

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 644 781**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/522 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.03.2013 PCT/EP2013/054427**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.09.2013 WO13131923**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.03.2013 E 13712162 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.07.2017 EP 2822951**

54 Título: **Azabíciclos sustituidos y su uso**

30 Prioridad:

06.03.2012 EP 12158166

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

30.11.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**FOLLMANN, MARKUS;
STASCH, JOHANNES-PETER;
REDLICH, GORDEN;
VAKALOPOULOS, ALEXANDROS;
LANG, DIETER;
WUNDER, FRANK;
HÜBSCH, WALTER y
HAHN, MICHAEL**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 644 781 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

Azabiciclos sustituidos y su uso

La presente solicitud se refiere a nuevos azabiciclos sustituidos, a procedimientos para su preparación, a su uso solos o en combinaciones para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades así como a su uso para la preparación de fármacos para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, en particular para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades cardiovasculares.

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

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

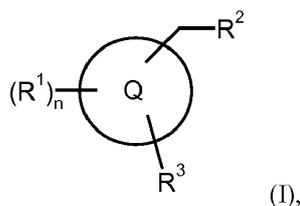
Una posibilidad de tratamiento independiente de NO, dirigida a la influencia de la ruta de señalización de cGMP en organismos, para enfermedades de este tipo es un planteamiento muy prometedor debido a la alta eficiencia que puede esperarse y a los pocos efectos secundarios.

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

En los últimos años se describieron algunas sustancias que estimulan directamente la guanilatociclasa soluble, es decir, sin liberación previa de NO, tal como por ejemplo 3-(5'-hidroximetil-2'-fúril)-1-bencilindazol [YC-1; Wu et al., Blood 84 (1994), 4226; Mülsch et al., Brit. J. Pharmacol. 120 (1997), 681], ácidos grasos [Goldberg et al., J. Biol. Com. 252 (1977), 1279], hexafluorofosfato de difenilyodonio [Pettibone et al., Eur. J. Pharmacol. 116 (1985), 307], isoliquiritigenina [Yu et al., Brit. J. Pharmacol. 114 (1995), 1587] así como distintos derivados de pirazol sustituidos (documento WO 98/16223). Como estimuladores de la guanilatociclasa soluble se divulgan en el documento WO 00/06569 derivados de pirazol condensados y en el documento 01/083490 un derivado de aminopirimidina condensado. El documento WO 2010/065275 divulga pirrolopirimidonas como activadores de la guanilatociclasa soluble.

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

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



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

R¹ representa flúor, cloro, ciano, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C1-C4), cicloalquilo (C3-C7) o alcoxilo (C1-C4),

n representa un número 0, 1 o 2,

R² representa trifluorometilo, alquilo (C1-C6), cicloalquilo (C3-C8), fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros, estando sustituido alquilo (C1-C6) con un sustituyente seleccionado del grupo difluorometilo y trifluorometilo, pudiendo estar sustituido alquilo (C1-C6) con 1 a 3 sustituyentes flúor, pudiendo estar sustituido cicloalquilo (C3-C8) con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, metilo y metoxilo,

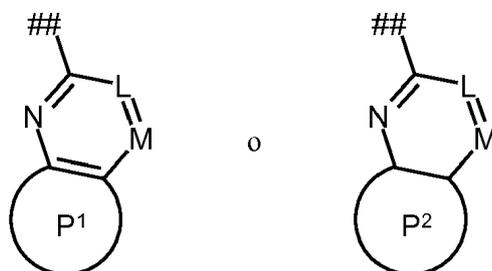
estando sustituido fenilo con 1 a 3 sustituyentes flúor,

pudiendo estar sustituido fenilo con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo metilo y metoxilo,

y

pudiendo estar sustituido heteroarilo de 5 y 6 miembros con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo y metilo,

R³ representa un grupo de fórmula



en la que

representa el sitio de enlace al anillo Q,

L representa CH o N

M representa CR⁴ o N,

en el que

R⁴ representa -R5, -OR6 o -NR7R8,

en el que

R⁵ representa hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo (C1-C6), alquinilo (C2-C4), alquilcarbonilo (C1-C4) o alcocarbonilo (C1-C4),

pudiendo estar sustituido alquilo (C1-C6) y alquinilo (C2-C4) por su parte con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C1-C6), cicloalquilo (C3-C6), difluorometoxilo, trifluorometoxilo, oxo -(C=O)_p-OR⁹, -C(=O)_p-NR⁹R¹⁰, -NR⁹-(C=O)-R¹⁰, -NR⁹-(C=O)-OR¹⁰, -NR⁹-(C=O)-NR¹⁰R¹¹, -NR⁹-SO₂-R¹⁰, -S(O)_q-R¹² y -SO₂-NR⁹R¹⁰,

R⁶ representa hidrógeno, alquilo (C1-C6), cicloalquilo (C3-C7), heterociclilo de 4 a 7 miembros, fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros,

pudiendo estar sustituido alquilo (C1-C6), cicloalquilo (C3-C7), heterociclilo de 4 a 7 miembros, fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C1-C6), cicloalquilo (C3-C6), difluorometoxilo, trifluorometoxilo, oxo, -(C=O)_p-OR⁹, -C(=O)_p-NR⁹R¹⁰, -NR⁹-(C=O)-R¹⁰, -NR⁹-(C=O)-OR¹⁰, -NR⁹-(C=O)-NR¹⁰R¹¹, -NR⁹-SO₂-R¹⁰, -S(O)_q-R¹² y -SO₂-NR⁹R¹⁰,

R⁷ representa hidrógeno o alquilo (C1-C4),

R⁸ representa hidrógeno, alquilo (C1-C6), cicloalquilo (C3-C7), heterociclilo de 4 a 7 miembros, fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros,

pudiendo estar sustituido alquilo (C1-C6) cicloalquilo (C3-C7), heterociclilo de 4 a 7 miembros, fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C1-C6), cicloalquilo (C3-C7), difluorometoxilo, trifluorometoxilo, oxo, -(C=O)_p-OR⁹, -C(=O)_p-NR⁹R¹⁰, -NR⁹-(C=O)-R¹⁰, -NR⁹-(C=O)-OR¹⁰, -NR⁹-(C=O)-NR¹⁰R¹¹, -NR⁹-SO₂-R¹⁰, -S(O)_q-R¹², -SO₂-NR⁹R¹⁰, fenilo, heterociclilo de 4 a 7 miembros y heteroarilo de 5 o 6 miembros,

en los que en cada caso

p significa el número 0 o 1,

q significa el número 0, 1 o 2,

R⁹, R¹⁰ y R¹¹ representan independientemente entre sí en cada caso hidrógeno, alquilo (C1-C6) o cicloalquilo (C3-C8),

pudiendo estar sustituido alquilo (C1-C6) por su parte con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, difluorometilo, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxilo (C1-C6), difluorometoxilo, trifluorometoxilo, alcocarbonilo (C1-C6), amino, mono-alquilamino (C1-C6), di-alquilamino (C1-C6) y heterociclilo de 4 a 7 miembros, o

R⁹ y R¹⁰ forman junto con el/los átomo(s), al/a los que están unidos en cada caso, un heterociclo de 4 a 7 miembros,
pudiendo estar sustituido el heterociclo de 4 a 7 miembros por su parte con 1 o 2 sustituyentes seleccionados
independientemente entre sí del grupo flúor, ciano, trifluorometilo, alquilo (C1-C6), hidroxilo, oxo, alcoxilo (C1-
5 C6), trifluorometoxilo, alcoxi (C1-C6)-carbonilo, amino, mono-alquil (C1-C6)-amino y di-alquilamino (C1-C6), o
R¹⁰ y R¹¹ forman junto con el/los átomo(s), al/a los que están unidos en cada caso, un heterociclo de 4 a 7
miembros,
pudiendo estar sustituido el heterociclo de 4 a 7 miembros por su parte con 1 o 2 sustituyentes seleccionados
independientemente entre sí del grupo flúor, ciano, trifluorometilo, alquilo (C1-C6), hidroxilo, oxo, alcoxilo (C1-
10 C6), trifluorometoxilo, alcoxi (C1-C6)-carbonilo, amino, mono-alquilamino (C1-C6) y di-alquilamino (C1-C6), y
en el que o en el que
R¹² representa alquilo (C1-C6) o cicloalquilo (C3-C7),
R⁷ y R⁸ forman junto con el átomo de nitrógeno, al que están unidos, un heterociclo de 4 a 7 miembros o un
heteroarilo de 5 o 6 miembros,
15 pudiendo estar sustituido el heterociclo de 4 a 7 miembros y el heteroarilo de 5 o 6 miembros con 1 a 3
sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, ciano, difluorometilo, trifluorometilo,
alquilo (C1-C6), cicloalquilo (C3-C7), hidroxilo, oxo, alcoxilo (C1-C6), difluorometoxilo, trifluorometoxilo,
alcoxicarbonilo (C1-C6), amino, mono-alquilamino (C1-C6) y di-alquilamino (C1-C6),
y
20 pudiendo estar sustituidos todos los grupos alquil (C1-C4)-, alquil (C1-C6)-, cicloalquil (C3-C8)- y heterociclilo
de 4 a 7 miembros mencionados anteriormente, siempre que no se indique lo contrario, en cada caso
independientemente entre sí además con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del
grupo flúor, difluorometilo, trifluorometilo, cicloalquilo (C3-C7), hidroxilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo,
alcoxilo (C1-C4), hidroxicarbonilo, alcoxicarbonilo (C1-C4), amino, fenilo, heterociclilo de 4 a 7 miembros y
25 heteroarilo de 5 o 6 miembros,
el anillo P¹ representa heterociclilo de 5 a 7 miembros, fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros,
pudiendo estar sustituidos heterociclilo de 5 a 7 miembros, fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros con 1 a 3
sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo halógeno, ciano, difluorometilo,
trifluorometilo, trideuterometilo, alquilo (C1-C6), alqueno (C2-C6), cicloalquilo (C3-C7), oxo, difluorometoxilo,
30 trifluorometoxilo, tiooxo y un grupo de fórmula -M-R¹³,
pudiendo estar sustituido alquilo (C1-C6) con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí
del grupo flúor, ciano, trifluorometilo, cicloalquilo (C3-C7), difluorometoxilo y trifluorometoxilo,
el anillo P² representa heteroarilo 5 miembros,
35 pudiendo estar sustituido heteroarilo 5 miembros con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente
entre sí del grupo halógeno, ciano, difluorometilo, trifluorometilo, trideuterometilo, alquilo (C1-C6), alqueno
(C2-C6), cicloalquilo (C3-C7), oxo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, tiooxo y un grupo de fórmula -M-R¹³,
pudiendo estar sustituido alquilo (C1-C6) con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí
del grupo flúor, ciano, trifluorometilo, cicloalquilo (C3-C7), difluorometoxilo y trifluorometoxilo,
y en el que en cada caso
40 M representa un enlace o alcanodiilo (C1-C4),
R¹³ representa -(C=O)_r-OR¹⁴, -(C=O)_r-NR¹⁴R¹⁵, -C(=S)-NR¹⁴R¹⁵, -NR¹⁴-(C=O)-R¹⁵, -NR¹⁴-(C=O)-OR¹⁷, -NR¹⁴-
(C=O)-NR¹⁵R¹⁶, -NR¹⁴-SO₂-NR¹⁵R¹⁶, -NR¹⁴-SO₂-R¹⁷, -S(O)_s-R¹⁷, -SO₂-NR¹⁴R¹⁵, heterociclilo de 4 a 7
miembros, fenilo, bencilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros, en los que
r significa el número 0 o 1,
45 s significa el número 0, 1 o 2,
R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ representan independientemente entre sí en cada caso hidrógeno, alquilo (C1-C6), cicloalquilo
(C3-C8), heterociclilo de 4 a 7 miembros, fenilo, bencilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros, o
R¹⁴ y R¹⁵ forman junto con el/los átomo(s), al/a los que están unidos en cada caso, un heterociclo de 4 a 7
50 miembros,
pudiendo estar sustituido el heterociclo de 4 a 7 miembros por su parte con 1 o 2 sustituyentes seleccionados
independientemente entre sí del grupo ciano, trifluorometilo, alquilo (C1-C6), hidroxilo, oxo, alcoxilo (C1-C6),
trifluorometoxilo, alcoxicarbonilo (C1-C6), amino, mono-alquilamino (C1-C6) y di-alquilamino (C1-C6), o
R¹⁴ y R¹⁵ forman junto con el/los átomo(s), al/a los que están unidos en cada caso, un heterociclo de 4 a 7
55 miembros,
pudiendo estar sustituido el heterociclo de 4 a 7 miembros por su parte con 1 o 2 sustituyentes seleccionados
independientemente entre sí del grupo ciano, trifluorometilo, alquilo (C1-C6), hidroxilo, oxo, alcoxilo (C1-C6),
trifluorometoxilo, alcoxicarbonilo (C1-C6), amino, mono-alquilamino (C1-C6) y di-alquilamino (C1-C6),
R¹⁷ representa alquilo (C1-C6) o cicloalquilo (C3-C7), o
60 R¹⁴ y R¹⁷ forman junto con el/los átomo(s), al/a los que están unidos en cada caso, un heterociclo de 4 a 7
miembros,
pudiendo estar sustituido el heterociclo de 4 a 7 miembros por su parte con 1 o 2 sustituyentes seleccionados
independientemente entre sí del grupo ciano, trifluorometilo, alquilo (C1-C6), hidroxilo, oxo, alcoxilo (C1-C6),
trifluorometoxilo, alcoxicarbonilo (C1-C6), amino, mono-alquilamino (C1-C6) y di-alquilamino (C1-C6), y

5 pudiendo estar sustituidos heterociclilo de 4 a 7 miembros, fenilo, bencilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros por su parte con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo halógeno, ciano, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C1-C6), cicloalquilo (C3-C7), hidroxilo, oxo, tiooxo y alcoxilo (C1-C4),

5 y
pudiendo estar sustituidos los grupos alquil (C1-C4)-, alquil (C1-C6)-, cicloalquil (C3-C8)- y heterociclilo de 4 a 7 miembros mencionados anteriormente, siempre que no se indique lo contrario, en cada caso independientemente entre sí además con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C1-C6), cicloalquilo (C3-C7), hidroxilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, alcoxilo (C1-C4), hidroxicarbonilo, alcoxicarbonilo (C1-C4), amino, fenilo, heterociclilo de 4 a
10 7 miembros y heteroarilo de 5 o 6 miembros,

así como sus *N*-óxidos, sales, solvatos, sales de los *N* óxidos y solvatos de los *N*- óxidos y sales, con excepción de los compuestos:

2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-il]-8-metil-9H-purina,

2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-il]-8-metil-9H-purin-6-amina,

15 N-butil-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-il]-8-metil-9H-purin-6-amina.

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

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

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

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

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

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

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

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

Determinadas variantes isotópicas de un compuesto de acuerdo con la invención, tal como en particular aquellas en las que están incorporados uno o varios isótopos radioactivos, pueden ser útiles por ejemplo para examinar el mecanismo de acción o la distribución de principios activos en el organismo; debido a la capacidad de producción y de detección relativamente fácil, son adecuados para ello en particular compuestos marcados con isótopos ^3H o ^{14}C .

5 Además, el montaje de isótopos, tal como por ejemplo de deuterio, puede llevar a determinadas ventajas terapéuticas como consecuencia de una mayor estabilidad metabólica, tal como, por ejemplo, una prolongación de la semivida en el organismo o una reducción de la dosis activa necesaria; tales modificaciones de los compuestos de acuerdo con la invención pueden representar, por lo tanto, opcionalmente también una forma de realización preferida de la presente invención. Variantes isotópicas de los compuestos de acuerdo con la invención pueden producirse de acuerdo con los procedimientos conocidos por el experto, así, por ejemplo de acuerdo con los métodos descritos más adelante y las instrucciones reproducidas en los ejemplos de realización, utilizándose modificaciones isotópicas correspondientes de los reactivos y/o compuestos de partida respectivos.

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

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

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

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

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

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

Alquenilo representa en el contexto de la invención un resto alquenilo lineal o ramificado con 2 a 6 o 2 a 4 átomos de carbono y un doble enlace. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: vinilo, alilo, isopropenilo y n-but-2-en-1-ilo.

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

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

50 Alquilcarbonilo representa en el contexto de la invención un resto alquilo lineal o ramificado con 1 a 6 o 1 a 4 átomos de carbono y un grupo carbonilo unido en la posición 1. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: metilcarbonilo, etilcarbonilo, n-propilcarbonilo, iso-propilcarbonilo, n-butilcarbonilo, iso-butilcarbonilo y terc-butilcarbonilo.

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

55 Mono-alquilamino representa en el contexto de la invención un grupo amino con un sustituyente alquilo lineal o ramificado, que presenta de 1 a 6 átomos de carbono. A modo de ejemplo y preferentemente se

mencionan: metilamino, etilamino, n-propilamino, isopropilamino y terc-butilamino.

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

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

Heterociclilo o heterociclo representa en el contexto de la invención un heterociclo saturado con en total 4 a 7 átomos de anillo, que contiene uno o dos heteroátomos de anillo de la serie N, O, S, SO y/o SO₂. A modo de ejemplo se mencionan: azetidino, oxetano, pirrolidinilo, pirazolidino, imidazolinilo, tetrahidrofurano, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidropirano, morfolinilo, tiomorfolinilo y dioxidotiomorfolinilo. Se prefieren azetidino, oxetano, pirrolidinilo, tetrahidrofurano, piperidinilo, tetrahidropirano y morfolinilo.

Heteroarilo de 5 o 6 miembros representa en el contexto de la invención un heterociclo aromático monocíclico (compuestos heteroaromáticos) con en total 5 o 6 átomos de anillo, que contiene hasta tres heteroátomos de anillo iguales o distintos de la serie N, O y/o S y está enlazado a través de un átomo de carbono de anillo u opcionalmente a través de un átomo de nitrógeno de anillo. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: furilo, pirrolilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo y triazinilo. Se prefieren: pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo y pirimidinilo.

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

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

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

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

En la fórmula del grupo, que puede representar Q o R³, el punto final de la línea, en la que se encuentra el signo *, ** o ##, no representa un átomo de carbono o un grupo CH₂, sino que es componente de la unión al átomo señalado en cada caso, al que está unido Q o R³.

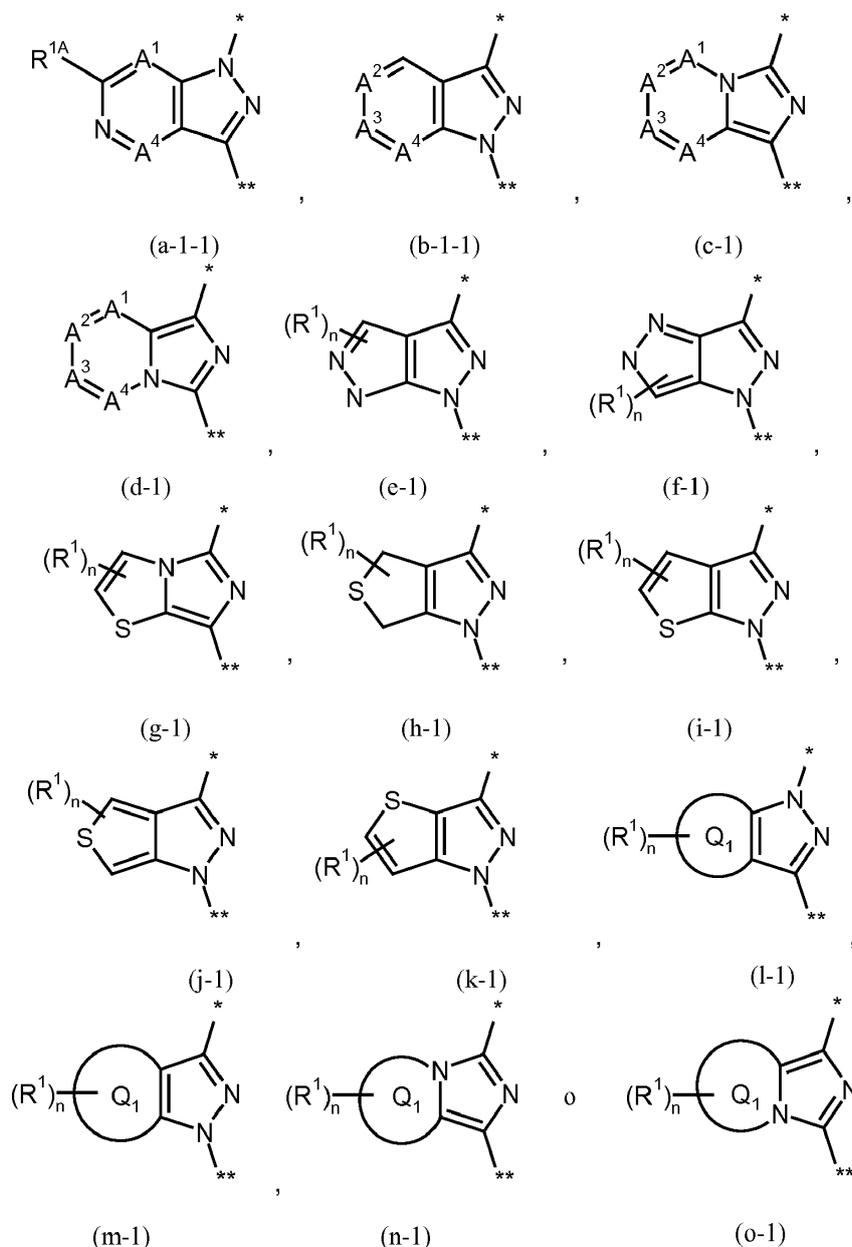
Cuando los restos en los compuestos de acuerdo con la invención están sustituidos, los restos, siempre que no se especifique otra cosa, pueden estar monosustituidos o polisustituidos. En el contexto de la presente invención es válido que, para todos los restos que aparecen varias veces, su significado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

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

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

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

Otro objeto de la divulgación son compuestos de fórmula (I), en la que el anillo Q representa un grupo de fórmula



5

en las que

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

** representa el sitio de unión a den R^3 ,

10

el anillo Q_1 junto con los átomos, a los que está unido, forma un carbociclo de 5 a 7 miembros saturado o parcialmente insaturado o un heterociclo de 5 a 7 miembros saturado o parcialmente insaturado,

R^1 representa flúor, cloro, metilo, hidroxilo u oxo,

R^{1A} representa hidrógeno o metilo,

n representa un número 0, 1 o 2,

15

$\text{A}^1, \text{A}^2, \text{A}^3$ y A^4 representan independientemente entre sí en cada caso N, CH o CR^1 ,

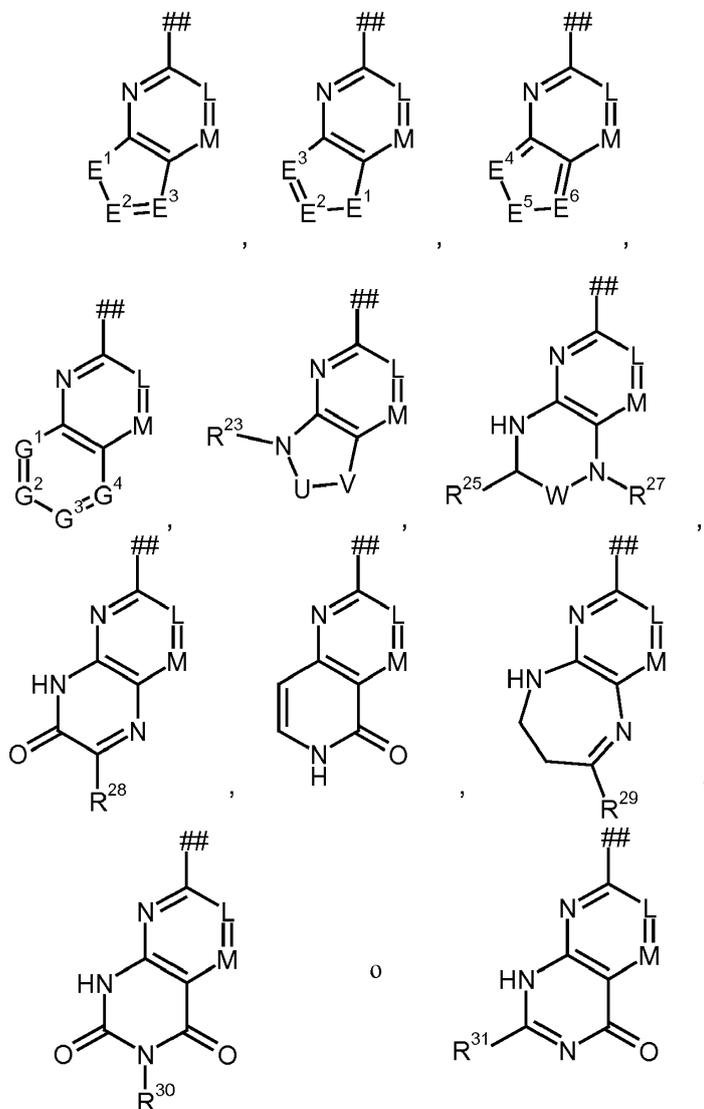
con la condición de que como máximo dos de los grupos $\text{A}^1, \text{A}^2, \text{A}^3$ y A^4 representan N,

