

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 654 297**

51 Int. Cl.:

**C07D 487/04** (2006.01)

**C07D 519/00** (2006.01)

**A61K 31/519** (2006.01)

**A61K 31/53** (2006.01)

**A61P 9/10** (2006.01)

**A61P 9/12** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.01.2013 PCT/EP2013/050180**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.07.2013 WO13104598**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.01.2013 E 13700985 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.09.2017 EP 2802587**

54 Título: **Imidazoles y pirazoles fusionados sustituidos y sus usos**

30 Prioridad:

**11.01.2012 DE 102012200352**

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

**13.02.2018**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**FOLLMANN, MARKUS;  
STASCH, JOHANNES-PETER;  
REDLICH, GORDEN;  
GRIEBENOW, NILS;  
LANG, DIETER;  
WUNDER, FRANK;  
PAULSEN, HOLGER;  
HÜBSCH, WALTER;  
TERSTEEGEN, ADRIAN y  
VAKALOPOULOS, ALEXANDROS**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 654 297 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

Imidazoles y pirazoles fusionados sustituidos y sus usos

La presente solicitud se refiere a novedosos imidazoles y pirazoles fusionados sustituidos, a los procedimientos para su preparación, a estos para el uso solos o en combinaciones, para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades y al uso de los mismos para la producción de medicamentos para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, especialmente para el tratamiento y/o la profilaxis de trastornos cardiovasculares.

Uno de los sistemas de transmisión celular más importante en las células mamíferas es el guanosina monofosfato cíclico (GMPc). Junto con el monóxido de nitrógeno (NO), el cual es liberado desde el endotelio y transmite señales hormonales y mecánicas, forma el sistema NO/GMPc. Las guanilato ciclasas catalizan la biosíntesis del GMPc del guanosina trifosfato (GTP). Los representantes de esta familia conocidos hasta la fecha se pueden dividir en dos grupos ya sea de acuerdo con las características estructurales o de acuerdo con el tipo de ligandos: las guanilato ciclasas en partículas las cuales pueden ser estimuladas por péptidos natriuréticos, y las guanilato ciclasas solubles las cuales pueden ser estimuladas por NO. Las guanilato ciclasas solubles consisten en dos subunidades y contienen muy probablemente un hemo por heterodímero, la cual es parte del sitio regulador. Esto es de importancia central para el mecanismo de activación. El NO es capaz de unirse al átomo de hierro del hemo y de este modo aumentar considerablemente la actividad de la enzima. Las preparaciones libres de hemo no pueden, por el contrario, ser estimuladas por NO. El monóxido de carbono (CO) además puede unirse al átomo de hierro central del hemo, pero la estimulación por CO es mucho menor que la del NO.

A través de la formación del GMPc y la regulación resultante de las fosfodiesterasas, los canales iónicos y las proteína quinazas, la guanilato ciclasa cumple una función crucial en diferentes procedimientos fisiológicos, más en particular en la relajación y proliferación de las células del músculo liso, en la agregación plaquetaria y la adherencia de plaquetas, y en la transmisión de la señal neuronal, y además en el evento de los trastornos basados en la ruptura de los procedimientos antes mencionados. En condiciones patofisiológicas, el sistema de NO/GMPc puede ser suprimido, lo cual puede conducir, por ejemplo, a hipertensión, activación plaquetaria, aumento de la proliferación celular, disfunción endotelial, aterosclerosis, angina de pecho, insuficiencia cardíaca, infarto del miocardio, trombosis, accidente cerebrovascular y disfunción sexual.

Debido a la alta eficiencia esperada y al bajo nivel de efectos colaterales, un enfoque prometedor es un posible tratamiento independiente de NO para estos trastornos focalizando la influencia de la trayectoria de señal del GMPc en los organismos.

Hasta la fecha se ha logrado la estimulación terapéutica de la guanilato ciclasa soluble usando exclusivamente compuestos tales como nitratos orgánicos, cuyo efecto se basa en NO. Esto se forma por la bioconversión y activa la guanilato ciclasa soluble mediante el ataque en el átomo de hierro central del hemo. Además de los efectos colaterales, el desarrollo de tolerancia es una de las desventajas cruciales de este modo de tratamiento.

