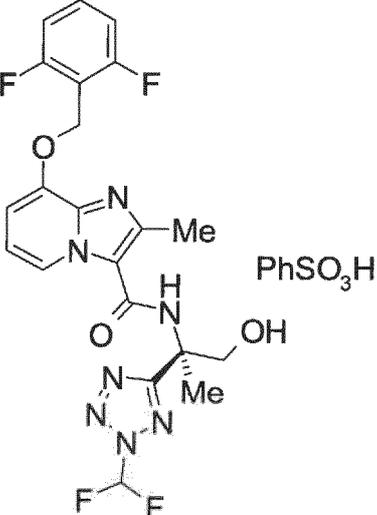
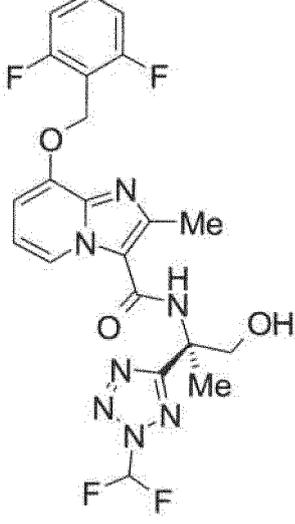
Tabla 9

Ej. Referencia	Estr.	Ej.	Estr.
1		-	-

<p>3</p>		<p>6</p>	
<p>5</p>		<p>96</p>	

[Tabla 10]

Ej. Referencia	Estr.	Ej.	Estr.
<p>112</p>		<p>115</p>	

113		116	
114			

[Tabla 11]

Ej. Referencia	Syn	DATOS
1	Ej. Referencia 1	ESI+: 472 RMN (DMSO-d <sub>6</sub> ): 1,22 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,74 (3H, s), 2,56 (3H, s), 2,81 (2H, q, J = 7,6 Hz), 3,81 (1H, dd, J = 6,2, 10,9 Hz), 3,89 (1H, dd, J = 6,2, 10,8 Hz), 5,31 (2H, s), 5,37 (1H, t, J = 6,1 Hz), 6,92 (1H, dd, J = 7,0, 7,6 Hz), 7,01 (1H, dd, J = 0,7, 7,8 Hz), 7,19-7,27 (2H, m), 7,58 (1H, tt, J = 6,7, 8,5 Hz), 8,05 (1H, s), 8,45 (1H, dd, J = 0,8, 6,8 Hz)
3	Ej. Referencia 3	ESI+: 466
5	Ej. Referencia 5	ESI+: 468

[Tabla 12]

Ej.	Syn	DATOS
6	Ej. 6	ESI+: 494 RMN (DMSO-d <sub>6</sub> ): 1,84 (3H, s), 2,60 (3H, s), 3,85 (1H, dd, J = 6,1, 10,8 Hz), 3,93 (1H, dd, J = 6,1, 10,8 Hz), 5,29-5,35 (3H, m), 6,90 (1H, dd, J = 7,0, 7,6 Hz), 7,01 (1H, dd, J = 0,8, 7,8 Hz), 7,19-7,26 (2H, m), 7,58 (1H, tt, J = 6,7, 8,5 Hz), 8,13 (1H, s), 8,41 (1H, dd, J = 0,8, 6,8 Hz), 8,57 (1H, t, J = 56,8 Hz)

## ES 2 644 611 T3

96	Ej. Referencia 5	ESI+: 510 RMN (DMSO-d <sub>6</sub> ): 2,59 (3H, s), 4,03 (2H, dd, J = 6,1, 10,7 Hz), 4,18 (2H, dd, J = 6,0, 10,7 Hz), 5,11 (2H, t, J = 6,0 Hz), 5,31 (2H, s), 6,90 (1H, dd, J = 7,0, 7,6 Hz), 7,00 (1H, dd, J = 0,8, 7,7 Hz), 7,18-7,27 (2H, m), 7,58 (1H, tt, J = 6,7, 8,5 Hz), 7,94 (1H, s), 8,40 (1H, dd, J = 0,9, 6,9 Hz), 8,57 (1H, t, J = 56,6 Hz)
----	------------------	---

[Tabla 13]