R^2 representa trifluorometilo, L2,2,2-trifluoroetilo, 3,3,3-trifluoroprop-1-ilo, 2,2,3,3-tetrafluoroprop-1-ilo, 2,2,3,3,3-pentafluoroprop-1-ilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo o

piridazinilo,
 estando sustituido fenilo con 1 a 3 sustituyentes flúor,
 y
 pudiendo estar sustituidos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo y
 piridazinilo con 1 o 2 sustituyentes flúor,

5

R³ representa un grupo de fórmula



10

en las que
 ## representa el sitio de enlace al anillo Q,
 L representa CH o N
 M representa CR⁴ o N,
 en el que

15

R⁴ representa -R⁵, -OR⁶ o -NR⁷R⁸,
 en los que

20

R⁵ representa hidrógeno, cloro, ciano, alquilo (C1-C4) o alquinilo (C2-C4),
 pudiendo estar sustituidos alquilo (C1-C4) y alquinilo (C2-C4) por su parte con 1 o 2 sustituyentes
 seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, difluorometilo, trifluorometilo, ciclopropilo,
 ciclobutilo, ciclopentilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, -(C=O)_p-OR⁹ y -C(=O)_p-NR⁹R¹⁰,
 en los que

25

p significa el número 0,
 R⁹ y R¹⁰ representan independientemente entre sí en cada caso hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo,
 trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,1,2,2,2-pentafluoroetilo, ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo, o
 R⁹ y R¹⁰ forman junto con el/los átomo(s), al/a los que están unidos en cada caso, un anillo de azetidino,

- pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo o morfolinilo,
 pudiendo estar sustituido el anillo de azetidino, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo o morfolinilo por su parte
 con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, metilo,
 etilo, hidroxilo, oxo, metoxilo, etoxilo, amino, metilamino, etilamino, dimetilamino y dietilamino,
 5 R^6 representa alquilo (C1-C6), ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, oxetanilo, azetidino, tetrahidrofuranilo,
 pirrolidinilo, tetrahidropirano, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, fenilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo,
 triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo o pirimidinilo,
 pudiendo estar sustituido alquilo (C1-C6) con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí
 del grupo flúor, difluorometilo, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, difluorometoxilo,
 10 trifluorometoxilo, $-(C=O)_p-OR^9$, $-(C=O)_p-NR^9R^{10}$, y $-NR^9-(C=O)-R^{10}$,
 y
 pudiendo estar sustituidos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, oxetanilo, azetidino, tetrahidrofuranilo,
 pirrolidinilo, tetrahidropirano, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, fenilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo,
 triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo o pirimidinilo con 1 a 3 sustituyentes seleccionados
 independientemente entre sí del grupo flúor, difluorometilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,1,2,2,2-
 15 pentafluoroetilo, metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo,
 oxo, $-(C=O)_p-OR^9$ y $-(C=O)_p-NR^9R^{10}$,
 en los que en cada caso
 p significa el número 0 o 1,
 20 R^9 y R^{10} representan independientemente entre sí en cada caso hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo,
 trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,1,2,2,2-pentafluoroetilo, ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo, o
 R^9 y R^{10} forman junto con el/los átomo(s), al/a los que están unidos en cada caso, un anillo de azetidino,
 pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo o morfolinilo, pudiendo estar sustituido el anillo de azetidino,
 piperidinilo, piperazinilo o morfolinilo por su parte con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente
 25 entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, metilo, etilo, hidroxilo, oxo, metoxilo, etoxilo, amino, metilamino,
 etilamino, dimetilamino y dietilamino,
 R^7 representa hidrógeno, metilo o etilo,
 R^8 representa hidrógeno, alquilo (C1-C6), ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, oxetanilo, azetidino,
 tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, tetrahidropirano, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, fenilo, pirazolilo,
 30 oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo o pirimidinilo,
 estando sustituidos alquilo (C1-C6), ciclopropilo, ciclobutilo y ciclopentilo con 1 a 3 sustituyentes
 seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, difluorometilo, trifluorometilo metilo, etilo,
 ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, $-(C=O)_p-OR^9$, $-(C=O)_p-NR^9R^{10}$, $-NR^9-$
 $(C=O)-R^{10}$, oxetanilo, azetidino, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, tetrahidropirano, piperidinilo, piperazinilo,
 35 morfolinilo, fenilo, furanilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo
 y pirimidinilo,
 en los que
 p significa el número 0 o 1,
 R^9 y R^{10} representan independientemente entre sí en cada caso hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo,
 40 trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,1,2,2,2-pentafluoroetilo, ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo, o
 R^9 y R^{10} forman junto con el/los átomo(s), al/a los que están unidos en cada caso, un anillo de azetidino,
 pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo o morfolinilo,
 pudiendo estar sustituido el anillo de azetidino, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo o morfolinilo por su parte
 con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, metilo,
 45 etilo, hidroxilo, oxo, metoxilo, etoxilo, amino, metilamino, etilamino, dimetilamino y dietilamino y
 pudiendo estar sustituidos oxetanilo, azetidino, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, tetrahidropirano, piperidinilo,
 piperazinilo, morfolinilo, fenilo, furanilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo,
 tiadiazolilo, piridilo y pirimidinilo por su parte con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre
 sí del grupo flúor, cloro, ciano, difluorometilo, trifluorometilo, metilo, etilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo,
 50 hidroxilo, oxo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, metoxilo y etoxilo,
 y
 pudiendo estar sustituidos oxetanilo, azetidino, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, tetrahidropirano, piperidinilo,
 piperazinilo, morfolinilo, fenilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo y pirimidinilo
 con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, difluorometilo, trifluorometilo,
 55 metilo, etilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, oxo, $-(C=O)_p-OR^9$ y $-(C=O)_p-$
 NR^9R^{10} ,
 en los que
 p significa el número 0 o 1,
 R^9 y R^{10} representan independientemente entre sí en cada caso hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo,
 60 trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,1,2,2,2-pentafluoroetilo, ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo,
 o

- R⁹ y R¹⁰ forman junto con el/los átomo(s), al/a los que están unidos en cada caso, un anillo de azetidino, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo o morfolinilo, pudiendo estar sustituido el anillo de azetidino, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo o morfolinilo por su parte con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, metilo, etilo, hidroxilo, oxo, metoxilo, etoxilo, amino, metilamino, etilamino, dimetilamino y dietilamino,
- o
- R⁷ y R⁸ forman junto con el átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un anillo de azetidino, pirrolidinilo, imidazolidinilo, piperidinilo, dihidropiperdinilo, piperazinilo, morfolinilo, pirazolilo, imidazolilo o triazolilo, pudiendo estar sustituido el anillo de azetidino, pirrolidinilo, imidazolidinilo, piperidinilo, dihidropiperdinilo, piperazinilo, morfolinilo, pirazolilo, imidazolilo y triazolilo con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, ciano, difluorometilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,1,2,2,2-pentafluoroetilo, metilo, etilo, 1-hidroxietilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, hidroxilo, oxo, metoxilo, etoxilo, difluorometoxilo y trifluorometoxilo,
- E¹ representa O, S o NR¹⁸, en el que R¹⁸ representa hidrógeno, trifluorometilo o alquilo (C1-C4), pudiendo estar sustituido alquilo (C1-C4) por su parte con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, hidroxilo, metoxilo y etoxilo, E² representa N, E³ representa N o CR¹⁹, en el que R¹⁹ representa hidrógeno, flúor, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C1-C4), ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o un grupo de fórmula -M-R¹³, pudiendo estar sustituido alquilo (C1-C4) con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, ciano, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, difluorometoxilo y trifluorometoxilo, y en el que M representa un enlace, metileno, etano-1,2-diilo o propano-1,3-diilo, R¹³ representa -(C=O)_r-OR¹⁴, -(C=O)_r-NR¹⁴R¹⁵, -C(=S)-NR¹⁴R¹⁵, -NR¹⁴-(C=O)-OR¹⁷, oxadiazolonilo, oxadiazoltionilo, fenilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, pirimidinilo o pirazinilo, en los que r significa el número 0 o 1, R¹⁴ y R¹⁵ representan independientemente entre sí en cada caso hidrógeno, metilo, etilo, iso-propilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, oxetanilo, azetidino, tetrahydrofuranilo, pirrolidinilo, tetrahidropirano, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, fenilo, pirazolilo o piridilo, pudiendo estar sustituidos metilo, etilo e iso-propilo además con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, difluorometilo, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, hidroxilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, metoxilo, etoxilo, hidroxicarbonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo y amino, R¹⁷ representa metilo, etilo, iso-propilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y pudiendo estar sustituidos oxadiazolonilo, oxadiazoltionilo, fenilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, pirimidinilo y pirazinilo por su parte con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, cloro, ciano, difluorometilo, trifluorometilo, metilo, etilo, iso-propilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,1,2,2,2-pentafluoroetilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, hidroxilo, metoxilo y etoxilo,
- E⁴ y E⁶ representan independientemente entre sí en cada caso N o CR²⁰, en el que R²⁰ representa hidrógeno, flúor, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C1-C4), ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o un grupo de fórmula -M-R¹³, pudiendo estar sustituido alquilo (C1-C4) con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, ciano, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, difluorometoxilo y trifluorometoxilo, y en el que M representa un enlace, metileno, etano-1,2-diilo o propano-1,3-diilo, R¹³ representa -(C=O)_r-OR¹⁴, -(C=O)_r-NR¹⁴R¹⁵, -C(=S)-NR¹⁴R¹⁵, -NR¹⁴-(C=O)-OR¹⁷, oxadiazolonilo, oxadiazoltionilo, fenilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, pirimidinilo o pirazinilo, en los que r significa el número 0 o 1,

- 5 R¹⁴ y R¹⁵ representan independientemente entre sí en cada caso hidrógeno, metilo, etilo, iso-propilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, oxetanilo, azetidino, tetrahidrofurano, pirrolidino, tetrahidropirano, piperidino, piperazino, morfolino, fenilo, pirazolilo o piridilo, pudiendo estar sustituidos metilo, etilo e iso-propilo además con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, difluorometilo, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, hidroxilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, metoxilo, etoxilo, hidroxicarbonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo y amino,
- 10 R¹⁷ representa metilo, etilo, iso-propilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y pudiendo estar sustituido s oxadiazolonilo, oxadiazoltionilo, fenilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, pirimidinilo y pirazinilo por su parte con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, cloro, ciano, difluorometilo, trifluorometilo, metilo, etilo, iso-propilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,1,2,2,2-pentafluoroetilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, hidroxilo, metoxilo y etoxilo,
- 15 E⁵ representa NR²¹, en el que R²¹ representa hidrógeno o alquilo (C1-C4), pudiendo estar sustituido alquilo (C1-C4) por su parte con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, hidroxilo, metoxilo y etoxilo,
- 20 G¹, G², G³ y G⁴ representan independientemente entre sí en cada caso N o CR²², en el que R²² representa hidrógeno, flúor, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C1-C4), ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o un grupo de fórmula -M-R¹³, pudiendo estar sustituido alquilo (C1-C4) con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, ciano, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, difluorometoxilo y trifluorometoxilo, y en el que M representa un enlace, metileno, etano-1,2-diilo o propano-1,3-diilo,
- 25 R¹³ representa -(C=O)_r-OR¹⁴, -(C=O)_r-NR¹⁴R¹⁵, -C(=S)-NR¹⁴R¹⁵, -NR¹⁴-(C=O)-OR¹⁷, oxadiazolonilo, oxadiazoltionilo, fenilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, pirimidinilo o pirazinilo, en los que r significa el número 0 o 1,
- 30 R¹⁴ y R¹⁵ representan independientemente entre sí en cada caso hidrógeno, metilo, etilo, iso-propilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, oxetanilo, azetidino, tetrahidrofurano, pirrolidino, tetrahidropirano, piperidino, piperazino, morfolino, fenilo, pirazolilo o piridilo, pudiendo estar sustituidos metilo, etilo e iso-propilo además con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, difluorometilo, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, hidroxilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, metoxilo, etoxilo, hidroxicarbonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo y amino,
- 35 R¹⁷ representa metilo, etilo, iso-propilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y pudiendo estar sustituidos oxadiazolonilo, oxadiazoltionilo, fenilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, pirimidinilo y pirazinilo por su parte con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, cloro, ciano, difluorometilo, trifluorometilo, metilo, etilo, iso-propilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,1,2,2,2-pentafluoroetilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, hidroxilo, metoxilo y etoxilo,
- 40 con la condición de que como máximo dos de los grupos G¹, G², G³ y G⁴ representan nitrógeno, y
- 45 con la condición de que al menos uno de los grupos G¹, G², G³ y G⁴ representa CH,
- U representa C=O, C=S o SO₂,
- 50 V representa O o NR²⁴, en el que R²⁴ representa hidrógeno, trideuterometilo, alquilo (C1-C6), alqueno (C2-C6), cicloalquilo (C3-C7), azetidino, pirrolidino, piperidino o bencilo, pudiendo estar sustituido alquilo (C1-C6) por su parte con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, hidroxilo, metoxilo, etoxilo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, azetidino, oxetanilo, pirrolidino, piperidino y morfolino,
- 55 pudiendo estar sustituidos azetidino, oxetanilo, pirrolidino, piperidino y morfolino a su vez por su parte con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, metilo y etilo,
- 60 pudiendo estar sustituidos azetidino, pirrolidino y piperidino por su parte con 1 o 2 sustituyentes

seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, metilo, etilo, ciclopropilo y ciclobutilo,

pudiendo estar sustituidos metilo y etilo a su vez por su parte con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, hidroxilo, metoxilo y etoxilo,

5

y
pudiendo estar sustituido bencilo por su parte con 1 o 2 sustituyentes flúor, cloro, trifluorometilo, metilo, etilo, metilsulfonilo y etilsulfonilo,

10 W representa N o CR²⁵,
en el que
R²⁵ representa hidrógeno u oxo,

R²³ representa hidrógeno, trideuterometilo, alquilo (C1-C6) o alqueno (C2-C6),
pudiendo estar sustituido alquilo (C1-C4) con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, hidroxilo, metoxilo y etoxilo,

15 R²⁵ representa hidrógeno u oxo,

R²⁷ representa hidrógeno, alcoxicarbonilo (C1-C5) o aminosulfonilo,
pudiendo estar sustituidos alcoxicarbonilo (C1-C3) con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, hidroxilo, metoxilo y etoxilo,

20 R²⁸ representa hidrógeno, trifluorometilo, alquilo (C1-C4), cicloalquilo (C3-C6) y fenilo,
pudiendo estar sustituido fenilo con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, cloro, trifluorometilo, alquilo (C1-C4), metoxilo y etoxilo,

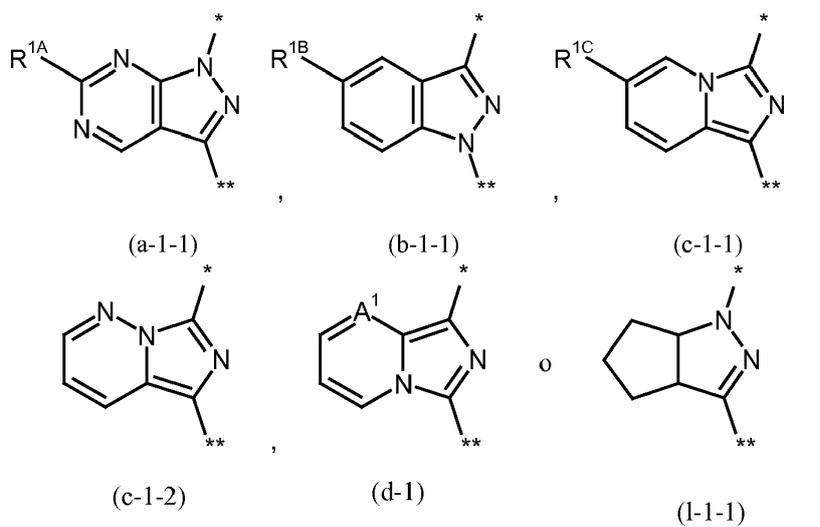
R²⁹ representa hidrógeno, trifluorometilo, alquilo (C1-C4), ciclopropilo, ciclobutilo y fenilo,
pudiendo estar sustituido fenilo con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, cloro, trifluorometilo, metilo, etilo, metoxilo y etoxilo,

25 R³⁰ representa hidrógeno o alquilo (C1-C6),
pudiendo estar sustituido alquilo (C1-C6) con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, hidroxilo, metoxilo y etoxilo,

30 R³¹ representa hidrógeno o alquilo (C1-C6),
pudiendo estar sustituido alquilo (C1-C6) con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, hidroxilo, metoxilo y etoxilo,

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

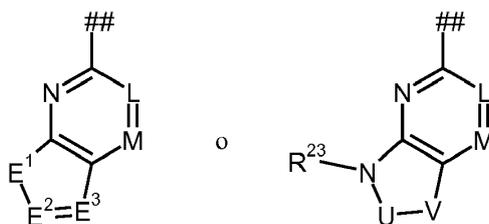
Otro objeto de la divulgación son compuestos de fórmula (I), en la que el anillo Q representa un grupo de fórmula



35

en las que

- * representa el sitio de unión a $-CH_2-R^2$,
 ** representa el sitio de unión a den R^3 ,
 R^{1A} representa hidrógeno o metilo,
 R^{1B} representa hidrógeno o flúor,
 5 R^{1C} representa hidrógeno o cloro,
 A^1 representa N o CH,
 R^2 representa 3,3,3-trifluoroprop-1-ilo, 2,2,3,3-Tetrafluoroprop-1-ilo, 2,2,3,3,3-pentafluoroprop-1-ilo, fenilo o piridilo,
 10 estando sustituido fenilo con 1 a 3 sustituyentes flúor,
 y
 pudiendo estar sustituido piridilo con 1 sustituyentes flúor,
 R^3 representa un grupo de fórmula



- en las que
 15 $##$ representa el sitio de enlace al anillo Q,
 L representa N
 M representa CR^4 ,
 en la que
 R^4 representa $-R^5$, $-OR^6$ o $-NR^7R^8$,
 20 en los que
 R^5 representa hidrógeno o alquilo (C1-C4),
 pudiendo estar sustituido alquilo (C1-C4) por su parte con 1 o 2 sustituyentes seleccionados
 independientemente entre sí del grupo flúor, difluorometilo, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, $-(C=O)_p-$
 OR^9 y $-(C=O)_p-NR^9R^{10}$,
 25 en los que
 p significa el número 0,
 R^9 y R^{10} representan independientemente entre sí en cada caso hidrógeno, metilo, etilo, trifluorometilo, 2,2,2-
 trifluoroetilo, 1,1,2,2,2-pentafluoroetilo, ciclopropilo o ciclobutilo,
 R^6 representa alquilo (C1-C6) o pirazolilo,
 30 pudiendo estar sustituido alquilo (C1-C6) con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí
 del grupo flúor, trifluorometilo, $-(C=O)_p-OR^9$ y $-(C=O)_p-NR^9R^{10}$,
 en los que
 p significa el número 0 o 1,
 R^9 y R^{10} representan independientemente entre sí en cada caso hidrógeno o metilo, o
 35 R^9 y R^{10} forman junto con el/los átomo(s), al/a los que están unidos en cada caso, un anillo de azetidino,
 pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo o morfolinilo,
 pudiendo estar sustituido el anillo de azetidino, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo o morfolinilo por su parte
 con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, metilo,
 40 etilo, hidroxilo, oxo, metoxilo, etoxilo, amino, metilamino, etilamino, dimetilamino y dietilamino, y
 pudiendo estar sustituido pirazolilo con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del
 grupo flúor, difluorometilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,1,2,2,2-pentafluoroetilo, metilo, ciclopropilo,
 ciclobutilo y ciclopentilo,
 R^7
 45 R^8 representa hidrógeno, alquilo (C1-C6), oxetanilo, azetidino, tetrahidrofurano, pirrolidinilo, tetrahidropirano,
 piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, fenilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo,
 piridilo o pirimidinilo,
 estando sustituido alquilo (C1-C6) con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del
 grupo flúor, difluorometilo, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, trifluorometoxilo, $-(C=O)_p-OR^9$, $-($
 $C=O)_p-NR^9R^{10}$, tetrahidrofurano, pirrolidinilo, tetrahidropirano, fenilo, furano, pirazolilo, imidazolilo,
 50 triazolilo y piridilo,
 en los que
 p significa el número 0 o 1,
 R^9 y R^{10} representan independientemente entre sí en cada caso hidrógeno, metilo, etilo, trifluorometilo, 2,2,2-
 trifluoroetilo, 1,1,2,2,2-pentafluoroetilo, ciclopropilo o ciclobutilo, y
 55 pudiendo estar sustituidos tetrahidrofurano, pirrolidinilo, tetrahidropirano, fenilo, furano, pirazolilo,
 imidazolilo, triazolilo y piridilo por su parte con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí
 del grupo flúor, cloro, ciano, difluorometilo, trifluorometilo, metilo, etilo, oxo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo,

metoxilo y etoxilo, y
pudiendo estar sustituidos oxetanilo, azetidino, tetrahydrofuranilo, pirrolidino, tetrahydropirano, piperidino, piperazino, morfolino, fenilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo y pirimidinilo con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, difluorometilo, trifluorometilo, metilo, etilo y trifluorometoxilo,

5 E¹ representa NR¹⁸,

en el que

R¹⁸ representa hidrógeno,

E² representa N,

10 E³ representa N o CR¹⁹,

en el que

R¹⁹ representa hidrógeno, flúor, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C1-C4) o un grupo de fórmula -M-R¹³, pudiendo estar sustituido alquilo (C1-C4) con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, ciclopropilo y ciclobutilo,

15 y en el que

M representa un enlace, metileno, etano-1,2-diilo o propano-1,3-diilo,

R¹³ representa -(C=O)_r-OR¹⁴, -(C=O)_r-NR¹⁴R¹⁵, fenilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo o pirimidinilo, en los que

r significa el número 0 o 1,

20 R¹⁴ y R¹⁵ representan independientemente entre sí en cada caso hidrógeno, metilo, etilo, ciclopropilo, ciclobutilo o fenilo,

pudiendo estar sustituidos metilo y etilo además con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, difluorometilo, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, hidroxilo, trifluorometoxilo y metoxilo, y

25 pudiendo estar sustituidos fenilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo y pirimidinilo por su parte con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, difluorometilo, trifluorometilo, metilo, etilo, iso-propilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,1,2,2,2-pentafluoroetilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopropilmetilo y ciclobutilmetilo,

U representa C=O,

30 V representa NR²⁴,

en el que

R²⁴ representa trideuterometilo, alquilo (C1-C6), ciclopropilo, ciclobutilo, azetidino-3-ilo, pirrolidino-3-ilo o piperidino-4-ilo,

35 pudiendo estar sustituido alquilo (C1-C6) por su parte con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, hidroxilo, oxetanilo y morfolino-4-ilo,

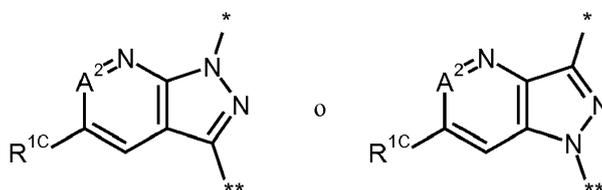
y

pudiendo estar sustituidos azetidino-3-ilo, pirrolidino-3-ilo y piperidino-4-ilo por su parte con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, ciclopropilo y ciclobutilo,

40 R²³ representa hidrógeno,

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

Otro objeto de la divulgación son compuestos de fórmula (I), en la que el anillo Q representa un grupo de fórmula