Hace algunos años se describieron algunas sustancias que estimulan la guanilato ciclasa soluble directamente, es decir sin liberación previa de NO, 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]. Los estimuladores más recientes de la guanilato ciclasa soluble incluyen BAY 41-2272, BAY 41-8543 y riociguat (BAY 63-2521) (véase, por ejemplo, Stasch J.-P. et al., *Nat. Rev. Drug Disc.* 2006; 5: 755-768; Stasch J.-P. et al., *ChemMedChem* 2009; 4: 853-865. Stasch J.-P. et al., *Circulation* 2011; 123: 2263-2273). De interés algunos de estos estimuladores de GCs, por ejemplo YC-1 o BAY 41-2272, también exhiben acción inhibitoria de PDE5 además de dirigir la estimulación de la guanilato ciclasa. A fin de maximizar la trayectoria del GMPc, desde el punto de vista farmacológico es deseable estimular la síntesis del GMPc y simultáneamente inhibir la degradación a través del PDE-5. Este principio dual es particularmente ventajoso en términos farmacológicos (véase, por ejemplo, Oudout et al., *Eur. Urol.* 2011, 60, 1020-1026.).

El principio dual se cumple en el contexto de la presente invención cuando los compuestos de la invención exhiben un efecto sobre las líneas celulares indicadoras de la guanilato ciclasa recombinante de acuerdo con el estudio en B-2 como la concentración efectiva mínima (MEC) de  $\leq 3 \mu\text{M}$  y exhiben inhibición de la fosfodiesterasa humana 5 (PDE5) de acuerdo con el estudio en B-6 como  $\text{IC}_{50} < 100 \text{ nM}$ .

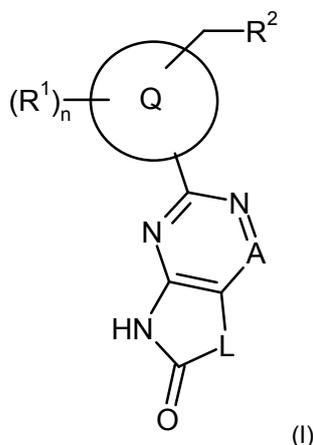
Fosfodiesterasa-5 (PDE5) es el nombre de una de las enzimas que escinden la unión del éster fosfórico en el GMPc, formando el 5'-guanosina monofosfato (5'-GMP). En los humanos, la fosfodiesterasa-5 se produce predominantemente en la musculatura lisa del cuerpo cavernoso del pene y las arterias pulmonares. El bloqueo de la degradación del GMPc por la inhibición de la PDE5 (con, por ejemplo, sildenafil, vardenafil o tadalafil) conduce al incremento de las señales de las trayectorias de señalización de relajación y específicamente al aumento de la irrigación sanguínea en el cuerpo cavernoso del pene y a la disminución de la presión en los vasos sanguíneos pulmonares. Estos se usan para el tratamiento de la disfunción eréctil y de la hipertensión arterial pulmonar. Como la PDE5, hay además fosfodiesterasas que escinden el GMPc exclusivamente (Stasch J.-P. et al. *Circulation* 2011).

Como estimuladores de la guanilato ciclasa soluble, los documentos WO 00/06568 y WO 00/06569 divulgan los derivados de pirazol fusionados, y el documento WO 03/095451 divulga las 3-pirimidinilpirazolopiridinas sustituidas con carbamato. Las 3-pirimidinilpirazolopiridinas con sustituyentes fenilamina se describen en E. M. Becker et al.,

5 *BMC Pharmacology* 1 (13), 2001. El documento WO 2004/009590 describe las pirazolopiridinas con 4-aminopirimidinas sustituidas para el tratamiento de trastornos del SNC. Los documentos WO 2010/065275 y WO 2011/149921 divulgan las pirrolo- y dihidropiridopirimidinas como activadores de los GCs. Como estimuladores de los GCs, el documento WO 2012/004259 describe las aminopirimidinas fusionadas, y los documentos WO 2012/004258, WO 2012/143510 y WO 2012/152629 describen las pirimidinas y triazinas fusionadas. El documento WO 2012/28647 divulga las pirazolopiridinas con varios azaheterociclos para el tratamiento de los trastornos cardiovasculares.