Ej.	Syn	DATOS
112	Ej. 112	ESI+: 510
113	Ej. 113	ESI+: 510 RMN (DMSO-d <sub>6</sub> ): 2,65 (3H, s), 4,02 (2H, d, J = 10,8 Hz), 4,20 (2H, d, J = 10,7 Hz), 5,45 (2H, s), 7,21-7,29 (2H, m), 7,31-7,42 (1H, m), 7,50-7,77 (1H, m), 7,61 (1H, tt, J = 6,8, 8,5 Hz), 8,48 (1H, d, J = 6,8 Hz), 8,58 (1H, t, J = 56,5 Hz), 8,54-8,69 (1H, s a)
114	Ej. 114	ESI+: 494 RMN (DMSO-d <sub>6</sub> ): 1,84 (3H, s), 2,60 (3H, s), 3,85 (1H, dd, J = 4,7, 10,7 Hz), 3,93 (1H, dd, J = 4,7, 10,7 Hz), 5,28-5,36 (3H, m), 6,90 (1H, dd, J = 6,9, 7,6 Hz), 7,01 (1H, dd, J = 0,8, 7,8 Hz), 7,19-7,27 (2H, m), 7,58 (1H, tt, J = 6,7, 8,5 Hz), 8,13 (1H, s), 8,41 (1H, dd, J = 0,9, 6,9 Hz), 8,57 (1H, t, J = 56,6 Hz)
115	Ej. 115	ESI+: 494 RMN (DMSO-d <sub>6</sub> ): 1,84 (3H, s), 2,65 (3H, s), 3,86 (1H, d, J = 10,9 Hz), 3,99 (1H, d, J = 10,8 Hz), 5,44 (2H, s), 7,20-7,29 (2H, m), 7,30-7,40 (1H, m), 7,50-7,66 (2H, m), 8,50 (1H, d, J = 6,9 Hz), 8,58 (1H, t, J = 56,6 Hz), 8,73-8,83 (1H, s a)
116	Ej. 116	ESI+: 494 RMN (DMSO-d <sub>6</sub> ): 1,84 (3H, s), 2,65 (3H, s), 3,87 (1H, d, J = 10,8 Hz), 4,00 (1H, d, J = 10,8 Hz), 5,45 (2H, s), 7,22-7,33 (5H, m), 7,38 (1H, t, J = 7,1 Hz), 7,55-7,66 (4H, m), 8,50 (1H, d, J = 6,8 Hz), 8,58 (1H, t, J = 56,6 Hz), 8,76-8,90 (1H, s a)

### Aplicabilidad Industrial

5

El compuesto o una de sus sales de la presente invención tiene activación de la sGC y se pueden utilizar como ingredientes activos de composiciones farmacéuticas para prevenir o tratar enfermedades cardiovasculares relacionadas con la sGC, por ejemplo, hipertensión, aterosclerosis, estenosis del canal espinal lumbar, enfermedades arteriales periféricas, claudicación intermitente e isquemia crítica de las extremidades acompañada de enfermedades arteriales periféricas, angina de pecho estable o inestable, insuficiencia cardiaca, trombosis, accidente cerebrovascular, disfunción sexual o hipertensión pulmonar.