45

en las que

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

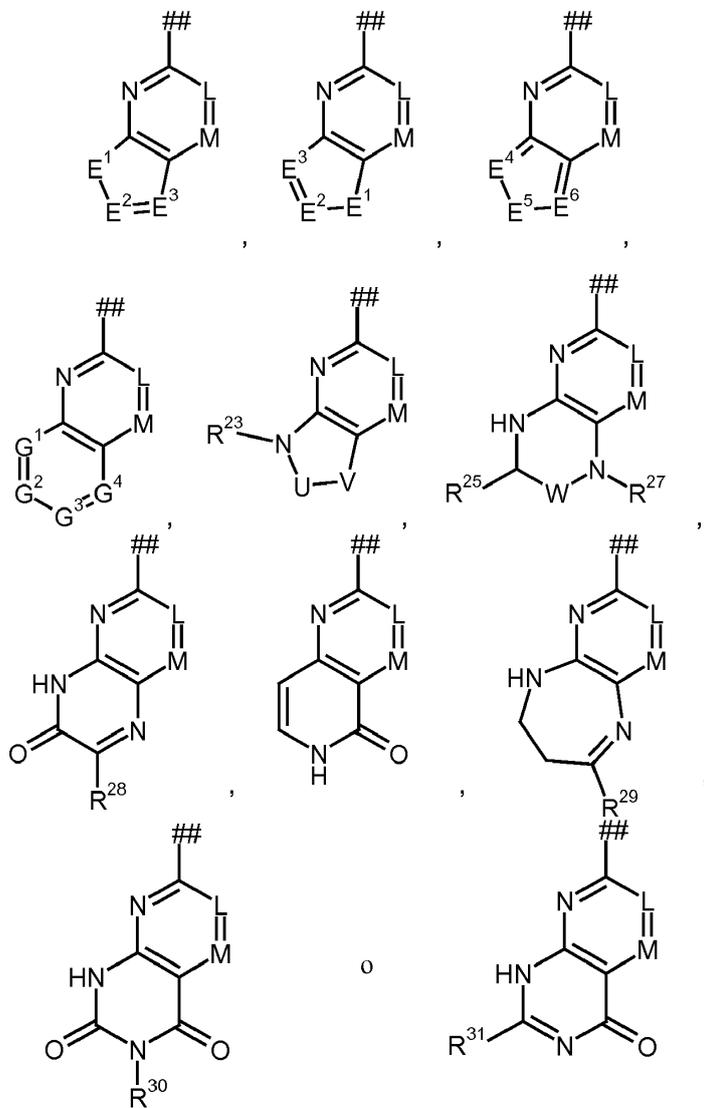
** representa el sitio de unión a den R³,

R^{1C} representa hidrógeno o flúor,

50 A² representa N o CH,

R² representa ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo, pudiendo estar sustituidos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo y piridazinilo con 1 o 2 sustituyentes flúor,

5 R³ representa un grupo de fórmula



10 en las que
 ## representa el sitio de enlace al anillo Q,
 L representa CH o N
 M representa CR⁴ o N,
 en el que
 15 R⁴ representa -R5, -OR6 o -NR7R8,
 en los que
 R⁵ representa hidrógeno, cloro, ciano, alquilo (C1-C4) o alquinilo (C2-C4),
 pudiendo estar sustituidos alquilo (C1-C4) y alquinilo (C2-C4) por su parte con 1 o 2
 20 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, difluorometilo,
 trifluorometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, -(C=O)_p-
 OR⁹ y -C(=O)_p-NR⁹R¹⁰,
 en los que
 p significa el número 0,
 R⁹ y R¹⁰ representan independientemente entre sí en cada caso hidrógeno, metilo, etilo,
 25 isopropilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,1,2,2,2-pentafluoroetilo, ciclopropilo, ciclobutilo o
 ciclopentilo, o
 R⁹ y R¹⁰ forman junto con el/los átomo(s), al/a los que están unidos en cada caso, un anillo de

azetidinito, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo o morfolinilo,
 pudiendo estar sustituido el anillo de azetidinito, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo o
 morfolinilo por su parte con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del
 grupo flúor, trifluorometilo, metilo, etilo, hidroxilo, oxo, metoxilo, etoxilo, amino, metilamino,
 5 etilamino, dimetilamino y dietilamino,
 R^6 representa alquilo (C1-C6), ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, oxetanilo, azetidinito,
 tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, fenilo,
 pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo o pirimidinilo,
 10 pudiendo estar sustituido alquilo (C1-C6) con 1 a 3 sustituyentes seleccionados
 independientemente entre sí del grupo flúor, difluorometilo, trifluorometilo, ciclopropilo,
 ciclobutilo, ciclopentilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, $-(C=O)_p-OR^-$, $-(C=O)_p-NR^9R^{10}$, y -
 $NR^9-(C=O)-R^{10}$,
 y
 pudiendo estar sustituidos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, oxetanilo, azetidinito,
 15 tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, fenilo,
 pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo o pirimidinilo con 1 a 3
 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, difluorometilo,
 trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,1,2,2,2-pentafluoroetilo, metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo,
 20 ciclobutilo, ciclopentilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, oxo, $-(C=O)_p-OR^9$ y $-(C=O)_p-NR^9R^{10}$,
 en los que
 p significa el número 0 o 1,
 R^9 y R^{10} representan independientemente entre sí en cada caso hidrógeno, metilo, etilo,
 isopropilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,1,2,2,2-pentafluoroetilo, ciclopropilo, ciclobutilo o
 25 ciclopentilo, o
 R^9 y R^{10} forman junto con el/los átomo(s), al/a los que están unidos en cada caso, un anillo de
 azetidinito, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo o morfolinilo,
 pudiendo estar sustituido el anillo de azetidinito, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo o
 morfolinilo por su parte con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del
 grupo flúor, trifluorometilo, metilo, etilo, hidroxilo, oxo, metoxilo, etoxilo, amino, metilamino,
 30 etilamino, dimetilamino y dietilamino,
 R^7 representa hidrógeno, metilo o etilo,
 R^8 representa hidrógeno, alquilo (C1-C6), ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, oxetanilo,
 azetidinito, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo,
 35 fenilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo o pirimidinilo,
 estando sustituidos alquilo (C1-C6), ciclopropilo, ciclobutilo y ciclopentilo con 1 a 3
 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, difluorometilo,
 trifluorometilo, metilo, etilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, difluorometoxilo,
 40 trifluorometoxilo, $-(C=O)_p-OR^9$, $-(C=O)_p-NR^9R^{10}$, $-NR^9-(C=O)-R^{10}$, oxetanilo, azetidinito,
 tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, fenilo,
 furanilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo y
 pirimidinilo,
 en los que
 p significa el número 0 o 1,
 45 R^9 y R^{10} representan independientemente entre sí en cada caso hidrógeno, metilo, etilo,
 isopropilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,1,2,2,2-pentafluoroetilo, ciclopropilo, ciclobutilo o
 ciclopentilo, o
 R^9 y R^{10} forman junto con el/los átomo(s), al/a los que están unidos en cada caso, un anillo de
 azetidinito, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo o morfolinilo,
 50 pudiendo estar sustituido el anillo de azetidinito, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo o
 morfolinilo por su parte con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del
 grupo flúor, trifluorometilo, metilo, etilo, hidroxilo, oxo, metoxilo, etoxilo, amino, metilamino,
 etilamino, dimetilamino y dietilamino y
 pudiendo estar sustituidos oxetanilo, azetidinito, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo,
 55 tetrahidropiranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, fenilo, furanilo, pirazolilo, imidazolilo,
 oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo y pirimidinilo por su parte con 1 o 2
 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, cloro, ciano,
 difluorometilo, trifluorometilo, metilo, etilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, hidroxilo, oxo,
 difluorometoxilo, trifluorometoxilo, metoxilo y etoxilo, y
 60 pudiendo estar sustituidos oxetanilo, azetidinito, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo,
 tetrahidropiranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, fenilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo,
 triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo y pirimidinilo con 1 a 3 sustituyentes seleccionados
 independientemente entre sí del grupo flúor, difluorometilo, trifluorometilo, metilo, etilo,
 ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, oxo, $-(C=O)_p-OR^9$ y -
 65 $(C=O)_p-NR^9R^{10}$,
 en los que

- p significa el número 0 o 1,
R⁹ y R¹⁰ representan independientemente entre sí en cada caso hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,1,2,2,2-pentafluoroetilo, ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo, o
- 5 R⁹ y R¹⁰ forman junto con el/los átomo(s), al/a los que están unidos en cada caso, un anillo de azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino o morfolino, pudiendo estar sustituido el anillo de azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino o morfolino por su parte con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, metilo, etilo, hidroxilo, oxo, metoxilo, etoxilo, amino, metilamino,
- 10 etilamino, dimetilamino y dietilamino, o
R⁷ y R⁸ forman junto con el átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un anillo de azetidino, pirrolidino, imidazolidino, piperidino, dihidropiperidino, piperazino, morfolino, pirazolilo, imidazolilo o triazolilo,
- 15 pudiendo estar sustituidos el anillo de azetidino, pirrolidino, imidazolidino, piperidino, dihidropiperidino, piperazino, morfolino, pirazolilo, imidazolilo y triazolilo con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, ciano, difluorometilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,1,2,2,2-pentafluoroetilo, metilo, etilo, 1-hidroxietilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, hidroxilo, oxo, metoxilo, etoxilo, difluorometoxilo y trifluorometoxilo,
- 20 E¹ representa O, S o NR¹⁸,
en el que
R¹⁸ representa hidrógeno, trifluorometilo o alquilo (C1-C4),
pudiendo estar sustituido alquilo (C1-C4) por su parte con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, hidroxilo, metoxilo y etoxilo,
- 25 E² representa N,
E³ representa N o CR¹⁹,
en el que
R¹⁹ representa hidrógeno, flúor, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C1-C4), ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o un grupo de fórmula -M-R¹³,
- 30 pudiendo estar sustituido alquilo (C1-C4) con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, ciano, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, difluorometoxilo y trifluorometoxilo,
y en el que
M representa un enlace, metileno, etano-1,2-diilo o propano-1,3-diilo,
- 35 R¹³ representa -(C=O)_r-OR¹⁴, -(C=O)_r-NR¹⁴R¹⁵, -C(=S)-NR¹⁴R¹⁵, -NR¹⁴-(C=O)-OR¹⁷,
oxadiazolonilo, oxadiazoltionilo, fenilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, pirimidinilo o pirazinilo,
en los que
r significa el número 0 o 1,
- 40 R¹⁴ y R¹⁵ representan independientemente entre sí en cada caso hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, oxetanilo, azetidino, tetrahidrofuranilo, pirrolidino, tetrahidropirano, piperidino, piperazino, morfolino, fenilo, pirazolilo o piridilo,
pudiendo estar sustituidos metilo, etilo e iso-propilo además con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, difluorometilo, trifluorometilo,
- 45 ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, hidroxilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, metoxilo, etoxilo, hidroxicarbonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo y amino,
R¹⁷ representa metilo, etilo, iso-propilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y
pudiendo estar sustituidos oxadiazolonilo, oxadiazoltionilo, fenilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, pirimidinilo y pirazinilo por su parte con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, cloro, ciano,
- 50 difluorometilo, trifluorometilo, metilo, etilo, iso-propilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,1,2,2,2-pentafluoroetilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, hidroxilo, metoxilo y etoxilo,
- E⁴ y E⁶ representan independientemente entre sí en cada caso N o CR²⁰,
en el que
R²⁰ representa hidrógeno, flúor, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C1-C4), ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o un grupo de fórmula -M-R¹³,
- 55 pudiendo estar sustituido alquilo (C1-C4) con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, ciano, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, difluorometoxilo y trifluorometoxilo,
y en el que
M representa un enlace, metileno, etano-1,2-diilo o propano-1,3-diilo,
- 60 R¹³ representa -(C=O)_r-OR¹⁴, -(C=O)_r-NR¹⁴R¹⁵, -C(=S)-NR¹⁴R¹⁵, -NR¹⁴-(C=O)-OR¹⁷,

oxadiazolonilo, oxadiazoltionilo, fenilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, pirimidinilo o pirazinilo,
en los que

r significa el número 0 o 1,

R¹⁴ y R¹⁵ representan independientemente entre sí en cada caso hidrógeno, metilo, etilo, iso-propilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, oxetanilo, azetidino, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, fenilo, pirazolilo o piridilo, pudiendo estar sustituidos metilo, etilo e iso-propilo además con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, difluorometilo, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, hidroxilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, metoxilo, etoxilo, hidroxicarbonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo y amino,

R¹⁷ representa metilo, etilo, iso-propilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y pudiendo estar sustituidos oxadiazolonilo, oxadiazoltionilo, fenilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, pirimidinilo y pirazinilo por su parte con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, cloro, ciano, difluorometilo, trifluorometilo, metilo, etilo, iso-propilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,1,2,2,2-pentafluoroetilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, hidroxilo, metoxilo y etoxilo,

E⁵ representa NR²¹,
en el que

R²¹ representa hidrógeno o alquilo (C1-C4), pudiendo estar sustituido alquilo (C1-C4) por su parte con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, hidroxilo, metoxilo y etoxilo,

G¹, G², G³ y G⁴ representan independientemente entre sí en cada caso N o CR²²,
en el que

R²² representa hidrógeno, flúor, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C1-C4), ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o un grupo de fórmula -M-R¹³, pudiendo estar sustituido alquilo (C1-C4) con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, ciano, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, difluorometoxilo y trifluorometoxilo,
y en el que

M representa un enlace, metileno, etano-1,2-diilo o propano-1,3-diilo,

R¹³ representa -(C=O)_r-OR¹⁴, -(C=O)_r-NR¹⁴R¹⁵, -C(=S)-NR¹⁴R¹⁵, -NR¹⁴-(C=O)-OR¹⁷, oxadiazolonilo, oxadiazoltionilo, fenilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, pirimidinilo o pirazinilo,
en los que

r significa el número 0 o 1,

R¹⁴ y R¹⁵ representan independientemente entre sí en cada caso hidrógeno, metilo, etilo, iso-propilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, oxetanilo, azetidino, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, fenilo, pirazolilo o piridilo, pudiendo estar sustituidos metilo, etilo e iso-propilo además con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, difluorometilo, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, hidroxilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, metoxilo, etoxilo, hidroxicarbonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo y amino,

R¹⁷ representa metilo, etilo, iso-propilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y pudiendo estar sustituidos oxadiazolonilo, oxadiazoltionilo, fenilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, pirimidinilo y pirazinilo por su parte con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, cloro, ciano, difluorometilo, trifluorometilo, metilo, etilo, iso-propilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,1,2,2,2-pentafluoroetilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, hidroxilo, metoxilo y etoxilo,

con la condición de que como máximo dos de los grupos G¹, G², G³ y G⁴ representan nitrógeno,

y

con la condición de que al menos uno de los grupos G¹, G², G³ y G⁴ representa CH,

U representa C=O, C=S o SO₂,

V representa O o NR²⁴,
en el que

R²⁴ representa hidrógeno, trideuterometilo, alquilo (C1-C6), alqueno (C2-C6), cicloalquilo (C3-C7), azetidino, pirrolidinilo, piperidinilo o bencilo,

pudiendo estar sustituido alquilo (C1-C6) por su parte con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, hidroxilo, metoxilo, etoxilo,

metilsulfonilo, etilsulfonilo, azetidínilo, oxetanilo, pirrolidinilo, piperidinilo y morfolínilo,

pudiendo estar sustituidos azetidínilo, oxetanilo, pirrolidinilo, piperidinilo y morfolínilo a su vez por su parte con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, metilo y etilo,

5 pudiendo estar sustituidos azetidínilo, pirrolidinilo y piperidinilo por su parte con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, metilo, etilo, ciclopropilo y ciclobutilo,

10 pudiendo estar sustituidos metilo y etilo a su vez por su parte con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, hidroxilo, metoxilo y etoxilo,

y pudiendo estar sustituido bencilo por su parte con 1 o 2 sustituyentes flúor, cloro, trifluorometilo, metilo, etilo, metilsulfonilo y etilsulfonilo,

15 W representa N o CR²⁵,
en el que
R²⁵ representa hidrógeno u oxo,

R²³ representa hidrógeno, trideuterometilo, alquilo (C1-C6) o alquénilo (C2-C6),
pudiendo estar sustituido alquilo (C1-C4) con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, hidroxilo, metoxilo y etoxilo,

20 R²⁵ representa hidrógeno u oxo,

R²⁷ representa hidrógeno, alcoxicarbonilo (C1-C3) o aminosulfonilo,
pudiendo estar sustituidos alcoxicarbonilo (C1-C3) con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, hidroxilo, metoxilo y etoxilo,

25 R²⁸ representa hidrógeno, trifluorometilo, alquilo (C1-C4), cicloalquilo (C3-C6) y fenilo,
pudiendo estar sustituido fenilo con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, cloro, trifluorometilo, alquilo (C1-C4), metoxilo y etoxilo,

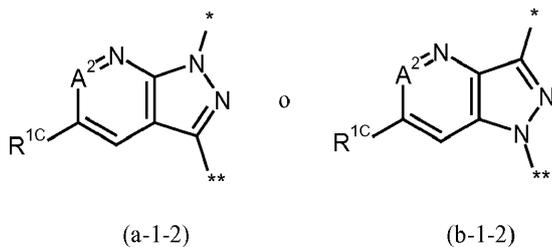
R²⁹ representa hidrógeno, trifluorometilo, alquilo (C1-C4), ciclopropilo, ciclobutilo y fenilo,
pudiendo estar sustituido fenilo con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, cloro, trifluorometilo, metilo, etilo, metoxilo y etoxilo,

30 R³⁰ representa hidrógeno o alquilo (C1-C6),
pudiendo estar sustituido alquilo (C1-C6) con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, hidroxilo, metoxilo y etoxilo,

35 R³¹ representa hidrógeno o alquilo (C1-C6),
pudiendo estar sustituido alquilo (C1-C6) con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, hidroxilo, metoxilo y etoxilo,

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

Otro objeto de la divulgación son compuestos de fórmula (I), en la que el anillo Q representa un grupo de fórmula



40 en las que

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

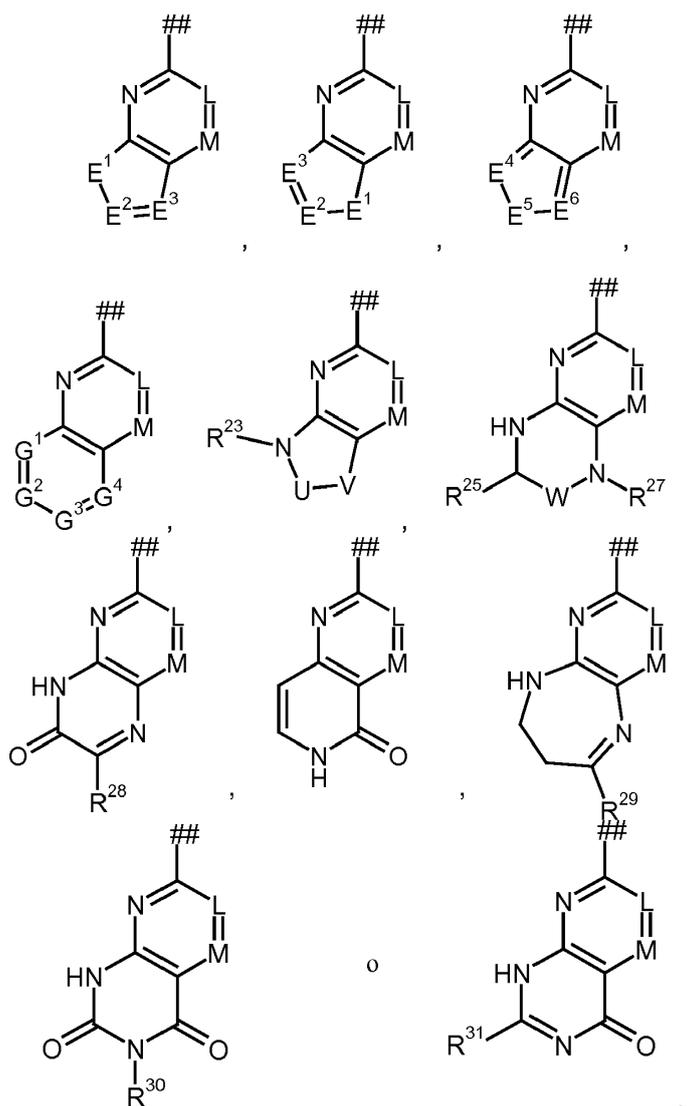
** representa el sitio de unión a den R³,

R^{1C} representa hidrógeno o flúor,

A² representa N o CH,

R² representa trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 3,3,3-trifluoroprop-1-ilo, 2,2,3,3-tetrafluoroprop-1-ilo, 2,2,3,3,3-pentafluoroprop-1-ilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo, estando sustituido fenilo con 1 a 3 sustituyentes flúor, y pudiendo estar sustituidos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo y piridazinilo con 1 o 2 sustituyentes flúor,

10 R³ representa un grupo de fórmula



15 en las que
representa el sitio de enlace al anillo Q,
L representa CH o N
M representa CR⁴ o N,

20 en el que
R⁴ representa -R⁵, -OR⁶ o -NR⁷R⁸,
en los que

25 R⁵ representa trifluorometilo o alquilo (C1-C4),
pudiendo estar sustituido alquilo (C1-C4) por su parte con 1 o 2 sustituyentes seleccionados
independientemente entre sí del grupo difluorometilo, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclobutilo,
ciclopentilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, -(C=O)_p-OR⁹ y -C(=O)_p-NR⁹R¹⁰,
en los que

p significa el número 0,

R⁹ y R¹⁰ representan independientemente entre sí en cada caso metilo, etilo, isopropilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,1,2,2,2-pentafluoroetilo, ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo, o

R⁹ y R¹⁰ forman junto con el/los átomo(s), al/a los que están unidos en cada caso, un anillo de azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino o morfolino,

pudiendo estar sustituido el anillo de azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino o morfolino por su parte con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, metilo, etilo, hidroxilo, oxo, metoxilo, etoxilo, amino, metilamino, etilamino, dimetilamino y dietilamino,

R⁶ representa alquilo (C1-C6), ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, oxetanilo, azetidino, tetrahidrofuranilo, pirrolidino, tetrahidropirano, piperidino, piperazino, morfolino, fenilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo o pirimidino,

estando sustituido alquilo (C1-C6) con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo difluorometilo, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, alcoxilo (C1-C4), -(C=O)-OR⁹, -(C=O)-NR⁹R¹⁰, y -NR⁹-(C=O)-R¹⁰,

en los que

R⁹ y R¹⁰ representan independientemente entre sí en cada caso hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,1,2,2,2-pentafluoroetilo, ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo, o

R⁹ y R¹⁰ forman junto con el/los átomo(s), al/a los que están unidos en cada caso, un anillo de azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino o morfolino,

pudiendo estar sustituido el anillo de azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino o morfolino por su parte con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, metilo, etilo, hidroxilo, oxo, metoxilo, etoxilo, amino, metilamino, etilamino, dimetilamino y dietilamino, y

pudiendo estar sustituidos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, oxetanilo, azetidino, tetrahidrofuranilo, pirrolidino, tetrahidropirano, piperidino, piperazino, morfolino, fenilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo o pirimidino con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, difluorometilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,1,2,2,2-pentafluoroetilo, metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, oxo, -(C=O)_p-OR⁹ y -(C=O)_p-NR⁹R¹⁰,

en los que en cada caso

p significa el número 0 o 1,

R⁹ y R¹⁰ representan independientemente entre sí en cada caso hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,1,2,2,2-pentafluoroetilo, ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo, o

R⁹ y R¹⁰ forman junto con el/los átomo(s), al/a los que están unidos en cada caso, un anillo de azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino o morfolino,

pudiendo estar sustituido el anillo de azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino o morfolino por su parte con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, metilo, etilo, hidroxilo, oxo, metoxilo, etoxilo, amino, metilamino, etilamino, dimetilamino y dietilamino,

R⁷ representa hidrógeno, metilo o etilo,

R⁸ representa alquilo (C1-C6), ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, oxetanilo, azetidino, tetrahidrofuranilo, pirrolidino, tetrahidropirano, piperidino, piperazino, morfolino, fenilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo o pirimidino,

estando sustituidos alquilo (C1-C6), ciclopropilo, ciclobutilo y ciclopentilo con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, difluorometilo, trifluorometilo metilo, etilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, alcoxilo (C1-C4), -(C=O)-OR⁹, -(C=O)-NR⁹R¹⁰, -NR⁹-(C=O)-R¹⁰, oxetanilo, azetidino, tetrahidrofuranilo, pirrolidino, tetrahidropirano, piperidino, piperazino, morfolino, fenilo, furano, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo y pirimidino,

en los que

R⁹ y R¹⁰ representan independientemente entre sí en cada caso hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,1,2,2,2-pentafluoroetilo, ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo, o

R⁹ y R¹⁰ forman junto con el/los átomo(s), al/a los que están unidos en cada caso, un anillo de azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino o morfolino,

pudiendo estar sustituido el anillo de azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino o morfolino por su parte con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, metilo, etilo, hidroxilo, oxo, metoxilo, etoxilo, amino, metilamino, etilamino, dimetilamino y dietilamino y

pudiendo estar sustituidos oxetanilo, azetidino, tetrahidrofuranilo, pirrolidino, tetrahidropirano, piperidino, piperazino, morfolino, fenilo, furano, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo y pirimidino por su parte con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, cloro, ciano, difluorometilo, trifluorometilo, metilo, etilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, hidroxilo, oxo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, metoxilo y etoxilo, y

pudiendo estar sustituidos oxetanilo, azetidino, tetrahidrofuranilo, pirrolidino, tetrahidropirano,

- piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, fenilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo y pirimidinilo con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, difluorometilo, trifluorometilo, metilo, etilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, oxo, $-(C=O)_p-OR^9$ y $-(C=O)_p-NR^9R^{10}$,
- 5 en los que
 p significa el número 0 o 1,
 R^9 y R^{10} representan independientemente entre sí en cada caso hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,1,2,2,2-pentafluoroetilo, ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo, o
 R^9 y R^{10} forman junto con el/los átomo(s), al/a los que están unidos en cada caso, un anillo de
10 azetidínilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo o morfolinilo,
pudiendo estar sustituido el anillo de azetidínilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo o morfolinilo por su parte con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, metilo, etilo, hidroxilo, oxo, metoxilo, etoxilo, amino, metilamino, etilamino, dimetilamino y dietilamino, o
- 15 R^7 y R^8 forman junto con el átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un anillo de azetidínilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, piperidinilo, dihidropiperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, pirazolilo, imidazolilo o triazolilo,
pudiendo estar sustituidos el anillo de azetidínilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, piperidinilo, dihidropiperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, pirazolilo, imidazolilo y triazolilo con 1 o 2 sustituyentes
20 seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, ciano, difluorometilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,1,2,2,2-pentafluoroetilo, metilo, etilo, 1-hidroxietilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, hidroxilo, oxo, metoxilo, etoxilo, difluorometoxilo y trifluorometoxilo,
- E^1 representa O, S o NR^{18} ,
en el que
25 R^{18} representa hidrógeno, trifluorometilo o alquilo (C1-C4),
pudiendo estar sustituido alquilo (C1-C4) por su parte con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, hidroxilo, metoxilo y etoxilo,
 E^2 representa N,
 E^3 representa N o CR^{19} ,
30 en el que
 R^{19} representa hidrógeno, flúor, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C1-C4), ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o un grupo de fórmula $-M-R^{13}$,
pudiendo estar sustituido alquilo (C1-C4) con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente
35 entre sí del grupo flúor, ciano, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, difluorometoxilo y trifluorometoxilo,
y en el que
 M representa un enlace, metileno, etano-1,2-diilo o propano-1,3-diilo,
 R^{13} representa $-(C=O)_r-OR^{14}$, $-(C=O)_r-NR^{14}R^{15}$, $-C(=S)-NR^{14}R^{15}$, $-NR^{14}-(C=O)-OR^{17}$, oxadiazolonilo, oxadiazoltionilo, fenilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo,
40 pirimidinilo o pirazinilo,
en los que
 r significa el número 0 o 1,
 R^{14} y R^{15} representan independientemente entre sí en cada caso hidrógeno, metilo, etilo, iso-propilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, oxetanilo, azetidínilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo,
45 tetrahidropiranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, fenilo, pirazolilo o piridilo,
pudiendo estar sustituidos metilo, etilo e iso-propilo además con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, difluorometilo, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, hidroxilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, metoxilo, etoxilo, hidroxicarbonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo y amino,
- 50 R^{17} representa metilo, etilo, iso-propilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y
pudiendo estar sustituidos oxadiazolonilo, oxadiazoltionilo, fenilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, pirimidinilo y pirazinilo por su parte con 1 o 2 sustituyentes
55 seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, cloro, ciano, difluorometilo, trifluorometilo, metilo, etilo, iso-propilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,1,2,2,2-pentafluoroetilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, hidroxilo, metoxilo y etoxilo,
- E^4 y E^6 representan independientemente entre sí en cada caso N o CR^{20} ,
en el que
60 R^{20} representa hidrógeno, flúor, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C1-C4), ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o un grupo de fórmula $-M-R^{13}$,
pudiendo estar sustituido alquilo (C1-C4) con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente
entre sí del grupo flúor, ciano, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, difluorometoxilo y trifluorometoxilo,
y en el que

- M representa un enlace, metileno, etano-1,2-diílo o propano-1,3-diílo,
 R^{13} representa $-(C=O)_r-OR^{14}$, $-(C=O)_r-NR^{14}R^{15}$, $-C(=S)-NR^{14}R^{15}$, $-NR^{14}-(C=O)-OR^{17}$, oxadiazolonilo, oxadiazoltionilo, fenilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, pirimidinilo o pirazinilo,
 5 en los que
 r significa el número 0 o 1,
 R^{14} y R^{15} representan independientemente entre sí en cada caso hidrógeno, metilo, etilo, iso-propilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, oxetanilo, azetidínilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, fenilo, pirazolilo o piridilo,
 10 pudiendo estar sustituidos metilo, etilo e iso-propilo además con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, difluorometilo, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, hidroxilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, metoxilo, etoxilo, hidroxicarbonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo y amino,
 R^{17} representa metilo, etilo, iso-propilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y
 15 pudiendo estar sustituidos oxadiazolonilo, oxadiazoltionilo, fenilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, pirimidinilo y pirazinilo por su parte con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, cloro, ciano, difluorometilo, trifluorometilo, metilo, etilo, iso-propilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,1,2,2,2-pentafluoroetilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, hidroxilo, metoxilo y etoxilo,
 20 E^5 representa NR^{21} ,
 en el que
 R^{21} representa hidrógeno o alquilo (C1-C4),
 pudiendo estar sustituido alquilo (C1-C4) por su parte con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, hidroxilo, metoxilo y etoxilo,
 25 G^1 , G^2 , G^3 y G^4 representan independientemente entre sí en cada caso N o CR^{22} ,
 en el que
 R^{22} representa hidrógeno, flúor, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C1-C4), ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o un grupo de fórmula $-M-R^{13}$,
 30 pudiendo estar sustituido alquilo (C1-C4) con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, ciano, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, difluorometoxilo y trifluorometoxilo,
 y en el que
 M representa un enlace, metileno, etano-1,2-diílo o propano-1,3-diílo,
 R^{13} representa $-(C=O)_r-OR^{14}$, $-(C=O)_r-NR^{14}R^{15}$, $-C(=S)-NR^{14}R^{15}$, $-NR^{14}-(C=O)-OR^{17}$, oxadiazolonilo, oxadiazoltionilo, fenilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, pirimidinilo o pirazinilo,
 35 en los que
 r significa el número 0 o 1,
 R^{14} y R^{15} representan independientemente entre sí en cada caso hidrógeno, metilo, etilo, iso-propilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, oxetanilo, azetidínilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, fenilo, pirazolilo o piridilo,
 40 pudiendo estar sustituidos metilo, etilo e iso-propilo además con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, difluorometilo, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, hidroxilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, metoxilo, etoxilo, hidroxicarbonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo y amino,
 R^{17} representa metilo, etilo, iso-propilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y
 45 pudiendo estar sustituidos oxadiazolonilo, oxadiazoltionilo, fenilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, pirimidinilo y pirazinilo por su parte con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, cloro, ciano, difluorometilo, trifluorometilo, metilo, etilo, iso-propilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,1,2,2,2-pentafluoroetilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, hidroxilo, metoxilo y etoxilo,
 50 con la condición de que como máximo dos de los grupos G^1 , G^2 , G^3 y G^4 representan nitrógeno, y con la condición de que al menos uno de los grupos G^1 , G^2 , G^3 y G^4 representa CH,
 U representa C=O, C=S o SO_2 ,
 55 V representa O o NR^{24} ,
 en el que
 R^{24} representa hidrógeno, trideuterometilo, alquilo (C1-C6), alquénilo (C2-C6), cicloalquilo (C3-C7), azetidínilo, pirrolidinilo, piperidinilo o bencilo,
 60 pudiendo estar sustituido alquilo (C1-C6) por su parte con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, hidroxilo, metoxilo, etoxilo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, azetidínilo, oxetanilo, pirrolidinilo, piperidinilo y morfolinilo,

pudiendo estar sustituidos azetidino, oxetano, pirrolidino, piperidino y morfolino a su vez por su parte con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, metilo y etilo,

5 pudiendo estar sustituidos azetidino, pirrolidino y piperidino por su parte con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, metilo, etilo, ciclopropilo y ciclobutilo,

pudiendo estar sustituidos metilo y etilo a su vez por su parte con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, hidroxilo, metoxilo y etoxilo,

10 y pudiendo estar sustituido bencilo por su parte con 1 o 2 sustituyentes flúor, cloro, trifluorometilo, metilo, etilo, metilsulfonilo y etilsulfonilo,

W representa N o CR²⁵,
en el que

15 R²⁵ representa hidrógeno u oxo,

R²³ representa hidrógeno, trideuterometilo, alquilo (C1-C6) o alqueno (C2-C6),
pudiendo estar sustituido alquilo (C1-C4) con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, hidroxilo, metoxilo y etoxilo,

R²⁵ representa hidrógeno u oxo,

20 R²⁷ representa hidrógeno, alcoxicarbonilo (C1-C3) o aminosulfonilo,
pudiendo estar sustituidos alcoxicarbonilo (C1-C3) con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, hidroxilo, metoxilo y etoxilo,

R²⁸ representa hidrógeno, trifluorometilo, alquilo (C1-C4), cicloalquilo (C3-C6) y fenilo,
25 pudiendo estar sustituido fenilo con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, cloro, trifluorometilo, alquilo (C1-C4), metoxilo y etoxilo,

R²⁹ representa hidrógeno, trifluorometilo, alquilo (C1-C4), ciclopropilo, ciclobutilo y fenilo,
pudiendo estar sustituido fenilo con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, cloro, trifluorometilo, metilo, etilo, metoxilo y etoxilo,

30 R³⁰ representa hidrógeno o alquilo (C1-C6),
pudiendo estar sustituido alquilo (C1-C6) con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, hidroxilo, metoxilo y etoxilo,

R³¹ representa hidrógeno o alquilo (C1-C6),
pudiendo estar sustituido alquilo (C1-C6) con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, hidroxilo, metoxilo y etoxilo,

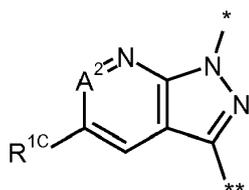
35 así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales,
con excepción de los compuestos:

2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-il]-8-metil-9H-purina,

2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-il]-8-metil-9H-purin-6-amina,

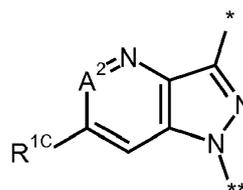
N-butil-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-il]-8-metil-9H-purin-6-amina.

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



(a-1-2)

o



(b-1-2)

en las que

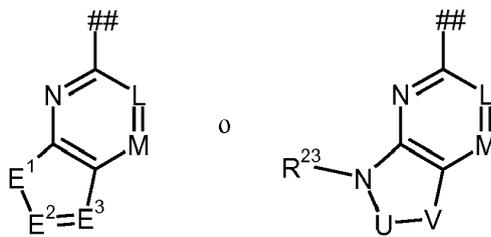
* representa el sitio de unión a $-CH_2-R^2$,

** representa el sitio de unión a den R^3 ,

R^{1C} representa hidrógeno, flúor o metilo,

5 A^2 representa CH,

R^2 representa piridilo o pirimidinilo, pudiendo estar sustituidos piridilo y pirimidinilo con 1 sustituyentes flúor, R^3 representa un grupo de fórmula



en las que

10 **##** representa el sitio de enlace al anillo Q,

L representa N

M representa CR^4 ,

en el que

15 R^4 representa $-R^5$, $-OR^6$ o $-NR^7R^8$,

en los que

R^5 representa hidrógeno, trifluorometilo o alquilo (C1-C4),

pudiendo estar sustituido alquilo (C1-C4) por su parte con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, difluorometilo, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, $-(C=O)_p-$ OR^9 y $-(C=O)_p-NR^9R^{10}$,

20 en los que

p significa el número 0,

R^9 y R^{10} representan independientemente entre sí en cada caso hidrógeno, metilo, etilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,1,2,2,2-pentafluoroetilo, ciclopropilo o ciclobutilo,

25 R^6 representa alquilo (C1-C6) o pirazolilo,

pudiendo estar sustituido alquilo (C1-C6) con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, $-(C=O)_p-OR^9$ y $-(C=O)_p-NR^9R^{10}$,

en los que

p significa el número 0 o 1,

R^9 y R^{10} representan independientemente entre sí en cada caso hidrógeno o metilo, o

30 R^9 y R^{10} forman junto con el/los átomo(s), al/a los que están unidos en cada caso, un anillo de azetidino, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo o morfolinilo,

pudiendo estar sustituido el anillo de azetidino, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo o morfolinilo por su parte con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, metilo, etilo, hidroxilo, oxo, metoxilo, etoxilo, amino, metilamino, etilamino, dimetilamino y dietilamino, y

35 pudiendo estar sustituido pirazolilo con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, difluorometilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,1,2,2,2-pentafluoroetilo, metilo, ciclopropilo, ciclobutilo y ciclopentilo,

R^7 representa hidrógeno, metilo o etilo,

40 R^8 representa hidrógeno, alquilo (C1-C6), oxetanilo, azetidino, tetrahydrofurano, pirrolidinilo, tetrahydropiranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, fenilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo o pirimidinilo,

estando sustituidos alquilo (C1-C6) con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, difluorometilo, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, trifluorometoxilo, $-(C=O)_p-OR^9$, $-(C=O)_p-NR^9R^{10}$, tetrahydrofurano, pirrolidinilo, tetrahydropiranilo, fenilo, furano, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo y piridilo,

45 en los que

p significa el número 0 o 1,

R^9 y R^{10} representan independientemente entre sí en cada caso hidrógeno, metilo, etilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,1,2,2,2-pentafluoroetilo, ciclopropilo o ciclobutilo, y

50 pudiendo estar sustituidos tetrahydrofurano, pirrolidinilo, tetrahydropiranilo, fenilo, furano, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo y piridilo por su parte con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, cloro, ciano, difluorometilo, trifluorometilo, metilo, etilo, oxo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo,

metoxilo y etoxilo, y
pudiendo estar sustituidos oxetanilo, azetidino, tetrahydrofuranilo, pirrolidino, tetrahidropirano, piperidino, piperazino, morfolino, fenilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo y pirimidino con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, difluorometilo, trifluorometilo, metilo, etilo y trifluorometoxilo,

5

E¹ representa NR¹⁸,
en el que
R¹⁸ representa hidrógeno,

E² representa N,

10 E³ representa N o CR¹⁹,
en el que
R¹⁹ representa hidrógeno, flúor, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C1-C4) o un grupo de fórmula -M-R¹³,
pudiendo estar sustituido alquilo (C1-C4) con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, ciclopropilo y ciclobutilo,

15 y en el que
M representa un enlace, metileno, etano-1,2-diilo o propano-1,3-diilo,
R¹³ representa -(C=O)_r-OR¹⁴, -(C=O)_r-NR¹⁴R¹⁵, fenilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo o pirimidino,
en los que

20 r significa el número 0 o 1,
R¹⁴ y R¹⁵ representan independientemente entre sí en cada caso hidrógeno, metilo, etilo, ciclopropilo, ciclobutilo o fenilo,

pudiendo estar sustituidos metilo y etilo además con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, difluorometilo, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, hidroxilo, trifluorometoxilo y metoxilo, y

25 pudiendo estar sustituidos fenilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo y pirimidino por su parte con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, difluorometilo, trifluorometilo, metilo, etilo, iso-propilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,1,2,2,2-pentafluoroetilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopropilmetilo y ciclobutilmetilo,

U representa C=O,

30 V representa NR²⁴,
en el que
R²⁴ representa trideuterometilo, alquilo (C1-C6), ciclopropilo, ciclobutilo, azetidino-3-ilo, pirrolidino-3-ilo o piperidino-4-ilo,

35 pudiendo estar sustituido alquilo (C1-C6) por su parte con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, hidroxilo, oxetanilo y morfolino-4-ilo,

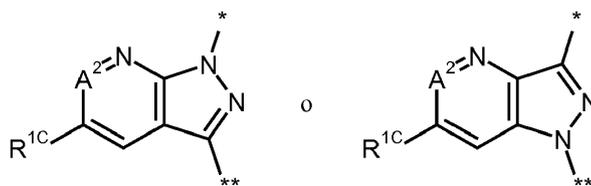
y
pudiendo estar sustituidos azetidino-3-ilo, pirrolidino-3-ilo y piperidino-4-ilo por su parte con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, ciclopropilo y ciclobutilo,

40

R²³ representa hidrógeno,

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

Otro objeto de la divulgación son compuestos de fórmula (I), en la que el anillo Q representa un grupo de fórmula



45

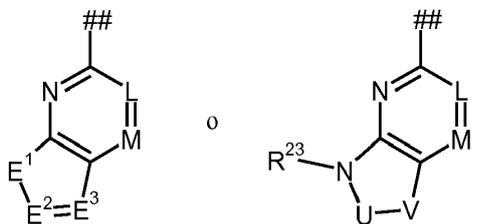
en las que

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

** representa el sitio de unión a den R³,

R^{1C} representa hidrógeno o flúor,

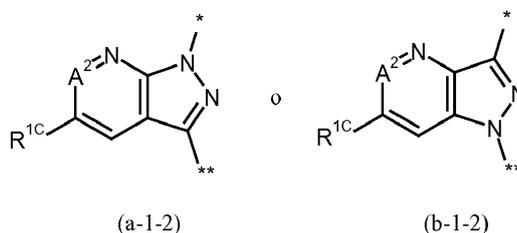
A² representa CH,
 R² representa 3-fluoropirid-2-ilo,
 R³ representa un grupo de fórmula



5 en las que
 ## representa el sitio de enlace al anillo Q,
 L representa N
 M representa CR⁴,
 en el que
 10 R⁴ representa -R⁵ o -NR⁷R⁸,
 en los que
 R⁵ representa hidrógeno,
 R⁷ representa hidrógeno,
 R⁸ representa hidrógeno o alquilo (C1-C6),
 15 estando sustituido alquilo (C1-C6) con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, -(C=O)_p-OR⁹ y -(C=O)_p-NR⁹R¹⁰,
 en los que
 p significa el número 0,
 R⁹ y R¹⁰ representan independientemente entre sí en cada caso hidrógeno, metilo, etilo, trifluorometilo, 2,2,2-
 20 trifluoroetilo, 1,1,2,2,2-pentafluoroetilo, ciclopropilo o ciclobutilo,
 E¹ representa NR¹⁸,
 en el que
 R¹⁸ representa hidrógeno,
 25 E² representa N,
 E³ representa CR¹⁹,
 en el que
 R¹⁹ representa hidrógeno, trifluorometilo, alquilo (C1-C4) o un grupo de fórmula -M-R¹³,
 pudiendo estar sustituido alquilo (C1-C4) con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí
 del grupo flúor, trifluorometilo, ciclopropilo y ciclobutilo,
 30 y en el que
 M representa un enlace,
 R¹³ representa -(C=O)_r-OR¹⁴ o -(C=O)_r-NR¹⁴R¹⁵,
 en los que
 r significa el número 0,
 35 R¹⁴ y R¹⁵ representan independientemente entre sí en cada caso hidrógeno, metilo, etilo, ciclopropilo o
 ciclobutilo,
 U representa C=O,
 V representa NR²⁴,
 en el que
 40 R²⁴ representa alquilo (C1-C6),
 pudiendo estar sustituido alquilo (C1-C6) por su parte con 1 a 3 sustituyentes seleccionados
 independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclobutilo e hidroxilo,
 R²³ representa hidrógeno,

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

45 Otro objeto de la divulgación son compuestos de fórmula (I), en la que
 el anillo Q representa un grupo de fórmula



en las que

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

** representa el sitio de unión a den R^3 ,

$\text{R}^{1\text{C}}$ representa hidrógeno o flúor,

A^2 representa CH ,

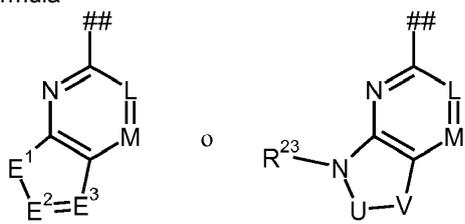
R^2 representa 3,3,3-trifluoroprop-1-ilo, 2,2,3,3-tetrafluoroprop-1-ilo, 2,2,3,3,3-pentafluoroprop-1-ilo, fenilo, piridilo o pirimidinilo,

estando sustituido fenilo con 1 a 3 sustituyentes flúor,

y

pudiendo estar sustituidos piridilo y pirimidinilo con 1 sustituyentes flúor,

R^3 representa un grupo de fórmula



en las que

representa el sitio de enlace al anillo Q,

L representa N

M representa CR^4 ,

en el que

R^4 representa $-\text{R}^5$, $-\text{OR}^6$ o $-\text{NR}^7\text{R}^8$,

en los que

R^5 representa trifluorometilo o alquilo (C1-C4),

pudiendo estar sustituido alquilo (C1-C4) por su parte con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo trifluorometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, $-(\text{C}=\text{O})_p\text{-OR}^9$ y $-(\text{C}=\text{O})_p\text{-NR}^9\text{R}^{10}$,

en los que

p significa el número 0,

R^9 y R^{10} representan independientemente entre sí en cada caso metilo, etilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,1,2,2,2-pentafluoroetilo, ciclopropilo o ciclobutilo, o

R^9 y R^{10} forman junto con el/los átomo(s), al/a los que están unidos en cada caso, un anillo de pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo o morfolinilo, pudiendo estar sustituido el anillo de pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo o morfolinilo por su parte con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, metilo, etilo, hidroxilo, oxo, metoxilo, etoxilo, amino, metilamino, etilamino, dimetilamino y dietilamino,

R^6 representa alquilo (C1-C6) o pirazolilo,

estando sustituido alquilo (C1-C6) con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo trifluorometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, alcoxilo (C1-C4), $-(\text{C}=\text{O})\text{-OR}^9$ y $-(\text{C}=\text{O})\text{-NR}^9\text{R}^{10}$,

en los que

R^9 y R^{10} representan independientemente entre sí en cada caso hidrógeno, metilo, etilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,1,2,2,2-pentafluoroetilo, ciclopropilo o ciclobutilo,

y

pudiendo estar sustituidos pirazolilo con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, difluorometilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,1,2,2,2-pentafluoroetilo, metilo, ciclopropilo, ciclobutilo y ciclopentilo,

R^7 representa hidrógeno, metilo o etilo,

R^8 representa alquilo (C1-C6), oxetanilo, azetidino, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, fenilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo o pirimidinilo,

estando sustituido alquilo (C1-C6) con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo trifluorometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, trifluorometoxilo, alcoxilo (C1-C4), tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, fenilo, furanilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo y piridilo,

pudiendo estar sustituidos tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, fenilo, furanilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo y piridilo por su parte con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, cloro, ciano, difluorometilo, trifluorometilo, metilo, etilo, oxo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, metoxilo y etoxilo,

y

5 pudiendo estar sustituidos oxetanilo, azetidino, tetrahidrofuranilo, pirrolidino, tetrahidropirano, piperidino, piperazino, morfolino, fenilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo y pirimidinilo con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, difluorometilo, trifluorometilo, metilo, etilo, trifluorometoxilo y oxo,