10

## REIVINDICACIONES

1. 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-N-{2-[2-(difluorometil)-2H-tetrazol-5-il]-1-hidroxiopropan-2-il}-2-metilimidazo [1,2-a] piridin-3-carboxamida o una de sus sales.
- 5 2. El compuesto o una de sus sales de acuerdo con la reivindicación 1, que es 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-N-((2R)-2-[2-(difluorometil)-2H-tetrazol-5-il]-1-hidroxiopropan-2-il)-2-metilimidazo [1,2-a] piridin-3-carboxamida o una de sus sales.
- 10 3. El compuesto o una de sus sales de acuerdo con la reivindicación 2, que es bromhidrato de 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-N-((2R)-2-[2-(difluorometil)-2H-tetrazol-5-il]-1-hidroxiopropan-2-il)-2-metilimidazo [1,2-a] piridin-3-carboxamida.
- 15 4. El compuesto o una de sus sales de acuerdo con la reivindicación 2, que es bencenosulfonato de 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-N-((2R)-2-[2-(difluorometil)-2H-tetrazol-5-il]-1-hidroxiopropan-2-il)-2-metilimidazo [1,2-a] piridin-3-carboxamida.
- 20 5. El compuesto o una de sus sales de acuerdo con la reivindicación 3, que es un cristal que tiene picos a  $2\theta$  ( $^{\circ}$ ) 5,6, 9,9, 10,2, 11,2, 12,2, 12,4, 13,1, 14,7, 14,9 y 15,6 con difracción de rayos X en polvo medida utilizando RINT-TTRII bajo las condiciones de un tubo: Cu, corriente del tubo: 300 mA, voltaje del tubo: 50 kV, anchura de muestreo:  $0,020^{\circ}$ , velocidad de barrido:  $4^{\circ}/\text{min}$ , longitud de onda:  $0,154056 \text{ nm}$  ( $1,54056 \text{ Angstrom}$ ), rango de ángulos de difracción de medición ( $2\theta$ ): 2,5 a  $40^{\circ}$ .
- 25 6. El compuesto o una de sus sales de acuerdo con la reivindicación 4, que es un cristal que tiene picos a  $2\theta$  ( $^{\circ}$ ) 5,7, 9,6, 10,2, 11,0, 12,4, 14,2, 16,3, 17,2, 18,8 y 19,1 con difracción de rayos X en polvo medida utilizando RINT-TTRII bajo las condiciones de un tubo: Cu, corriente del tubo: 300 mA, voltaje del tubo: 50 kV, anchura de muestreo:  $0,020^{\circ}$ , velocidad de barrido:  $4^{\circ}/\text{min}$ , longitud de onda:  $0,154056 \text{ nm}$  ( $1,54056 \text{ Angstrom}$ ), rango de ángulos de difracción de medición ( $2\theta$ ): 2,5 a  $40^{\circ}$ .
- 30 7. 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-N-{2-[2-(difluorometil)-2H-tetrazol-5-il]-1,3-dihidroxiopropan-2-il}-2-metilimidazo [1,2-a] piridin-3-carboxamida o una de sus sales.
- 35 8. El compuesto o una de sus sales de acuerdo con la reivindicación 7, que es bromhidrato de 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-N-{2-[2-(difluorometil)-2H-tetrazol-5-il]-1,3-dihidroxiopropan-2-il}-2-metilimidazo [1,2-a] piridin-3-carboxamida.
- 40 9. El compuesto o una de sus sales de acuerdo con la reivindicación 8, que es un cristal que tiene picos a  $2\theta$  ( $^{\circ}$ ) 7,9, 8,8, 10,2, 11,1, 13,1, 13,5, 13,7, 14,4, 14,7 y 15,8 con difracción de rayos X en polvo medida utilizando RINT-TTRII bajo las condiciones de un tubo: Cu, corriente del tubo: 300 mA, voltaje del tubo: 50 kV, anchura de muestreo:  $0,020^{\circ}$ , velocidad de barrido:  $4^{\circ}/\text{min}$ , longitud de onda:  $0,154056 \text{ nm}$  ( $1,54056 \text{ Angstrom}$ ), rango de ángulos de difracción de medición ( $2\theta$ ): 2,5 a  $40^{\circ}$ .
- 45 10. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto o una de sus sales de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 50 11. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10, que es una composición farmacéutica para su uso en la prevención o el tratamiento de vasculitis trombótica oclusiva, enfermedad arterial oclusiva periférica, claudicación intermitente, isquemia crítica de las extremidades, enfermedad de Raynaud, síndrome de Raynaud, hipertensión o hipertensión pulmonar.
- 55 12. El compuesto o una de sus sales de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para su uso en la prevención o el tratamiento de vasculitis trombótica oclusiva, enfermedad arterial oclusiva periférica, claudicación intermitente, isquemia crítica de las extremidades, enfermedad de Raynaud, síndrome de Raynaud, hipertensión o hipertensión pulmonar.
- 60 13. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto o una de sus sales de acuerdo con las reivindicaciones 7 u 8 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
14. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 13, que es una composición farmacéutica para su uso en la prevención o el tratamiento de vasculitis trombótica oclusiva, enfermedad arterial oclusiva periférica, claudicación intermitente, isquemia crítica de las extremidades, enfermedad de Raynaud, síndrome de Raynaud, hipertensión o hipertensión pulmonar.

15. El compuesto o una de sus sales de acuerdo con las reivindicaciones 7 u 8 para su uso en la prevención o el tratamiento de vasculitis trombótica oclusiva, enfermedad arterial oclusiva periférica, claudicación intermitente, isquemia crítica de las extremidades, enfermedad de Raynaud, síndrome de Raynaud, hipertensión o hipertensión pulmonar.