E¹ representa NR¹⁸,

en el que

R¹⁸ representa hidrógeno,

E² representa N,

E³ representa N o CR¹⁹,

en el que

R¹⁹ representa hidrógeno, flúor, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C1-C4) o un grupo de fórmula -M-R¹³,

pudiendo estar sustituido alquilo (C1-C4) con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, ciclopropilo y ciclobutilo,

y en el que

M representa un enlace, metileno, etano-1,2-diilo o propano-1,3-diilo,

R¹³ representa -(C=O)_r-OR¹⁴, -(C=O)_r-NR¹⁴R¹⁵, fenilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo o pirimidinilo, en los que

r significa el número 0 o 1,

R¹⁴ y R¹⁵ representan independientemente entre sí en cada caso hidrógeno, metilo, etilo, ciclopropilo,

ciclobutilo o fenilo, pudiendo estar sustituidos metilo y etilo además con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, difluorometilo, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, hidroxilo,

trifluorometoxilo y metoxilo, y

pudiendo estar sustituidos fenilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo y pirimidinilo por su parte con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, difluorometilo, trifluorometilo,

metilo, etilo, iso-propilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,1,2,2,2-pentafluoroetilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopropilmetilo y ciclobutilmetilo,

U representa C=O,

V representa NR²⁴,

en el que

R²⁴ representa trideuterometilo, alquilo (C1-C6), ciclopropilo, ciclobutilo, azetidino-3-ilo, pirrolidino-3-ilo o piperidino-4-ilo,

pudiendo estar sustituido alquilo (C1-C6) por su parte con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, hidroxilo, oxetanilo y morfolino-4-ilo,

y

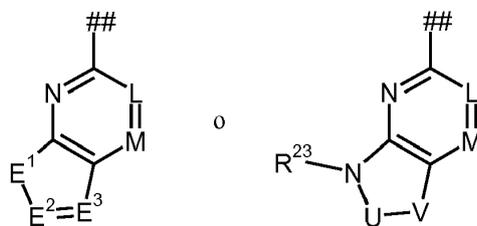
pudiendo estar sustituidos azetidino-3-ilo, pirrolidino-3-ilo y piperidino-4-ilo por su parte con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, ciclopropilo y ciclobutilo,

R²³ representa hidrógeno,

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

Otro objeto de la divulgación son compuestos de fórmula (I), en la que

R³ representa un grupo de fórmula



en las que

45 ## representa el sitio de enlace al anillo Q,

L representa N

M representa CR⁴,

en el que

R⁴ representa -R⁵ o -NR⁷R⁸,

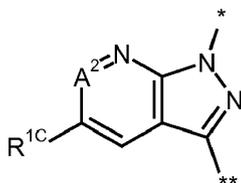
en los que

50 R⁵ representa hidrógeno,

R⁷ representa hidrógeno,
 R⁸ representa hidrógeno o alquilo (C1-C6),
 estando sustituido alquilo (C1-C6) con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del
 grupo flúor, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, $-(C=O)_p-OR^9$ y $-(C=O)_p-NR^9R^{10}$,
 en los que
 p significa el número 0,
 R⁹ y R¹⁰ representan independientemente entre sí en cada caso hidrógeno, metilo, etilo, trifluorometilo, 2,2,2-
 trifluoroetilo, 1,1,2,2,2-pentafluoroetilo, ciclopropilo o ciclobutilo,
 E¹ representa NR¹⁸,
 en el que
 R¹⁸ representa hidrógeno,
 E² representa N,
 E³ representa CR¹⁹,
 en el que
 R¹⁹ representa hidrógeno, trifluorometilo, alquilo (C1-C4) o un grupo de fórmula $-M-R^{13}$,
 pudiendo estar sustituido alquilo (C1-C4) con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí
 del grupo flúor, trifluorometilo, ciclopropilo y ciclobutilo,
 y en el que
 M representa un enlace,
 R¹³ representa $-(C=O)_r-OR^{14}$ o $-(C=O)_r-NR^{14}R^{15}$,
 en los que
 r significa el número 0,
 R¹⁴ y R¹⁵ representan independientemente entre sí en cada caso hidrógeno, metilo, etilo, ciclopropilo o
 ciclobutilo,
 U representa C=O,
 V representa NR²⁴,
 en el que
 R²⁴ representa alquilo (C1-C6),
 pudiendo estar sustituido alquilo (C1-C6) por su parte con 1 a 3 sustituyentes seleccionados
 independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclobutilo e hidroxilo,
 R²³ representa hidrógeno,

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

Otro objeto de la divulgación son compuestos de fórmula (I), en la que el anillo Q representa un grupo de fórmula



(a-1-2) ,

en la que

* representa el sitio de unión a $-CH_2-R^2$,

** representa el sitio de unión a den R³,

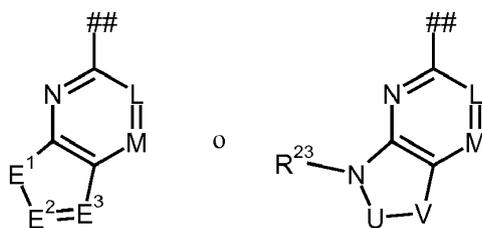
R^{1C} representa hidrógeno o flúor,

A² representa CH,

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

Otro objeto de la divulgación son compuestos de fórmula (I), en la que

R² representa 3,3,3-trifluoroprop-1-ilo, 2,2,3,3-tetrafluoroprop-1-ilo, 2,2,3,3,3-pentafluoroprop-1-ilo, fenilo, piridilo
 o pirimidinilo,
 estando sustituido fenilo con 1 a 3 sustituyentes flúor,
 y
 pudiendo estar sustituidos piridilo y pirimidinilo con 1 sustituyentes flúor,
 R³ representa un grupo de fórmula



en las que

representa el sitio de enlace al anillo Q,

L representa N

M representa CR⁴,

en el que

R⁴ representa -R5, -OR6 o -NR7R8,

en los que

R⁵ representa trifluorometilo o alquilo (C1-C4),

pudiendo estar sustituido alquilo (C1-C4) por su parte con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo trifluorometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, -(C=O)_p-OR⁹ y -(C=O)_p-NR⁹R¹⁰,

en los que

p significa el número 0,

R⁹ y R¹⁰ representan independientemente entre sí en cada caso metilo, etilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,1,2,2,2-pentafluoroetilo, ciclopropilo o ciclobutilo, o

R⁹ y R¹⁰ forman junto con el/los átomo(s), al/a los que están unidos en cada caso, un anillo de pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo o morfolinilo,

pudiendo estar sustituido el anillo de pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo o morfolinilo por su parte con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, metilo, etilo, hidroxilo, oxo, metoxilo, etoxilo, amino, metilamino, etilamino, dimetilamino y dietilamino,

R⁶ representa alquilo (C1-C6) o pirazolilo,

estando sustituido alquilo (C1-C6) con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo trifluorometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, alcoxilo (C1-C4), -(C=O)-OR⁹ y -(C=O)-NR⁹R¹⁰,

en los que

R⁹ y R¹⁰ representan independientemente entre sí en cada caso hidrógeno, metilo, etilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,1,2,2,2-pentafluoroetilo, ciclopropilo o ciclobutilo, y

pudiendo estar sustituidos pirazolilo con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, difluorometilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,1,2,2,2-pentafluoroetilo, metilo, ciclopropilo, ciclobutilo y ciclopentilo,

R⁷ representa hidrógeno, metilo o etilo,

R⁸ representa alquilo (C1-C6), oxetanilo, azetidino, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, fenilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo o pirimidinilo,

estando sustituido alquilo (C1-C6) con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo trifluorometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, trifluorometoxilo, alcoxilo (C1-C4), tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, fenilo, furanilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo y piridilo,

pudiendo estar sustituidos tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, fenilo, furanilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo y piridilo por su parte con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, cloro, ciano, difluorometilo, trifluorometilo, metilo, etilo, oxo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, metoxilo y etoxilo,

y

pudiendo estar sustituidos oxetanilo, azetidino, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, fenilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo y pirimidinilo con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, difluorometilo, trifluorometilo, metilo, etilo, , trifluorometoxilo y oxo,

E¹ representa NR¹⁸,

en el que

R¹⁸ representa hidrógeno,

E² representa N,

E³ representa N o CR¹⁹,

en el que

R¹⁹ representa hidrógeno, flúor, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C1-C4) o un grupo de fórmula -M-R¹³,

pudiendo estar sustituido alquilo (C1-C4) con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí

del grupo flúor, trifluorometilo, ciclopropilo y ciclobutilo,
y en el que

M representa un enlace, metileno, etano-1,2-diílo o propano-1,3-diílo,

R¹³ representa -(C=O)_r-OR¹⁴, -(C=O)_r-NR¹⁴R¹⁵, fenilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo o pirimidinilo,
en los que

r significa el número 0 o 1,

R¹⁴ y R¹⁵ representan independientemente entre sí en cada caso hidrógeno, metilo, etilo, ciclopropilo, ciclobutilo o fenilo,

pudiendo estar sustituidos metilo y etilo además con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, difluorometilo, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, hidroxilo, trifluorometoxilo y metoxilo, y

pudiendo estar sustituidos fenilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo y pirimidinilo por su parte con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, difluorometilo, trifluorometilo, metilo, etilo, iso-propilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,1,2,2,2-pentafluoroetilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopropilmetilo y ciclobutilmetilo,

U representa C=O,

V representa NR²⁴,

en el que

R²⁴ representa trideuterometilo, alquilo (C1-C6), ciclopropilo, ciclobutilo, azetidín-3-ilo, pirrolidín-3-ilo o piperidín-4-ilo,

pudiendo estar sustituido alquilo (C1-C6) por su parte con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, hidroxilo, oxetanilo y morfolín-4-ilo,

y

pudiendo estar sustituidos azetidín-3-ilo, pirrolidín-3-ilo y piperidín-4-ilo por su parte con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, ciclopropilo y ciclobutilo,

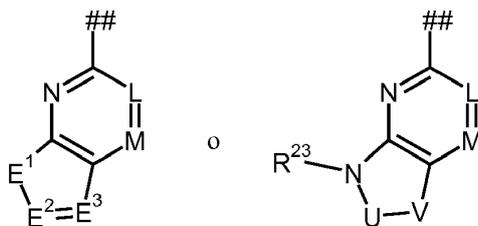
R²³ representa hidrógeno,

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

Otro objeto de la divulgación son compuestos de fórmula (I), en la que

R² representa 3,3,3-trifluoroprop-1-ilo, 2,2,3,3-tetrafluoroprop-1-ilo, 2,2,3,3,3-pentafluoroprop-1-ilo, 2-fluorofenilo o 3-fluoropirid-2-ilo,

R³ representa un grupo de fórmula



en las que

representa el sitio de enlace al anillo Q,

L representa N

M representa CR⁴,

en el que

R⁴ representa -NR⁷R⁸,

en el que

R⁷ representa hidrógeno o metilo,

R⁸ representa alquilo (C1-C6),

pudiendo estar sustituido alquilo (C1-C6) con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo trifluorometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, trifluorometoxilo y alcoxilo (C1-C4),

E¹ representa NR¹⁸,

en el que

R¹⁸ representa hidrógeno,

E² representa N,

E³ representa CR¹⁹,

en el que

R¹⁹ representa hidrógeno, trifluorometilo, alquilo (C1-C4) o un grupo de fórmula -M-R¹³,

pudiendo estar sustituido alquilo (C1-C4) con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí

del grupo flúor, trifluorometilo, ciclopropilo y ciclobutilo,
y en el que

M representa un enlace,

R¹³ representa -(C=O)_r-OR¹⁴ -(C=O)_r-NR¹⁴R¹⁵,

5 en los que

r significa el número 0,

R¹⁴ y R¹⁵ representan independientemente entre sí en cada caso hidrógeno, metilo, etilo, ciclopropilo o
ciclobutilo,

10 pudiendo estar sustituidos metilo y etilo además con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente
entre sí del grupo flúor, difluorometilo, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, hidroxilo, trifluorometoxilo y
metoxilo,

U representa C=O,

V representa NR²⁴,

15 en el que

R²⁴ representa alquilo (C1-C6),

pudiendo estar sustituido alquilo (C1-C6) por su parte con 1 a 3 sustituyentes seleccionados
independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclobutilo e hidroxilo,

R²³ representa hidrógeno,

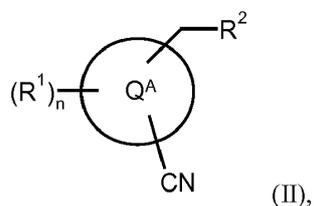
así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

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

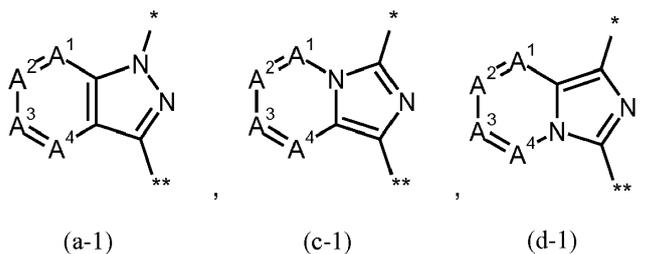
Se prefieren especialmente combinaciones de dos o varios de los intervalos preferidos mencionados anteriormente.

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

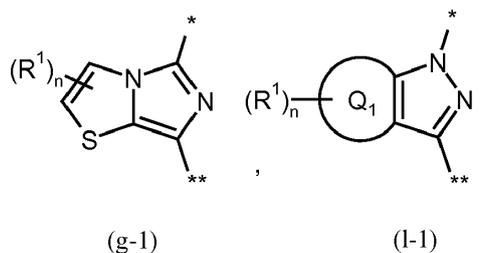
[A] se hace reaccionar un compuesto de fórmula (II)

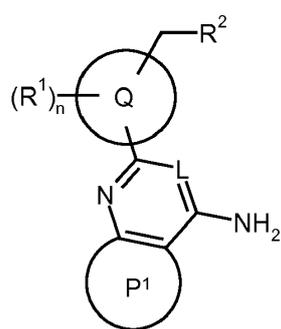


en la que R² tiene el significado indicado y
el anillo Q^A representa un grupo de fórmula

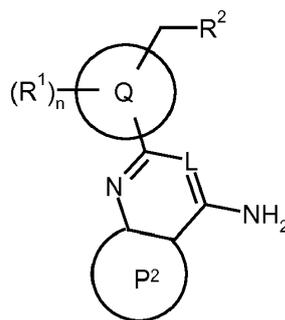


30



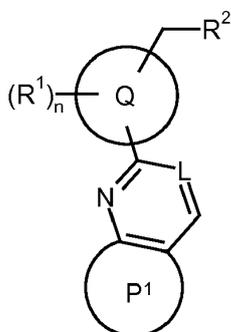


(I-B-1)

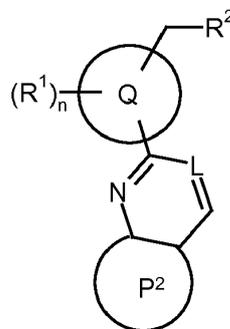


(I-B-2)

en las que n, P¹, P², R¹, R² y Q tienen en cada caso los significados indicados anteriormente, en un disolvente inerte con un nitrito adecuado para dar un compuesto de fórmula (I-I-3) o (I-I-4)



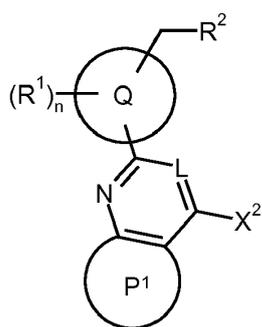
(I-B-3)



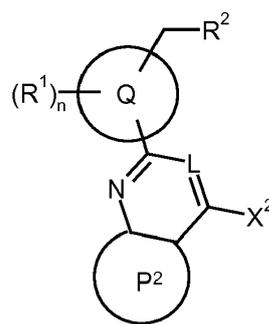
(I-B-4)

5 en las que n, P¹, P², R¹, R² y Q tienen en cada caso los significados indicados anteriormente,

[C] se convierte un compuesto de fórmula (I-B-1) o (I-B-2) en un disolvente inerte en un compuesto de fórmula (IV-1) o (IV-2)



(IV-1)

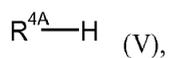


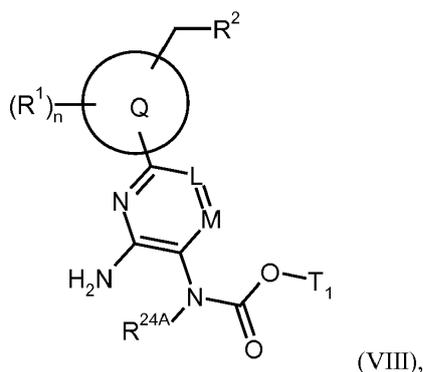
(IV-2)

10 en las que n, P¹, P², R¹, R² y Q tienen en cada caso los significados indicados anteriormente y

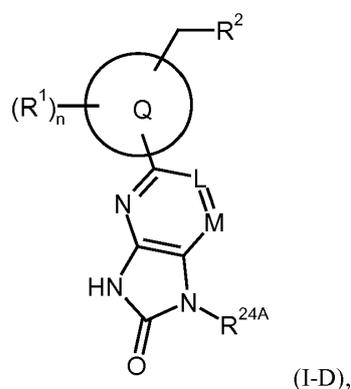
X² representa bromo, yodo o cloro,

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





en la que n, Q, R¹, R² y R^{24A} tienen en cada caso los significados indicados anteriormente, y este se cicla a continuación en un disolvente inerte en presencia de una base adecuada para dar un compuesto de fórmula (I-D)



5 en la que n, Q, R¹, R² y R^{24A} tienen en cada caso los significados indicados anteriormente, y se escinden grupos protectores opcionalmente presentes de acuerdo con los métodos conocidos por el experto, y opcionalmente se convierten los compuestos resultantes de fórmula (I) opcionalmente con los correspondientes (i) disolventes y/o (ii) ácidos o bases en sus solvatos, sales y/o solvatos de las sales.

10 Disolventes inertes para la etapa de procedimiento (II) + (III-1) → (I-A-1) o (II) + (III-2) → (I-A-2) son por ejemplo hidrocarburos halogenados tales como hidrocarburos tales como benceno, tolueno, xileno, hexano, ciclohexano o fracciones de petróleo, u otros disolventes tales como acetona, metiletilcetona, éster etílico de ácido acético, acetonitrilo, *N,N*-dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), *N,N'*-dimetilpropilenurea (DMPU), *N*-metilpirrolidona (NMP), sulfolano o piridina. Así mismo es posible emplear mezclas de los disolventes mencionados. Preferentemente se usa DMF.

20 Como bases para la etapa de procedimiento (II) + (III-1) → (I-A-1) o (II) + (III-2) → (I-A-2) son adecuadas las bases inorgánicas u orgánicas habituales. A estas pertenecen preferentemente alcoholatos alcalinos tales como metanolato de sodio o de potasio, etanolato de sodio o de potasio o terc-butolato de sodio o de potasio, hidruros alcalinos tales como hidruro de sodio o de potasio o amidas tales como amida de sodio, bis(trimetilsilil)amida de litio o de potasio o diisopropilamida de litio. Preferentemente se usa terc-butolato de potasio.

La etapa de procedimiento (II) + (III-1) → (I-A-1) o (II) + (III-2) → (I-A-2) se lleva a cabo en general en un intervalo de temperatura de +100°C a +200°C, preferentemente a de +140°C a +180°C, preferentemente en un microondas. La reacción puede tener lugar a presión normal, elevada o a presión reducida (por ejemplo de 0,5 a 5 bar).

25 Nitritos adecuados para las reacciones (I-B-1) o (I-B-2) → (I-B-3) o (I-B-4) son por ejemplo nitrito de sodio, nitrito de isopentilo o nitrito de terc-butilo.

30 Disolventes inertes para las reacciones ((I-B-1) o (I-B-2) → (I-B-3) o (I-B-4) son por ejemplo éteres tales como dietil éter, dioxano, tetrahidrofurano, glicoldimetil éter o dietilenglicoldimetil éter, u otros disolventes tales como dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), *N,N'*-dimetilpropilenurea (DMPU), *N*-metilpirrolidona (NMP), piridina o acetonitrilo. Así mismo es posible emplear mezclas de los disolventes mencionados. Se prefiere tetrahidrofurano o DMF.

Las reacciones (I-B-1) o (I-B-2) → (I-B-3) o (I-B-4) se llevan a cabo en general en un intervalo de temperatura de 0°C a +120°C, preferentemente a de +40°C a +80°C. La reacción puede tener lugar a presión normal, elevada o a

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

La etapa de procedimiento (I-B-1) → (IV-1) o (I-B-2) → (IV-2) tiene lugar con o sin disolvente. Como disolvente son adecuados todos los disolventes orgánicos que son inertes en las condiciones de reacción. Un disolvente preferido es dimetoxietano.

5 La reacción (I-B-1) → (IV-1) o (I-B-2) → (IV-2) tiene lugar en general en un intervalo de temperatura de +20°C a +100°C, preferentemente en el intervalo de +50°C a +100°C, opcionalmente en un microondas. La reacción puede llevarse a cabo a presión normal, elevada o reducida (por ejemplo en el intervalo de 0,5 a 5 bar). En general se trabaja a presión normal.

10 La etapa de procedimiento (I-B-1) → (IV-1) o (I-B-2) → (IV-2) tiene lugar en general con una relación molar de 10 a 30 moles de nitrito de isopentilo y de 10 a 30 moles del equivalente de yodo con respecto a 1 mol del Compuesto de fórmula (I-B-1) o (I-B-2).

Como fuente de halógeno en la reacción (I-B-1) → (IV-1) o (I-B-2) → (IV-2) son adecuados por ejemplo diyodometano, una mezcla de yoduro de cesio, yodo y yoduro de cobre (I) o bromuro de cobre (II) así como cloruro de fosforilo.

15 Disolventes inertes para la etapa de procedimiento (I-B-1) → (I-B-3) o (I-B-2) → (I-B-4) son alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, terc-butanol o 1,2-etanodiol, éteres tales como dietil éter, dioxano, tetrahydrofurano, glicoldimetil éter o dietilenglicoldimetil éter, u otros disolventes tales como dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), *N,N'*-dimetilpropilenurea (DMPU), *N*-metilpirrolidona (NMP), piridina, acetonitrilo o también agua. Así mismo es posible emplear mezclas de los disolventes mencionados. Se prefiere DMF.

La reducción (I-B-1) → (I-B-3) o (I-B-2) → (I-B-4) tiene lugar con hidrógeno junto con catalizadores de metal de transición tales como por ejemplo paladio (al 10% sobre carbón activo), níquel Raney o hidróxido de paladio.

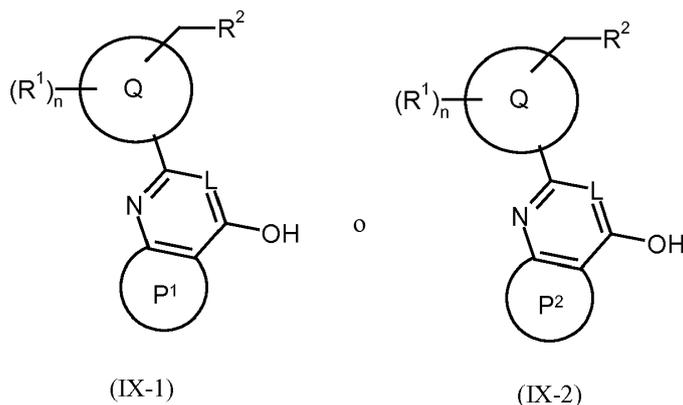
25 La reacción (I-B-1) → (I-B-3) o (I-B-2) → (I-B-4) tiene lugar en general en un intervalo de temperatura de +20°C a +50°C. La reacción puede llevarse a cabo a presión normal o elevada (por ejemplo en el intervalo de 0,5 a 5 bar). En general se trabaja a presión normal.

30 Disolventes inertes para la etapa de procedimiento (IV-1) o (IV-2) + (V) → (I-C-1) o (I-C-2) son por ejemplo éteres tales como dietil éter, dioxano, dimetoxietano, tetrahydrofurano, glicoldimetil éter o dietilenglicoldimetil éter, hidrocarburos tales como benceno, xileno, tolueno, hexano, ciclohexano o fracciones de petróleo, u otros disolventes tales como dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), *N,N'*-dimetilpropilenurea (DMPU), *N*-metilpirrolidona (NMP), piridina, acetonitrilo o sulfolano. Así mismo es posible emplear mezclas de los disolventes mencionados. Se prefiere NMP.

En el caso de $R^{4A} = -OR^6$ tiene lugar la reacción (IV-1) o (IV-2) + (V) → (I-C-1) o (I-C-2) preferentemente sin disolvente.

35 En el caso de $R^{4A} = -OR^6$ tiene lugar la reacción (IV-1) o (IV-2) + (V) → (I-C-1) o (I-C-2) en presencia de un catalizador de cobre adecuado tal como por ejemplo yoduro de cobre (I), con la adición de 3,4,7,8-tetrametil-1,10-fenantrolina, así como de una base adecuada tal como por ejemplo carbonatos alcalinotérreos tales como carbonato de litio, sodio, potasio, calcio o cesio, preferentemente carbonato de cesio.

40 Como alternativa, en el caso de $R^{4A} = -OR^6$, la preparación de los compuestos de fórmula (I-C-1) o (I-C-2) puede tener lugar también en condiciones de Mitsunobu [véase: a) Hughes, D. L. "The Mitsunobu Reaction," Organic Reactions; John Wiley & Sons, Ltd, 1992, vol. 42, p. 335. b) Hughes, D. L. Org. Prep. Proceed. Int. 1996, 28, 127.] partiendo de un compuesto de fórmula (IX-1) o (IX-2)



en las que n, L, Q, P¹, P², R¹ y R² tienen en cada caso los significados indicados anteriormente.

En este sentido la reacción de Mitsunobu tiene lugar con el uso de trifenilfosfina, o tri-n-butilfosfina, 1,2-bis(difenilfosfino)etano (DPPE), difenil(2-piridil)fosfina (Ph₂P-Py), (p-dimetilaminofenil)difenilfosfina (DAP-DP), tris(4-dimetilaminofenil)-fosfina (tris-DAP) y de un azodicarboxilato de dialquilo, tal como por ejemplo azodicarboxilato de dietilo (DEAD), azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD), azodicarboxilato de di-terc-butilo, N,N,N',N'-tetrametilazodicarboxamida (TMAD), 1,1'-(azodicarbonil)-dipiperidina (ADDP) o 4,7-dimetil-3,5,7-hexahidro-1,2,4,7-tetrazocin-3,8-diona (DHTD). Preferentemente se usan trifenilfosfina y azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD), o una azodicarbonamida adecuada, tal como por ejemplo N,N,N',N'-tetrametildiazen-1,2-dicarboxamida.

Disolventes inertes para la reacción de Mitsunobu (IV-1) o (IV-2) + (V) → (I-C-1) o (I-C-2) son por ejemplo éteres tales como tetrahidrofurano, dietil éter, hidrocarburos tales como benceno, tolueno, xileno, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, dicloroetano u otros disolventes tales como acetonitrilo, DMF o NMP. Así mismo es posible emplear mezclas de los disolventes mencionados. Preferentemente se usa THF.

La reacción de Mitsunobu (IV-1) o (IV-2) + (V) → (I-C-1) o (I-C-2) tiene lugar en general en un intervalo de temperatura de -78°C a +180°C, preferentemente a 0°C a +50°C, opcionalmente en un microondas. Las reacciones pueden llevarse a cabo a presión normal, elevada o a presión reducida (por ejemplo de 0,5 a 5 bar).

En el caso de R^{4A} = -NR⁷R⁸, cuando R⁷ y R⁸ junto con el átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un heteroarilo de 5 o 6 miembros, que puede estar sustituido en la connotación indicada anteriormente, la reacción (IV-1) o (IV-2) + (V) → (I-C-1) o (I-C-2) tiene lugar en presencia de un catalizador de cobre adecuado tal como por ejemplo óxido de cobre (I), con la adición de 2-hidroxibenzaldehído, así como de una base adecuada tal como por ejemplo carbonatos alcalinotérreos tales como carbonato de litio, sodio, potasio, calcio o cesio, preferentemente carbonato de cesio.

La reacción (IV-1) o (IV-2) + (V) → (I-C-1) o (I-C-2) se lleva a cabo en general en un intervalo de temperatura de +20°C a +200°C, preferentemente a de +150°C a +200°C, preferentemente en un microondas. La reacción puede tener lugar a presión normal, elevada o a presión reducida (por ejemplo de 0,5 a 5 bar).

Como disolventes inertes para la ciclación (VIII) → (I-D) son adecuados éteres tales como dietil éter, dioxano, tetrahidrofurano, glicoldimetil éter o dietilenglicoldimetil éter, hidrocarburos tales como benceno, xileno, tolueno, hexano, ciclohexano o fracciones de petróleo, u otros disolventes tales como dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), N,N'-dimetilpropilenurea (DMPU), dimetilacetamida, N-metilpirrolidona (NMP), piridina, acetonitrilo, o sulfolano. Así mismo es posible emplear mezclas de los disolventes mencionados. Se prefiere tetrahidrofurano.

Bases adecuadas para la ciclación (VIII) → (I-D) son las bases inorgánicas u orgánicas habituales. A estas pertenecen preferentemente hidróxidos alcalinos tales como por ejemplo hidróxido de litio, sodio o potasio, carbonatos alcalinos o alcalinotérreos tales como carbonato de litio, sodio, potasio, calcio o cesio, alcoholatos alcalinos tales como metanolato de sodio o de potasio, etanolato de sodio o de potasio o terc-butilato de sodio o de potasio, hidruros alcalinos tales como hidruro de sodio o de potasio, amidas tales como amida de sodio, bis(trimetilsilil)amida de litio, sodio o potasio o diisopropilamida de litio, o aminas orgánicas tales como trietilamina, N-metilmorfolina, N-metilpiperidina, N,N-diisopropiletilamina, piridina, 1,5-diazabicyclo[4,3,0]non-5-eno (DBN), 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU) o 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano (DABCO®). Preferentemente se usa bis(trimetilsilil)amida de sodio.

La reacción (VIII) → (I-D) se lleva a cabo en general en un intervalo de temperatura de -10°C a +80°C, preferentemente a de +10°C a +30°C. La reacción puede tener lugar a presión normal, elevada o a presión reducida (por ejemplo de 0,5 a 5 bar). En general se trabaja a presión normal.

Disolventes inertes para la reacción (VI) + (VII) → (VIII) son éteres tales como dietil éter, dioxano, tetrahidrofurano, glicoldimetil éter o dietilenglicoldimetil éter, hidrocarburos tales como benceno, xileno, tolueno, hexano, ciclohexano o fracciones de petróleo, u otros disolventes tales como dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), N,N'-dimetilpropilenurea (DMPU), dimetilacetamida, N-metilpirrolidona (NMP), piridina, acetonitrilo, o sulfolano. Así mismo es posible emplear mezclas de los disolventes mencionados. Se prefiere tetrahidrofurano.

Bases adecuadas para la reacción (VI) + (VII) → (VIII) son las bases inorgánicas u orgánicas habituales. A estas pertenecen preferentemente hidróxidos alcalinos tales como por ejemplo hidróxido de litio, sodio o potasio, carbonatos alcalinos o alcalinotérreos tales como carbonato de litio, sodio, potasio, calcio o cesio, alcoholatos alcalinos tales como metanolato de sodio o de potasio, etanolato de sodio o de potasio o terc-butilato de sodio o de potasio, hidruros alcalinos tales como hidruro de sodio o de potasio, amidas tales como amida de sodio, bis(trimetilsilil)amida de litio, sodio o potasio o diisopropilamida de litio, o aminas orgánicas tales como trietilamina, N-metilmorfolina, N-metilpiperidina, N,N-diisopropiletilamina, piridina, 1,5-diazabicyclo[4,3,0]non-5-eno (DBN), 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU) o 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano (DABCO®). Preferentemente se usa hidruro de sodio.

La reacción (VI) + (VII) → (VIII) se lleva a cabo en general en un intervalo de temperatura de -10°C a +80°C, preferentemente a de +10°C a +30°C. La reacción puede tener lugar a presión normal, elevada o a presión reducida (por ejemplo de 0,5 a 5 bar). En general se trabaja a presión normal.

5 Nitritos adecuados para las reacciones (I-B-1) o (I-B-2) → (I-B-3) o (I-B-4) son por ejemplo nitrito de sodio, nitrito de isopentilo o nitrito de terc-butilo.

10 Disolventes inertes para las reacciones ((I-B-1) o (I-B-2) → (I-B-3) o (I-B-4) son por ejemplo éteres tales como dietil éter, dioxano, tetrahidrofurano, glicoldimetil éter o dietilenglicoldimetil éter, u otros disolventes tales como dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), *N,N'*-dimetilpropilenurea (DMPU), *N*-metilpirrolidona (NMP), piridina o acetonitrilo. Así mismo es posible emplear mezclas de los disolventes mencionados. Se prefiere tetrahidrofurano o DMF.

Las reacciones (I-B-1) o (I-B-2) → (I-B-3) o (I-B-4) se llevan a cabo en general en un intervalo de temperatura de 0°C a +120°C, preferentemente a de +40°C a +80°C. La reacción puede tener lugar a presión normal, elevada o a presión reducida (por ejemplo de 0,5 a 5 bar). En general se trabaja a presión normal.

15 La etapa de procedimiento (I-B-1) → (IV-1) o (I-B-2) → (IV-2) tiene lugar con o sin disolvente. Como disolvente son adecuados todos los disolventes orgánicos, que son inertes en las condiciones de reacción. Un disolvente preferido es dimetoxietano.

20 La reacción (I-B-1) → (IV-1) o (I-B-2) → (IV-2) tiene lugar en general en un intervalo de temperatura de +20°C a +100°C, preferentemente en el intervalo de +50°C a +100°C, opcionalmente en un microondas. La reacción puede llevarse a cabo a presión normal, elevada o reducida (por ejemplo en el intervalo de 0,5 a 5 bar). En general se trabaja a presión normal.

La etapa de procedimiento (I-B-1) → (IV-1) o (I-B-2) → (IV-2) tiene lugar en general con una relación molar de 10 a 30 moles de nitrito de isopentilo y de 10 a 30 moles del equivalente de yodo con respecto a 1 mol del compuesto de fórmula (I-B-1) o (I-B-2).

25 Como fuente de yodo en la reacción (I-B-1) → (IV-1) o (I-B-2) → (IV-2) son adecuados por ejemplo diyodometano o una mezcla de yoduro de cesio, yodo y yoduro de cobre (I).

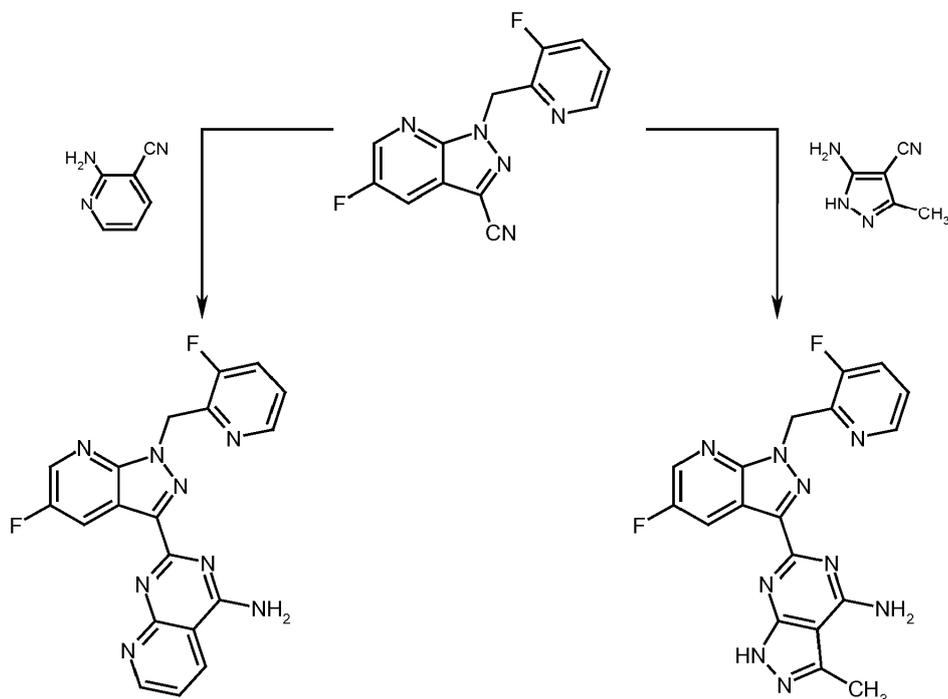
30 Disolventes inertes para la etapa de procedimiento (I-B-1) → (I-B-3) o (I-B-2) → (I-B-4) son alcoholes tales como metanol, etanol, *n*-propanol, isopropanol, *n*-butanol, terc-butanol o 1,2-etanodiol, éteres tales como dietil éter, dioxano, tetrahidrofurano, glicoldimetil éter o dietilenglicoldimetil éter, u otros disolventes tales como dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), *N,N'*-dimetilpropilenurea (DMPU), *N*-metilpirrolidona (NMP), piridina, acetonitrilo o también agua. Así mismo es posible emplear mezclas de los disolventes mencionados. Se prefiere DMF.

La reducción (I-B-1) → (I-B-3) o (I-B-2) → (I-B-4) tiene lugar con hidrógeno junto con catalizadores de metal de transición tales como por ejemplo paladio (al 10% sobre carbón activo), níquel Raney o hidróxido de paladio.

35 La reacción (I-B-1) → (I-B-3) o (I-B-2) → (I-B-4) tiene lugar en general en un intervalo de temperatura de +20°C a +50°C. La reacción puede llevarse a cabo a presión normal o elevada (por ejemplo en el intervalo de 0,5 a 5 bar). En general se trabaja a presión normal.

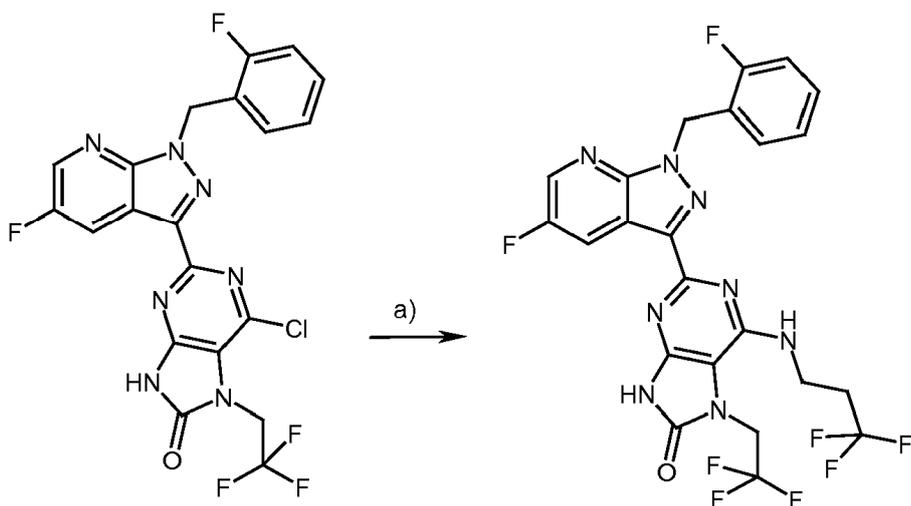
Los procedimientos de producción descritos anteriormente se explican a modo de ejemplo por medio de los siguientes esquemas de síntesis 1 y 2):

Esquema 1:



[terc-butolato de potasio, DMF, microondas, 160°C].

Esquema 2:



[a): clorhidrato de 3,3,3-trifluoropropil-1-amina, N,N-diisopropiletilamina, NMP, microondas, 150°C].

- 5 Los compuestos de fórmulas (III-1), (III-2), (V) y (VII) se encuentran comercialmente disponibles, se conocen por la bibliografía o pueden prepararse en analogía a los procedimientos conocidos de la bibliografía.

Los compuestos de fórmulas (II), (I-B-1), (I-B-2), (IV-1), (IV-2) y (VI) se conocen de la bibliografía, pueden prepararse en analogía a los procedimientos conocidos de la bibliografía o prepararse tal como se describe en la presente parte experimental.

- 10 Los compuestos de acuerdo con la invención son potentes estimuladores de la guanilatociclasa soluble, tienen valiosas propiedades farmacológicas, y presentan un perfil terapéutico mejorado, tal como por ejemplo en cuando a

sus propiedades *in vivo* y/o su comportamiento farmacocinético y/o perfil metabólico. Son por lo tanto adecuados para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades en seres humanos y animales.

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

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

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

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

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

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

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

Además, los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados para el tratamiento y/o la profilaxis de

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

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

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

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

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

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

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

ejemplo sarcoidosis).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

En una forma de realización preferida de la invención los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor del factor Xa, tal como a modo de ejemplo y preferentemente rivaroxaban (BAY 59-7939), DU-176b, apixaban, otamixaban, fidexaban, razaxaban, fondaparinux, idraparinux, PMD-3112, YM-150, KFA-1982, EMD-503982, MCM-17, MLN-1021, DX 9065a, DPC 906, JTV 803, SSR-126512 o SSR-128428.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- 5 Por los agentes modificadores del metabolismo lipídico se entienden preferentemente compuestos del grupo de los inhibidores de CETP, agonistas de receptores tiroideos, inhibidores de la síntesis de colesterol tales como inhibidores de la síntesis de escualeno o HMG-CoA-reductasa, de los inhibidores de ACAT, inhibidores de MTP, antagonistas de PPAR-alfa, PPAR-gamma y/o PPAR-delta, inhibidores de la absorción de colesterol, adsorbedores poliméricos de ácidos biliares, inhibidores de la reabsorción de ácidos biliares, inhibidores de lipasa así como de los antagonistas de lipoproteína(a).
- En una forma de realización preferida de la invención los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de CETP, tal como a modo de ejemplo y preferentemente dalcetrapib, BAY 60-5521, anacetrapib o vacuna de CETP (CETi-1).
- 10 En una forma de realización preferida de la invención los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un agonista de receptores tiroideos, tal como a modo de ejemplo y preferentemente D-tiroxina, 3,5,3'-triyodotironina (T3), CGS 23425 o axitirom (CGS 26214).
- En una forma de realización preferida de la invención los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de la HMG-CoA-reductasa de la clase de las estatinas, tal como a modo de ejemplo y preferentemente lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, rosuvastatina o pitavastatina.
- 15 En una forma de realización preferida de la invención los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de la síntesis de escualeno, tal como a modo de ejemplo y preferentemente BMS-188494 o TAK-475.
- En una forma de realización preferida de la invención los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de ACAT, tal como a modo de ejemplo y preferentemente avasimibe, melinamide, pactimibe, eflucimibe o SMP-797.
- 20 En una forma de realización preferida de la invención los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de MTP, tal como a modo de ejemplo y preferentemente implitapide, BMS-201038, R-103757 o JTT-130.
- 25 En una forma de realización preferida de la invención los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un agonista de PPAR-gamma, tal como a modo de ejemplo y preferentemente pioglitazona o rosiglitazona.
- En una forma de realización preferida de la invención los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un agonista de PPAR-delta, tal como a modo de ejemplo y preferentemente GW 501516 o BAY 68-5042.
- 30 En una forma de realización preferida de la invención los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de la absorción de colesterol, tal como a modo de ejemplo y preferentemente ezetimiba, tiquesida o pamaquesida.
- En una forma de realización preferida de la invención los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de lipasa, tal como a modo de ejemplo y preferentemente orlistat.
- 35 En una forma de realización preferida de la invención los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un adsorbedor polimérico de ácidos biliares, tal como a modo de ejemplo y preferentemente colestiramina, colestipol, colesolvam, CholestaGel o colestimida.
- En una forma de realización preferida de la invención los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de la reabsorción de ácidos biliares, tal como a modo de ejemplo y preferentemente inhibidores de ASBT (= IBAT) tales como por ejemplo AZD-7806, S-8921, AK-105, BARI-1741, SC-435 o SC-635.
- 40 En una forma de realización preferida de la invención los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un antagonista de lipoproteína(a), tal como a modo de ejemplo y preferentemente Gemcabene cálcico (CI-1027) o ácido nicotínico.
- 45 Otro objeto de la presente invención son fármacos que contienen al menos un compuesto de acuerdo con la invención, habitualmente junto con uno o varios excipientes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente adecuados, así como su uso para los fines mencionados anteriormente.
- Los compuestos de acuerdo con la invención pueden actuar de manera sistémica y/o localizada. Para este fin pueden administrarse de manera adecuada, tal como por ejemplo por vía oral, por vía parenteral, por vía pulmonar, por vía nasal, por vía sublingual, por vía lingual, por vía bucal, por vía rectal, por vía dérmica, por vía transdérmica, por vía conjuntiva, por vía ótica o como implante o endoprótesis.
- 50 Para estos fines de administración, los compuestos de acuerdo con la invención pueden administrarse en formas de administración adecuadas.

- 5 Para la administración oral son adecuadas formas de administración que funcionan de acuerdo con el estado de la técnica, que liberan los compuestos de acuerdo con la invención rápidamente y/o modificados, que contienen los compuestos de acuerdo con la invención en forma cristalina y/o amorfa y/o disuelta, tal como por ejemplo comprimidos (comprimidos no recubiertos o recubiertos, por ejemplo con recubrimientos resistentes a los jugos gástricos o insolubles o que se disuelven de forma retardada, que controlan la liberación del compuesto de acuerdo con la invención), comprimidos que se descomponen rápidamente en la cavidad bucal o películas/obleas, películas/liofilizados, cápsulas (por ejemplo cápsulas de gelatina dura o blanda), grageas, gránulos, microgránulos, polvos, emulsiones, suspensiones, aerosoles o soluciones.
- 10 La administración parenteral puede ocurrir evitando una etapa de reabsorción (por ejemplo por vía intravenosa, por vía intraarterial, por vía intracardiaca, por vía intraespal o por vía intralumbal) o incluyendo una reabsorción (por ejemplo por vía intramuscular, por vía subcutánea, por vía intracutánea, por vía percutánea o por vía intraperitoneal). Para la administración parenteral son adecuadas como formas de administración, entre otras, preparaciones para inyección e infusión en forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, liofilizados o polvos estériles.
- 15 Para las otras vías de administración son adecuadas por ejemplo formas farmacéuticas de inhalación (entre otras, inhaladores de polvo, nebulizadores), gotas nasales, soluciones nasales o pulverizadores nasales, comprimidos de administración lingual, sublingual o bucal, películas/obleas o cápsulas, supositorios, preparaciones para los oídos o los ojos, cápsulas vaginales, suspensiones acuosas (lociones, mezclas para agitar), suspensiones lipófilas, pomadas, cremas, sistemas terapéuticos transdérmicos (por ejemplo parches), leches, pastas, espumas, polvos dispersables, implantes o endoprótesis.
- 20 Se prefieren la administración oral o parenteral, en particular la administración oral.
- 25 Los compuestos de acuerdo con la invención pueden convertirse en las formas de administración indicadas. Esto puede ocurrir de manera en sí conocida mediante mezclado con excipientes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente adecuados. Entre estos excipientes figuran, entre otros, vehículos (por ejemplo celulosa microcristalina, lactosa, manitol), disolventes (por ejemplo polietilenglicoles líquidos), emulsionantes y agentes de dispersión o humectantes (por ejemplo, dodecilsulfato de sodio, polioxisorbitanooleato), aglutinantes (por ejemplo polivinilpirrolidona), polímeros sintéticos y naturales (por ejemplo albúmina), estabilizadores (por ejemplo antioxidantes tales como por ejemplo ácido ascórbico), colorantes (por ejemplo pigmentos inorgánicos tales como por ejemplo óxidos de hierro) y correctores del sabor y/o del olor.
- 30 En general ha resultado ser ventajoso administrar, en el caso de la administración parenteral, cantidades de aproximadamente 0,001 a 1 mg/kg, preferentemente de aproximadamente 0,01 a 0,5 mg/kg de peso corporal para alcanzar resultados efectivos. En el caso de la administración oral, la dosificación asciende por ejemplo a de 0,001 a 2 mg/kg, preferentemente de aproximadamente 0,001 a 1 mg/kg de peso corporal.
- 35 Sin embargo, puede ser opcionalmente necesario desviarse de las cantidades mencionadas, concretamente en función del peso corporal, vía de administración, comportamiento individual frente al principio activo, tipo de administración y momento o intervalo en el que tiene lugar la administración. De este modo, en algunos casos puede bastar con menos de la cantidad mínima mencionada anteriormente, mientras que en otros casos debe superarse el límite superior mencionado. En el caso de la administración de mayores cantidades puede ser recomendable distribuir ésta en varias dosis individuales a lo largo del día.
- 40 Los siguientes ejemplos de realización explican la invención. La invención no está limitada a los ejemplos.
- Los datos de porcentaje en los siguientes ensayos y ejemplos son, siempre que no se indique otra cosa, porcentajes en peso; las partes son partes en peso. Las relaciones de disolventes, relaciones de dilución y datos de concentración de soluciones líquido/líquido se refieren en cada caso al volumen.