Fig. 1

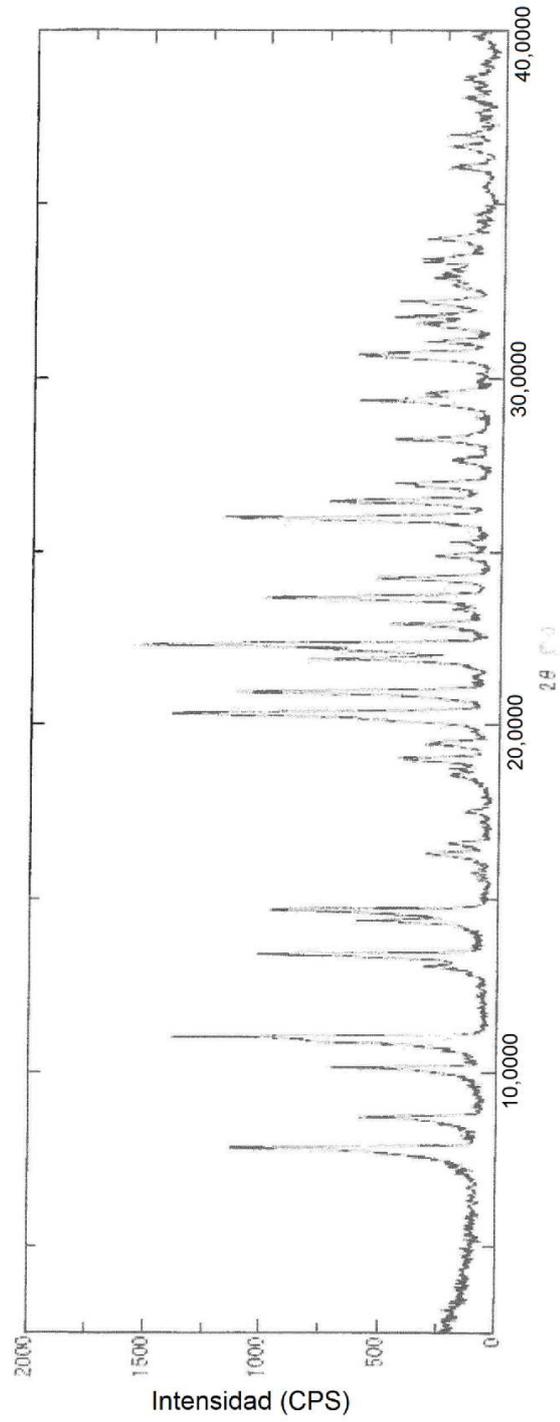


Fig. 2

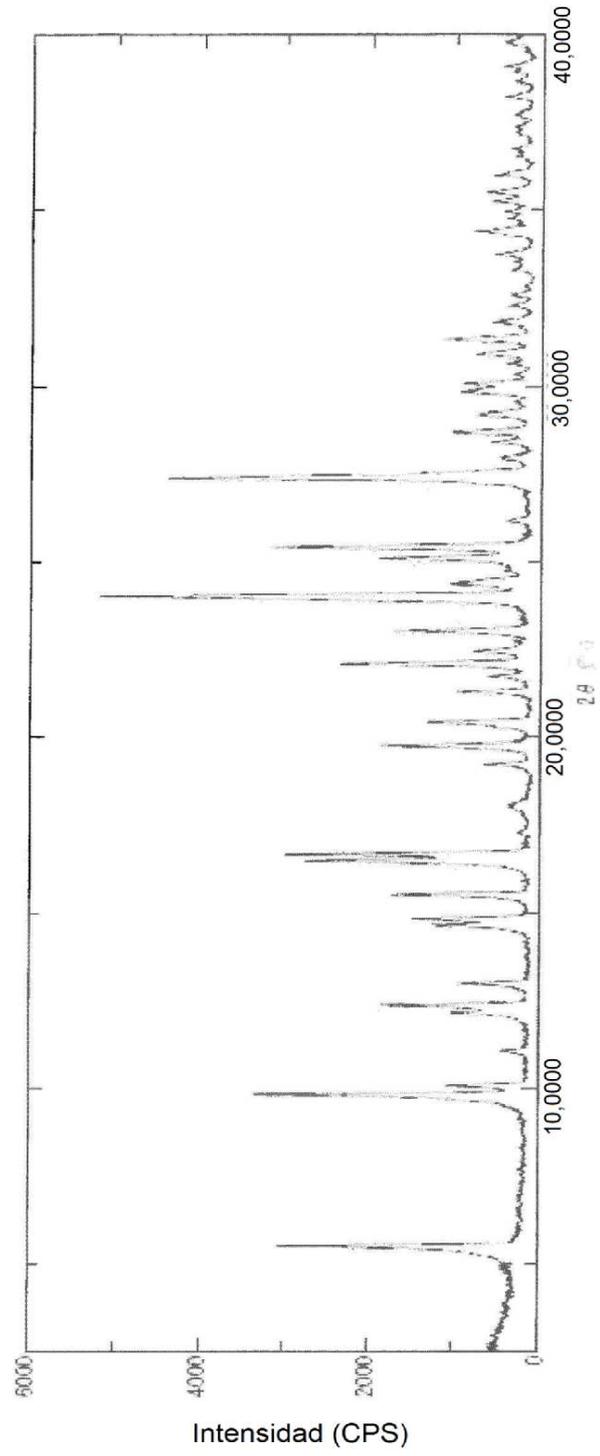


Fig. 3