A. Ejemplos

Abreviaturas y acrónimos:

- 45 ac. solución acuosa
 calc. calculado
 DCI ionización química directa (en EM)
 DMF dimetilformamidaa
 DMSO dimetilsulfóxido
 50 d. t. del teórico (en rendimiento)
 eq. equivalente(s)
 ESI ionización por electropulverización (en EM)
 Et etilo
 hall. hallado
 55 h hora(s)
 HPLC cromatografía líquida de alta presión, de alta resolución
 HRMS espectrometría de masas de alta resolución

	concentrado
	CL/EM espectrometría de masas acoplada a cromatografía líquida
	LiHMDS hexametildisilazida de litio
	Me metilo
5	min minuto(s)
	EM espectrometría de masas
	RMN espectrometría de resonancia magnética nuclear
	Pd/C paladio sobre carbón activo (al 10 %)
	Ph fenilo
10	TA temperatura ambiente
	Rt tiempo de retención (en HPLC)
	t-Bu terc-butilo
	TFA ácido trifluoroacético
	THF tetrahidrofurano
15	UV espectrometría ultravioleta
	v/v relación de volumen con respecto a volumen (de una solución)
	XPHOS dicitclohexil-(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)-fosfina

Métodos de HPLC y CL/EM:

Método 1 (CL-EM):

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

Método2 (CL-EM):

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

Método 3 (CL-EM):

- 30 Instrumento: Micromass QuattroPremier con Waters UPLC Acquity; columna: Thermo Hypersil GOLD 1,9 μ . 50 mm x 1 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%; gradiente: 0,0 min 90% de A \rightarrow 0,1 min 90% de A \rightarrow 1,5 min 10% de A \rightarrow 2,2 min 10% de A; caudal: 0,33 ml/min; horno: 50°C; detección UV: 210 nm.

Instrucciones de trabajo generales:

Instrucciones de trabajo generales 1:

- En un recipiente para microondas con agitador magnético se disolvió 1,0 eq. del Ejemplo 2A (100 mg, 0,369 mmoles) junto con 1,0 eq. del aminonitrilo correspondiente y 1,0 eq. de terc-butilato de potasio en dimetilformamida (2,5 ml), se cerró y se calentó durante 2 h a 160°C bajo irradiación de microondas. Después tuvo lugar el control de la reacción. En el caso de una conversión incompleta, se añadieron 0,5 eq. más de terc-butilato de potasio y se calentó de nuevo a 160°C bajo irradiación de microondas hasta la conversión completa. La mezcla de reacción se purificó por medio de HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo/agua con ácido fórmico al 0,05%, gradiente).
- 40

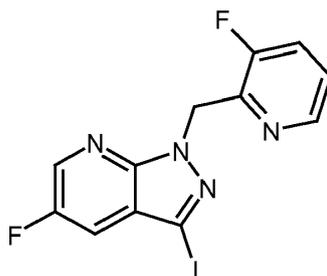
Instrucciones de trabajo generales 2:

- En un recipiente para microondas con agitador magnético se disolvió 1,0 eq. del Ejemplo 2A (100 mg, 0,32 mmoles) junto con 1,0 eq. del aminonitrilo correspondiente y 1,0 eq. de terc-butilato de potasio en dimetilformamida (2 ml), se cerró y se calentó durante 2 h a 160°C bajo irradiación de microondas. Después tuvo lugar el control de la reacción. Opcionalmente, (véanse los Ejemplos), se añadieron reactivos adicionales y se calentó de nuevo bajo irradiación de microondas. La mezcla de reacción se purificó por medio de HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo/agua con ácido fórmico al 0,01%, gradiente).
- 45

Compuestos de partida y productos intermedios:

Ejemplo 1A

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



En DMF (10 ml) se dispusieron 6,291 g (23,921 mmoles) de 5-fluoro-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (que se describe en el documento WO2011/147809, Ejemplo 1, página 42) y 8,573 g (26,313 mmoles) de carbonato de cesio y a continuación se añadieron gota a gota 5,00 g (26,313 mmoles) de 2-(bromometil)-3-fluoropiridina disuelta en DMF (20 ml). La mezcla se agitó durante la noche a TA. A continuación se enfrió y se vertió sobre 200 ml de agua. Se succionó de un residuo, se lavó posteriormente con agua y se secó durante la noche a alto vacío. Se obtuvieron 6,28 g (70 % d. t.) del compuesto del título.

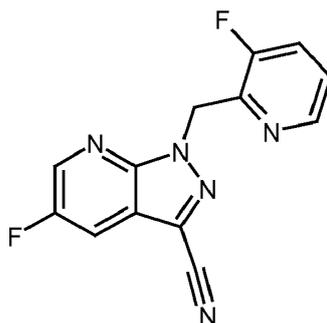
CL-EM (Método 3): $R_t = 2,17$ min

EM (ESIpos): $m/z = 373$ (M+H)⁺

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 5,88$ (s, 2H), 7,42-7,46 (m, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,93 (dd, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,67 (t, 1H).

Ejemplo 2A

5-Fluoro-1-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-carbonitrilo



Se dispusieron 6,280 g (16,876 mmoles) del Ejemplo 1A y 1,663 g (18,564 mmoles) de cianuro de cobre (I) en DMSO (100 ml) y se agitó durante 3 h a 150°C. Después de enfriar se filtró la mezcla de reacción a través de Celite y se lavó posteriormente con éster etílico de ácido acético. El filtrado se extrajo cuatro veces con solución acuosa saturada de cloruro de amonio y agua amoniacal conc. (3:1 v/v) y se separó la fase orgánica. Esta se lavó después con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. Se obtuvieron 3,97 g (86 % d. t.) del compuesto del título.

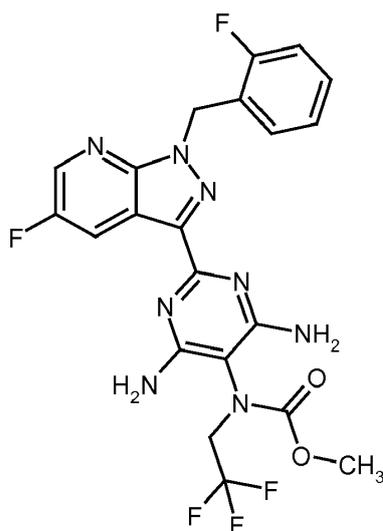
CL-EM (Método 1): $R_t = 0,92$ min

EM (ESIpos): $m/z = 272$ (M+H)⁺

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 6,04$ (s, 2H), 7,44-7,48 (m, 1H), 7,61 (t, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,52 (dd, 1H), 8,83 (dd, 1H).

Ejemplo 3A

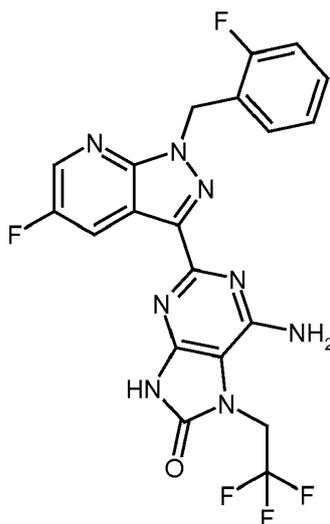
{4,6-Diamino-2-[5-fluoro-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-il]pirimidin-5-il}(2,2,2-trifluoroetil)carbamato de metilo



La síntesis de este compuesto se describe en el documento WO2011/147809, Ejemplo 3, página 44.

Ejemplo 4A

6-Amino-2-[5-fluoro-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-il]-7-(2,2,2-trifluoroetil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



5

Bajo una atmósfera de argón se disolvieron 5,005 g (6,458 mmoles) del compuesto del Ejemplo 3A en 355 ml de tetrahidrofurano, se enfrió hasta 0°C y se mezcló gota a gota con 16,145 ml (16,145 mmoles) de una solución de amida de bis-(trimetilsilil)sodio en tetrahidrofurano. Se agitó durante 2 h a 0°C y durante 16 h a TA. Se añadieron 16,145 ml (16,145 mmoles) en ácido clorhídrico y la mezcla se concentró en el evaporador rotatorio. El residuo se recogió en éster etílico de ácido acético y la fase orgánica se lavó dos veces con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró en el evaporador rotatorio. Se obtuvieron 6,13 g del compuesto del título (pureza según HPLC 61%). Se purificaron 500 mg del residuo por medio de HPLC preparativa (eluyente: metanol/agua, gradiente 30:70 → 90:10). Se obtuvieron 93 mg del compuesto del título (36% d. t.).

10

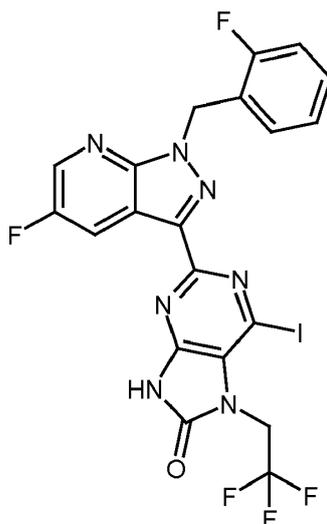
CL-EM (Método 1): $R_t = 1,01$ min; EM (Elpos): $m/z = 477$ $[M+H]^+$.

15

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 4,91 (c, 2H), 5,80 (s, 2H), 7,01 (s a, 2H), 7,13-7,18 (m, 1H), 7,21-7,26 (m, 2H), 7,34-7,40 (m, 1H), 8,70 (dd, 1H), 8,87 (dd, 1H), 11,96 (s, 1H).

Ejemplo 5A

2-[5-Fluoro-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-il]-6-yodo-7-(2,2,2-trifluoroetil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



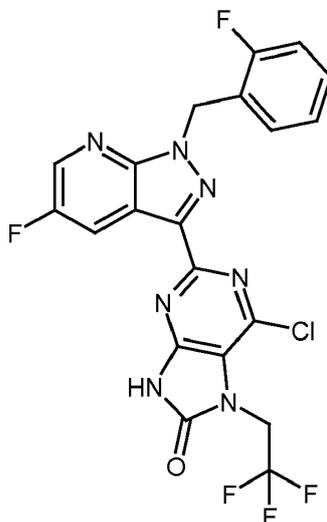
Se disolvieron 4,650 g (5,954 mmoles) del compuesto del Ejemplo 4A en 12 ml de diodometano y se mezcló con 12,76 ml (95,270 mmoles) de nitrito de isopentilo. Se calentó durante 16 h a 85°C y después de enfriar la mezcla de reacción se concentró en el evaporador rotatorio. Se obtuvieron 5 g del producto bruto (pureza 54%). Se purificaron 1,2 g del residuo por medio de HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo/agua con ácido fórmico al 0,05%, gradiente 40:60 → 95:5). Se obtuvieron 128 mg del compuesto del título (15% d. t.).

CL-EM (Método 1): $R_t = 1,23$ min; EM (Elpos): $m/z = 588$ $[M+H]^+$.

1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 4,95 (c, 2H), 5,86 (s, 2H), 7,14-7,18 (m, 1H), 7,21-7,27 (m, 2H), 7,35-7,41 (m, 1H), 8,47 (dd, 1H), 8,76 (dd, 1H), 12,79 (s, 1H).

10 Ejemplo 6A

6-Cloro-2-[5-fluoro-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-il]-7-(2,2,2-trifluoroetil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



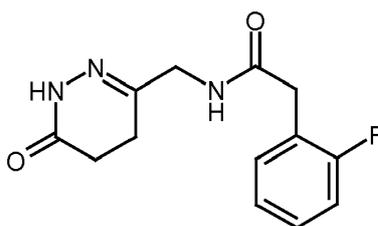
Se calentaron 262 mg (0,446 mmoles) del compuesto del Ejemplo 5A en 4 ml de cloruro de fosforilo durante 2 horas a 85°C. A continuación se añadió la preparación sobre agua caliente y se agitó posteriormente durante 1 hora. Se formó un sólido, que se separó por filtración y se lavó posteriormente con agua. Se obtuvieron, después de secar a alto vacío, 198 mg del compuesto del título (89% d. t.).

CL-EM (Método 1): $R_t = 1,29$ min; EM (Elpos): $m/z = 496$ $[M+H]^+$.

1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 4,86 (c, 2H), 5,86 (s, 2H), 7,15-7,19 (m, 1H), 7,21-7,30 (m, 2H), 7,35-7,41 (m, 1H), 8,49 (dd, 1H), 8,77 (dd, 1H), 12,95 (s, 1H).

20 Ejemplo 7A

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

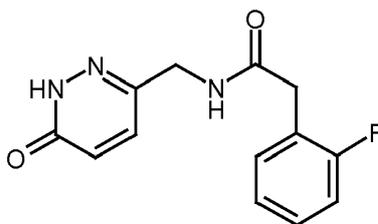


Se dispusieron 200,00 g (1,101 moles) de clorhidrato de 5-amino-4-oxopentanoato de metilo en etanol (3500 ml), se mezcló con 64,28 ml (1,321 moles) de hidrato de hidrazina y se calentó a continuación durante 45 min hasta reflujo. Después de enfriar se añadió trietilamina (152 ml) y se concentró la mezcla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

CL-EM (Método 1): $R_t = 0,57$ min; EM (Elpos): $m/z = 264$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 8A

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



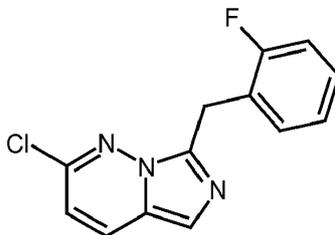
Se dispusieron 458 g (1,740 moles) del compuesto obtenido en el Ejemplo 7A se dispusieron en ácido acético (2250 ml) y se calentó hasta 50°C. A esta temperatura se añadieron gota a gota con agitación fuerte 98,16 ml (1,914 moles) de bromo y a continuación se agitó adicionalmente durante 3 h a 50°C. Después de enfriar la mezcla de reacción se concentró hasta sequedad. El residuo se mezcló con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (4800 ml). Después se filtró y el residuo se lavó con un poco de agua. El filtrado se extrajo dos veces con éster etílico de ácido acético. Las fases orgánicas se reunieron, se secaron y se concentraron. Se obtuvieron 117 g del compuesto objetivo (25 % d. t.).

CL-EM (Método 1): $R_t = 0,56$ min; EM (Elpos): $m/z = 262$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3,54 (s, 2H), 4,16 (d, 2H), 6,86 (d, 1H), 7,12-7,16 (m, 2H), 7,27-7,35 (m, 3H), 8,62 (t, 1H), 12,88 (s, 1H).

Ejemplo 9A

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



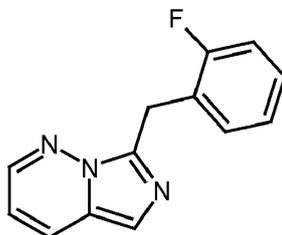
Se dispusieron 65,00 g (248,79 mmoles) del compuesto obtenido en el Ejemplo 8A en sulfolano (780 ml), se mezclaron con 185,52 ml (1,990 moles) de oxicluro de fósforo y a continuación se agitó durante 3 h a 100°C. Después se separó por destilación a alto vacío el exceso de oxicluro de fósforo, el residuo se recogió en éster etílico de ácido acético y se añadió a una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. Se diluyó con agua y después se extrajo con éster etílico de ácido acético. Las fases orgánicas se reunieron, se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo se purificó por medio de cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol 20:1 \rightarrow 5:1 (v/v)), se lavó a continuación con agua y se purificó por medio de cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol 100:1 v/v). Se obtuvieron 23,6 g del compuesto objetivo (36 % d. t.).

CL-EM (Método 1): $R_t = 1,00$ min; EM (Elpos): $m/z = 262$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 4,40 (s, 2H), 6,84 (d, 1H), 7,10-7,33 (m, 4H), 7,55 (s, 1H), 8,19 (d, 1H).

Ejemplo 10A

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



5 Se dispusieron 2,004 g de paladio sobre carbón (al 5%) bajo argón y a continuación se mezcló con 20,04 g (76,58 mmoles) del compuesto obtenido en el Ejemplo 9A en éster etílico de ácido acético (750 ml). Después se añadieron 21,348 ml (153,159 mmoles) de trietilamina y la mezcla de reacción se hidrogenó durante 16 horas a presión normal de hidrógeno y 20°C. A continuación se mezcló la mezcla de reacción otra vez con la cantidad indicada anteriormente de catalizador y se hidrogenó durante una noche más a presión normal de hidrógeno y 20°C. Después

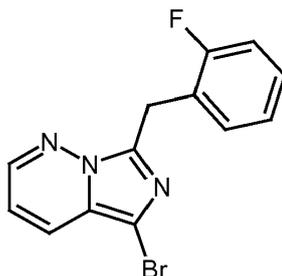
10 de esto se filtró a través de Celite, se lavó posteriormente con etanol, se concentró y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 22,79 g del compuesto objetivo (aproximadamente 100 % d. t., impurificado con trietilamina).

CL-EM (Método 1): R_t = 0,77 min; EM (Elpos): m/z = 228 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 4,44 (s, 2H), 6,70 (dd, 1H), 7,08-7,31 (m, 4H), 7,45 (s, 1H), 8,09 (dd, 1H), 8,28 (dd, 1H).

15 Ejemplo 11A

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



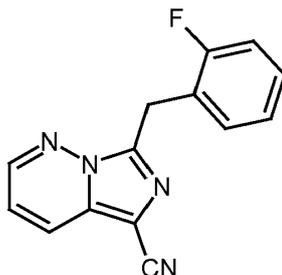
20 Se dispusieron 22,46 g (98,837 mmoles) del compuesto obtenido en el Ejemplo 10A en diclorometano (400 ml) y se mezcló con 17,591 g (98,837 mmoles) de N-bromosuccinimida. Después se agitó la mezcla durante 10 min a 20°C. A continuación se mezcló la mezcla de reacción con agua, se separaron las fases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

CL-EM (Método 1): R_t = 1,05 min; EM (Elpos): m/z = 306, 308 $[\text{M}+\text{H}, \text{patrón de bromo}]^+$.

25 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 4,45 (s, 2H), 6,81 (dd, 1H), 7,12-7,34 (m, 4H), 7,94 (dd, 1H), 8,28 (dd, 1H).

Ejemplo 12A

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



30 Se dispuso 1,00 g (3,266 mmoles) del compuesto obtenido en el Ejemplo 11A en DMSO seco (25 ml), se mezcló con 1,170 g (13,066 mmoles) de cianuro de cobre (I) y se calentó durante 3,5 h con agitación hasta 170°C. Después se filtró a través de Celite y se lavó posteriormente con éster etílico de ácido acético y tetrahidrofurano. A continuación

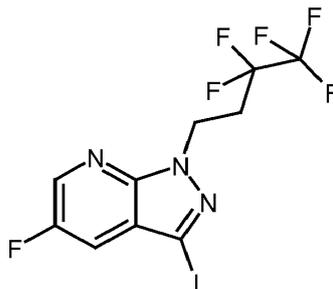
se extrajo el filtrado cuatro veces con una mezcla de solución acuosa saturada de cloruro de amonio/agua amoniacal (al 33 %) (3:1, v/v) y se lavó una vez con solución acuosa saturada de cloruro de sodio. Las fases se separaron y la fase orgánica se secó con sulfato de sodio, se secó, se filtró y se concentró. El residuo se disgregó en el baño de ultrasonidos con etanol y después se mezcló con agua. El residuo que se formó se separó por filtración, se lavó posteriormente con etanol y a continuación se secó a alto vacío. Se obtuvieron 586 mg del compuesto objetivo (71% d. t.).

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

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 4,49 (s, 2H), 7,13-7,35 (m, 5H), 8,40 (d, 1H), 8,61 (d, 1H).

Ejemplo 13A

10 5-Fluoro-3-yodo-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina



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

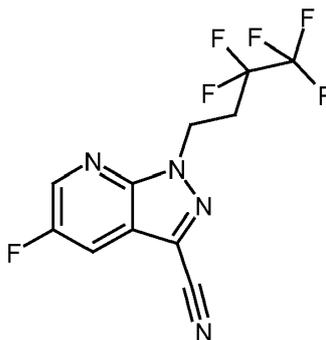
CL-EM (Método 2): $R_t = 1,30$ min

EM (ESIpos): $m/z = 410$ (M+H)⁺

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

Ejemplo 14A

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



25 Una suspensión de 4,34 g (10,609 mmoles) del Ejemplo 13A y 1,045 g (11,670 mmoles) de cianuro de cobre (I) se dispusieron en DMSO (30 ml) y se agitó durante 2 h a 150°C. Después de enfriar se filtró la preparación a través de Celite, se lavó posteriormente con éster etílico de ácido acético y THF y a continuación se extrajo cuatro veces con una solución de solución acuosa saturada de cloruro de amonio y agua amoniacal conc. (3:1 v/v). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con solución acuosa sat. de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío.

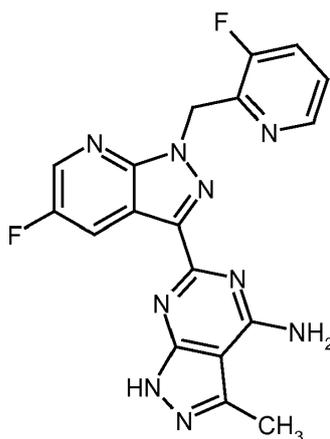
Rendimiento: 3,19 g (97 % del teórico)

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

Ejemplos de realización:

Ejemplo 1

35 6-{5-Fluoro-1-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-il}-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina



De acuerdo con las instrucciones de trabajo generales 1 se hicieron reaccionar 100 mg (0,369 mmoles) del Ejemplo 2A con 5-amino-3-metil-1H-pirazol-4-carbonitrilo.

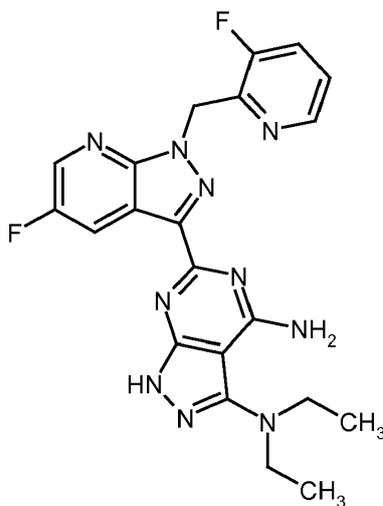
Rendimiento: 14 mg (10 % d. t.)

5 CL-EM (Método 1): $R_t = 0,71$ min; EM (Elpos): $m/z = 394$ $[M+H]^+$.

1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = grupo metilo, 3H probablemente debajo de la señal de DMSO, 5,96 (s, 2H), 7,42-7,46(m, 1H), 7,76 (t, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,67 (s a, 1H), 8,90 (dd, 1H), 12,97 (s a, 1H).

Ejemplo 2

10 N^3, N^3 -Dietyl-6-{5-fluoro-1-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-il}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3,4-diamina



De acuerdo con las instrucciones de trabajo generales 1 se hicieron reaccionar 100 mg (0,369 mmoles) del Ejemplo 2A con 5-amino-3-(diethylamino)-1H-pirazol-4-carbonitrilo.

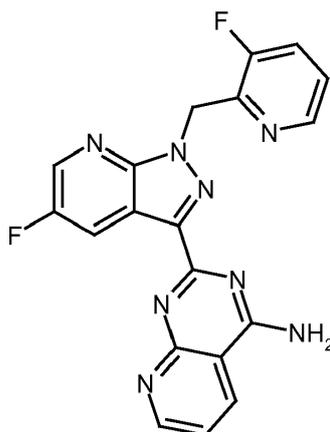
Rendimiento: 37 mg (22 % d. t.)

15 CL-EM (Método 1): $R_t = 0,93$ min; EM (Elpos): $m/z = 451$ $[M+H]^+$.

1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,04 (t, 6H), 3,22 (c, 4H), 5,96 (s, 2H), 7,42-7,46(m, 1H), 7,75-7,80 (m, 1H), 8,27-8,29 (m, 1H), 8,66 (dd, 1H), 8,90 (dd, 1H), 12,55 (s a, 1H).

Ejemplo 3

2-{5-Fluoro-1-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-il}pirido[2,3-d]pirimidin-4-amina



De acuerdo con las instrucciones de trabajo generales 1 se hicieron reaccionar 100 mg (0,369 mmoles) del Ejemplo 2A con 2-amino-piridincarbonitrilo.

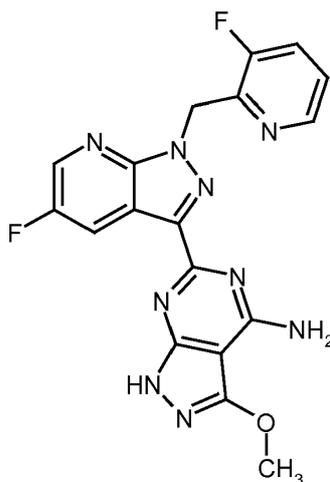
Rendimiento: 19 mg (13 % d. t.)

5 CL-EM (Método 1): $R_t = 0,71$ min; EM (Elpos): $m/z = 391$ $[M+H]^+$.

1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 6,01 (s, 2H), 7,43-7,47 (m, 1H), 7,52 (dd, 1H), (7,76-7,81 (m, 1H), 8,28-8,30 (m, 1H), 8,33 (s a, 2H), 8,67-8,70 (m, 2H), 8,90 (dd, 1H), 9,01 (dd, 1H).

Ejemplo 4

6-{5-Fluoro-1-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-il}-3-metoxi-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina



10

De acuerdo con las instrucciones de trabajo generales 1 se hicieron reaccionar 100 mg (0,369 mmoles) del Ejemplo 2A con 5-amino-3-metoxi-1H-pirazol-4-carbonitrilo.

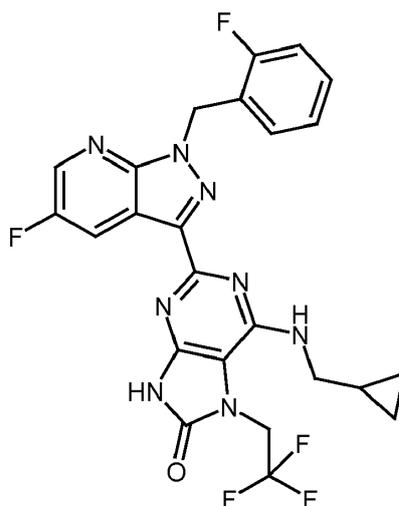
Rendimiento: 18 mg (12 % d. t.)

CL-EM (Método 1): $R_t = 0,79$ min; EM (Elpos): $m/z = 410$ $[M+H]^+$.

15 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 3,98 (s, 3H), 5,96 (s, 2H), 7,42-7,46 (m, 1H), 7,75-7,80 (m, 1H), 8,27-8,29 (m, 1H), 8,66 (dd, 1H), 8,88 (dd, 1H), 12,41 (s a, 1H).

Ejemplo 5

6-[(Ciclopropilmetil)amino]-2-[5-fluoro-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-il]-7-(2,2,2-trifluoroetil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



En un recipiente para microondas con agitador magnético se disolvieron 90 mg, (0,182 mmoles) del Ejemplo 6A en 2 ml de NMP y se mezcló con aminometilciclopropano (0,5 ml) y a continuación se calentó durante 3 h a 150°C bajo irradiación de microondas. La mezcla de reacción se purificó por medio de HPLC preparativa (eluyente: acetronitrilo/agua con ácido fórmico al 0,05%, gradiente).

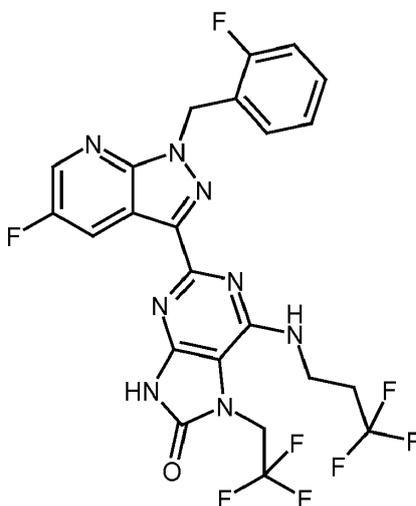
Rendimiento: 18 mg (18 % d. t.)

CL-EM (Método 1): $R_t = 1,26$ min; EM (Elpos): $m/z = 531$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 0,32-0,35 (m, 2H), 0,43-0,48 (m, 2H), 1,23-1,28 (m, 1H), 3,51 (dd, 2H), 4,96 (c, 2H), 5,82 (s, 2H), 6,91 (t, 1H), 7,13-7,17 (m, 1H), 7,20-7,27 (m, 2H), 7,35-7,40 (m, 1H), 8,57 (dd, 1H), 8,72 (dd, 1H), 11,99 (s, 1H).

Ejemplo 6

2-[5-Fluoro-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-il]-7-(2,2,2-trifluoroetil)-6-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



En un recipiente para microondas con agitador magnético se disolvieron 90 mg (0,182 mmoles) del Ejemplo 6A en 2 ml de NMP y se mezcló con 122 mg (0,817 mmoles) de clorhidrato de 3,3,3-trifluoropropil-1-amina y con 0,164 ml (0,944 mmoles) de N,N-diisopropiletilamina y a continuación se calentó durante 3 h a 150°C bajo irradiación de microondas. La mezcla de reacción se purificó por medio de HPLC preparativa (eluyente: acetronitrilo/agua con ácido fórmico al 0,05%, gradiente). Se aislaron 54 mg, que contenían aún material de partida. A continuación se disolvieron 44 mg de esta mezcla en un recipiente para microondas con agitador magnético en 1 ml de NMP y se mezcló con 60 mg (0,405 mmoles) de clorhidrato de 3,3,3-trifluoropropil-1-amina y con 81 μl (0,468 mmoles) de N,N-diisopropiletilamina y a continuación se calentó durante 6 h a 150°C bajo irradiación de microondas. La mezcla de reacción se purificó por medio de HPLC preparativa (eluyente: acetronitrilo/agua con ácido fórmico al 0,05%, gradiente).

Rendimiento: 34 mg (33 % d. t.)

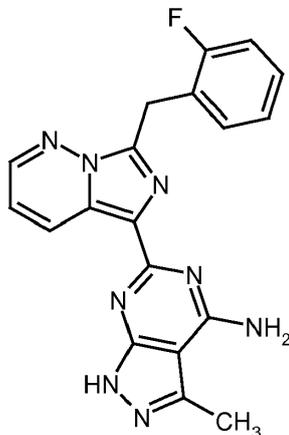
CL-EM (Método 1): $R_t = 1,22$ min; EM (Elpos): $m/z = 573$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 2,65-2,72 (m, 2H), 3,85-3,90 (c, 2H), 4,90-4,97 (c, 2H), 5,82 (s, 2H), 6,97 (t,

1H), 7,16 (t, 1H), 7,20-7,29 (m, 2H), 7,34-7,40 (m, 1H), 8,46 (dd, 1H), 8,72 (dd, 1H), 12,09 (s, 1H).

Ejemplo 7

6-[7-(2-Fluorobencil)imidazo[1,5-b]piridazin-5-il]-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina



5 De acuerdo con las instrucciones de trabajo generales 1 se hicieron reaccionar 100 mg (0,369 mmoles) del Ejemplo 12A con 5-amino-3-metil-1H-pirazol-4-carbonitrilo a 200°C.

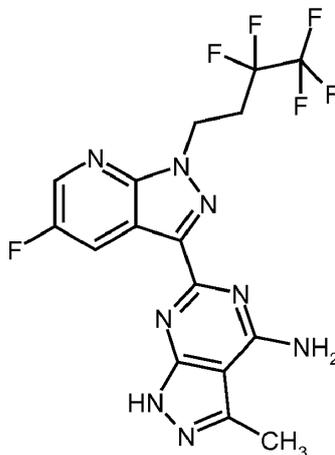
Rendimiento: 19 mg (13 % d. t.)

CL-EM (Método 1): $R_t = 0,77$ min; EM (Elpos): $m/z = 375$ [M+H]⁺.

10 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = grupo metilo, 3H probablemente bajo la señal de DMSO, 4,50 (s, 2H), 6,95 (dd, 1H), 7,12-7,23 (m, 2H), 7,29-7,34 (m, 2H), 8,41 (dd, 1H), 9,11 (dd, 1H), 12,80 (s a, 1H).

Ejemplo 8

6-[5-Fluoro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-il]-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina



15 De acuerdo con las instrucciones de trabajo generales 2 se hicieron reaccionar 200 mg (0,65 mmoles) del Ejemplo 14A, 5-fluoro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-carbonitrilo, con 5-amino-3-metil-1H-pirazol-4-carbonitrilo.

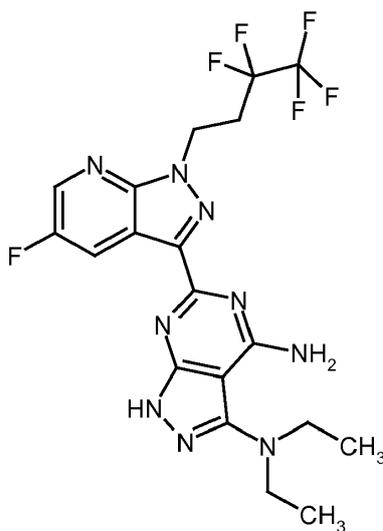
Rendimiento: 6,6 mg (2 % d. t.)

CL-EM (Método 1): $R_t = 0,92$ min; EM (Elpos): $m/z = 431$ [M+H]⁺.

20 ¹H-RMN (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 2,57 (s, 3H), 2,90 - 3,12 (m, 2H), 4,88 (t, 2H), 7,50 (s a, 2H), 8,68 - 8,74 (m, 1H), 8,94 (dd, 1H), 13,03 (s a, 1H).

Ejemplo 9

N3,N3-Dietil-6-[5-fluoro-1-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-il]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3,4-diamina

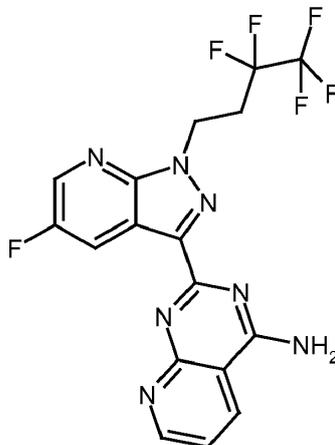


De acuerdo con las instrucciones de trabajo generales 2 se hicieron reaccionar 100 mg (0,32 mmoles) del Ejemplo 14A, 5-fluoro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-carbonitrilo, con 5-amino-3-(diel-amino)-1H-pirazol-4-carbonitrilo. Después se calentó durante 2 h más a 200°C y por último durante 10 h a 160°C bajo irradiación de microondas.

5 Rendimiento: 5,2 mg (3 % d. t.)
 CL-EM (Método 1): $R_t = 1,09$ min; EM (Elpos): $m/z = 488 [M+H]^+$.
 $^1\text{H-RMN}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,05 (t, 6H), 2,86 - 3,13 (m, 3H), 3,22 (c, 4H), 4,88 (t, 2H), 7,22 (s a, 2H), 8,70 (dd, 1H), 8,95 (dd, 1H), 12,61 (s, 1H).

10 Ejemplo 10

2-[5-Fluoro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-il]pirido[2,3-d]pirimidin-4-amina



De acuerdo con las instrucciones de trabajo generales 2 se hicieron reaccionar 200 mg (0,65 mmoles) del Ejemplo 14A, 5-fluoro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-carbonitrilo, con 2-amino-piridincarbonitrilo. A continuación se calentó durante 3 h más a 180°C bajo irradiación de microondas. Por último se añadieron 80 mg adicionales (0,67 mmoles) de 2-amino-piridincarbonitrilo y 73 mg (0,65 mmoles) de terc-butolato de potasio y se calentó durante 3 h a 180°C bajo irradiación de microondas.

15 Rendimiento: 6,6 mg (2 % d. t.)
 CL-EM (Método 1): $R_t = 0,89$ min; EM (Elpos): $m/z = 428 [M+H]^+$.
 $^1\text{H-RMN}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 2,94 - 3,12 (m, 2H), 4,93 (t, 2H), 7,50 - 7,59 (m, 1H), 8,37 (s a., 1H), 8,70 (d, 1H), 8,75 (s a., 1H), 8,91 (dd, 1H), 9,04 (s a., 1H).

B. Evaluación de la eficacia farmacológica

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

B-1. Efecto relajante vascular *in vitro*

25 Se anestesian y se desangran conejos mediante un golpe en la nuca. Se extrae la aorta, se libera del tejido

5 adherido, se corta en anillos de 1,5 mm de grosor y se llevan individualmente, con una pretensión, a baños para órganos de 5 ml con solución de Krebs-Henseleit gasificada con carbógeno, calentada a 37 °C, de la siguiente composición (en cada caso mM): cloruro de sodio: 119; cloruro de potasio: 4,8; dihidrato de cloruro de calcio: 1; heptahidrato de sulfato de magnesio: 1,4; dihidrogenofosfato de potasio: 1,2; hidrogenocarbonato de sodio: 25; glucosa: 10. La concentración se detecta con células UC2, se amplifica y se digitaliza a través de conversores A/D (DAS-1802 HC, Keithley Instruments München) así como se registra en paralelo en registradores de curvas. Para la generación de una contracción se añade fenilefrina al baño de manera acumulativa en concentración creciente. Después de varios ciclos de control, se añade la sustancia que va a examinarse en cada pase adicional en una dosificación respectivamente creciente y se compara el nivel de concentración con el nivel de la concentración alcanzada en el último pase previo. A partir de ahí se calcula la concentración que es necesaria para reducir el nivel del valor de control en un 50 % (valor CI₅₀). El volumen de aplicación estándar asciende a 5 µl, el porcentaje de DMSO en la solución de baño corresponde al 0,1 %.

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

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

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

Tabla 2:

Ejemplo	MEC [µM]
1	0,3
2	0,1
3	10
4	0,3
5	0,3
7	0,01
8	0,1
9	0,03
10	0,3

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

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

El sistema se compone de 3 componentes principales:

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

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

30 Material animal

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

35 Los animales de ensayo se mantienen después del implante del emisor individualmente en jaulas de Makrolon de

tipo 3. Tienen libre acceso a pienso estándar y agua.

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

Implante del emisor

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

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

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

15 Sustancias y soluciones

Cuando no se describe otra cosa, las sustancias que van a examinarse se administran por vía oral en cada caso a un grupo de animales (n = 6) por sonda nasogástrica. De manera correspondiente a un volumen de administración de 5 ml/kg de peso corporal se disuelven las sustancias de prueba en mezclas de disolventes adecuadas o en tilosa al 0,5 %.

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

Desarrollo del ensayo

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

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

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

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

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

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

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

Evaluación

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

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

Bibliografía

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

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

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

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

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

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

B-5. Estudio del metabolismo

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

Los compuestos de acuerdo con la invención se incubaron con una concentración de aproximadamente 0,1-10 μ M. Para ello se prepararon soluciones madre de los compuestos de acuerdo con la invención con una concentración de 0,01-1 mM en acetonitrilo, y entonces se pipetearon con una dilución 1:100 en la preparación de incubación. Los microsomas hepáticos y las enzimas recombinantes se incubaron en tampón fosfato de potasio 50 mM pH 7,4 con y sin sistema de generación de NADPH, que está compuesto de NADP⁺ 1 mM, glucosa-6-fosfato 10 mM y 1 unidad de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, a 37 °C. Tras un tiempo de incubación de 0 - 4 h se detuvieron las preparaciones de incubación con acetonitrilo (concentración final de aproximadamente el 30 %) y se separó por centrifugación la proteína a aproximadamente 15000 x g. Las muestras así detenidas o bien se analizaron directamente o se almacenaron a -20 °C hasta el análisis.

El análisis tiene lugar por medio de cromatografía de líquidos de alta resolución con detección mediante espectrometría de ultravioleta y de masas (HPLC-UV-EM/EM). Para ello se cromatografiaban los sobrenadantes de las

5 muestras de incubación con columnas de fase inversa C18 adecuadas y mezclas de eluyentes variables de acetonitrilo y solución acuosa 10 mM de formiato de amonio o ácido fórmico al 0,05 %. Los cromatogramas de UV junto con datos de espectrometría de masas sirven para la identificación, el esclarecimiento de la estructura y la estimación cuantitativa de los metabolitos y la reducción metabólica cuantitativa del compuesto de acuerdo con la invención en las preparaciones de incubación.

C. Ejemplos de realización para composiciones farmacéuticas

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

Comprimido:

10 Composición:

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

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

15 Preparación:

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

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

Composición:

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

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

Preparación:

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

30 **Solución que puede administrarse por vía oral:**

Composición:

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

Preparación:

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

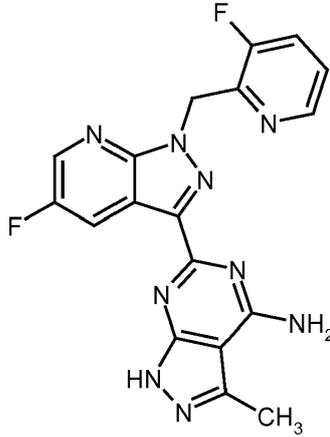
Solución i.v.:

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

REIVINDICACIONES

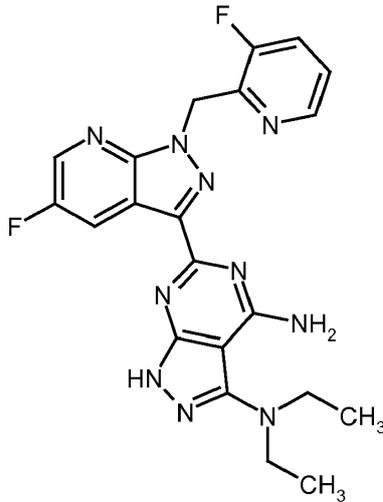
1. Compuestos de las siguientes fórmulas

6-{5-fluoro-1-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il}-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina

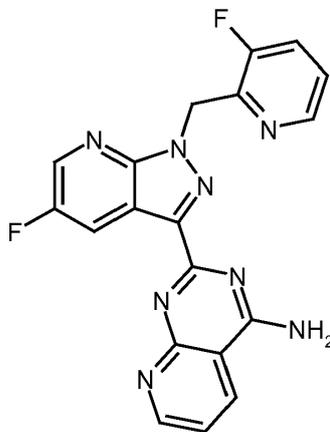


5

N³,N³-dietil-6-{5-fluoro-1-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3,4-diamina

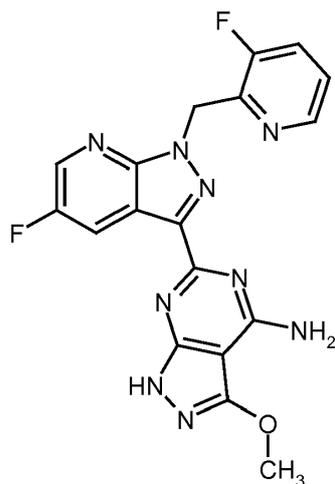


2-{5-fluoro-1-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il}pirido[2,3-d]pirimidin-4-amina

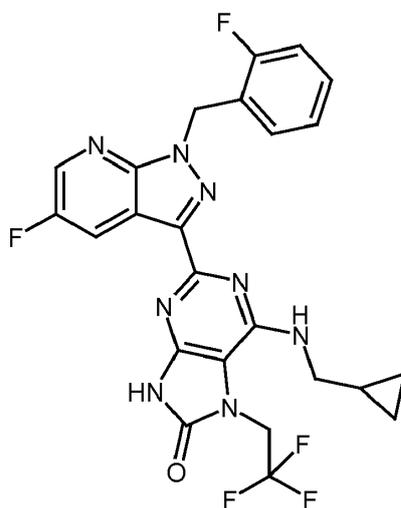


10

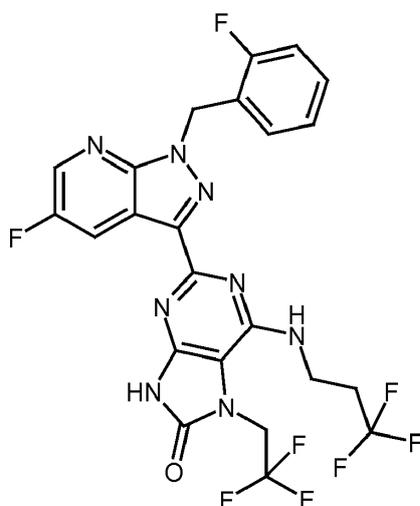
6-{5-fluoro-1-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-il}-3-metoxi-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina



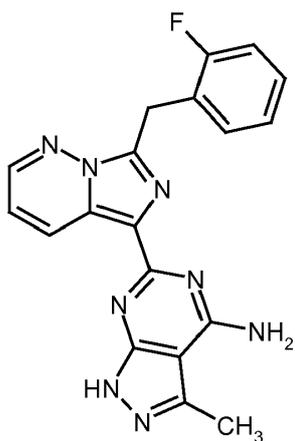
6-[(ciclopropilmetil)amino]-2-[5-fluoro-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-7-(2,2,2-trifluoroetil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



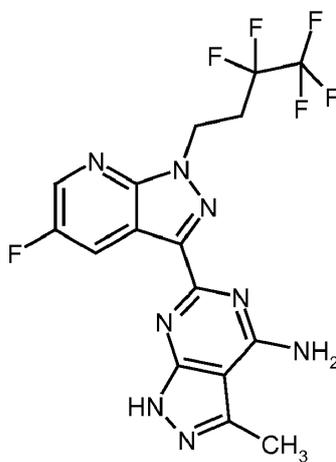
5 2-[5-fluoro-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-il]-7-(2,2,2-trifluoroetil)-6-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



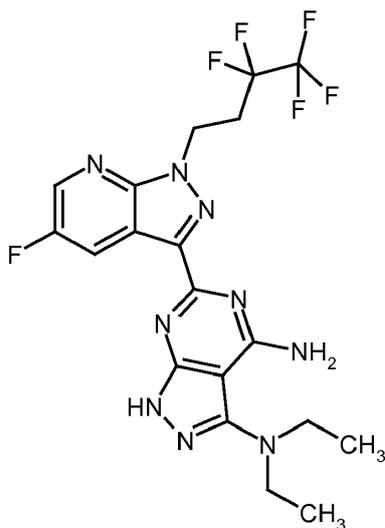
6-[7-(2-fluorobencil)imidazo[1,5-b]piridazin-5-il]-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina



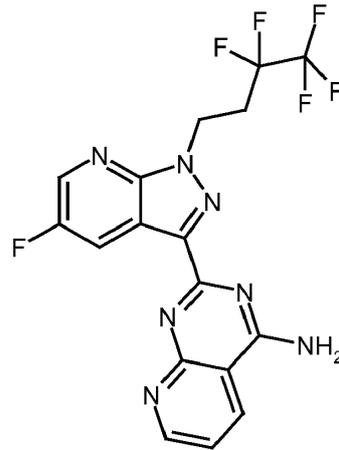
6-[5-fluoro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina



5 N3,N3-dietil-6-[5-fluoro-1-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3,4-diamina



2-[5-fluoro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pirido[2,3-d]pirimidin-4-amina



2. Compuesto de fórmulas tal como se definen en la reivindicación 1, para su uso en el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades.
3. Compuesto de fórmulas tal como se definen en la reivindicación 1, para su uso en un procedimiento para el tratamiento y/o la profilaxis de insuficiencia cardiaca, angina de pecho, hipertonia, hipertonia pulmonar, isquemias, enfermedades vasculares, insuficiencia renal, enfermedades tromboembolicas, enfermedades fibróticas y arteriosclerosis.
- 5 4. Fármaco que contiene un compuesto de fórmulas tal como se definen en la reivindicación 1, en combinación con un excipiente inerte, no tóxico, farmacéuticamente adecuado.
- 10 5. Fármaco que contiene un compuesto de fórmulas tal como se definen en la reivindicación 1, en combinación con un principio activo adicional seleccionado del grupo que consiste en nitratos orgánicos, donadores de NO, inhibidores de cGMP-PDE, agentes de acción antitrombótica, agentes de disminución de la tensión arterial así como agentes modificadores del metabolismo lipídico.
- 15 6. Fármaco de acuerdo con las reivindicaciones 4 o 5 para su uso en el tratamiento y/o la profilaxis de insuficiencia cardiaca, angina de pecho, hipertonia, hipertonia pulmonar, isquemias, enfermedades vasculares, insuficiencia renal, enfermedades tromboembolicas, enfermedades fibróticas y arteriosclerosis.