10 Fue un objetivo de la presente invención proporcionar novedosas sustancias que actúan como estimuladores de la guanilato ciclasa soluble y como estimuladores de la guanilato ciclasa soluble y los inhibidores de la fosfodiesterasa-5 (principio dual) y tienen un perfil terapéutico idéntico o mejorado en comparación con los compuestos conocidos de la técnica anterior, por ejemplo con respecto a sus propiedades *in vivo*, por ejemplo, sus características farmacocinéticas y farmacodinámicas y/o su perfil metabólico, y/o su relación dosis-actividad.

La presente invención proporciona compuestos de la fórmula general (I)



15 en la cual

A es nitrógeno o CR<sup>3</sup>  
en la que

20 R<sup>3</sup> es hidrógeno, deuterio, flúor, cloro, yodo, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>) ciclopropilo, ciclobutilo, fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros, en la cual alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>), fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros puede estar cada uno de ellos sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que comprende flúor, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), difluorometoxi, trifluorometoxi, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcocarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), ciclopropilo y ciclobutilo,

L es un grupo #-CR<sup>4A</sup>R<sup>4B</sup>-(CR<sup>5A</sup>R<sup>5B</sup>)<sub>m</sub>-##

25 en el que

#<sup>1</sup> es el sitio de unión al grupo carbonilo,

#<sup>2</sup> es el sitio de unión al anillo pirimidina o triazina,

m es un número 0, 1 o 2,

R<sup>4A</sup> es hidrógeno, flúor, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxilo o amino,

30 en la cual alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de flúor, trifluorometilo, hidroxilo, hidroxycarbonilo, alcocarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y amino,

R<sup>4B</sup> es hidrógeno, flúor, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), ciano, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), difluorometoxi, trifluorometoxi o un grupo de la fórmula -M-R<sup>6</sup>,

35 en la cual alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de flúor, ciano, trifluorometilo, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), difluorometoxi y trifluorometoxi,

y en la cual

M es un enlace o alcanodiilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

R<sup>6</sup> es -(C=O)<sub>r</sub>-OR<sup>7</sup>, -(C=O)<sub>r</sub>-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -C(=S)-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NR<sup>7</sup>-(C=O)-R<sup>10</sup>, -NR<sup>7</sup>-(C=O)-OR<sup>10</sup>, -NR<sup>7</sup>-(C=O)-NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, -NR<sup>7</sup>-SO<sub>2</sub>-NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, -NR<sup>7</sup>-SO<sub>2</sub>-R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>s</sub>-R<sup>10</sup>, -SO<sub>2</sub>-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, heterociclilo de 4 a 7 miembros, fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros,

en la cual

r es el número 0 o 1,

s es el número 0, 1 o 2,

45 R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> son cada uno de ellos independientemente alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), heterociclilo de 4 a 7 miembros, fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros,

o

R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> junto con el o los átomos a los cuales están unidos forman un heterociclo de 4 a 7 miembros,

- en la cual el heterociclo de 4 a 7 miembros puede a su vez estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de ciano, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxilo, oxo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), trifluorometoxi, alcoxicarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), amino, mono-alquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilamino,
- 5 R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> junto con el o los átomos a los cuales están unidos forman un heterociclo de 4 a 7 miembros, en la cual el heterociclo de 4 a 7 miembros puede a su vez estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de ciano, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxilo, oxo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), trifluorometoxi, alcoxicarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), amino, mono-alquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y di-alquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),
- 10 R<sup>10</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>),
- o
- 15 R<sup>7</sup> y R<sup>10</sup> junto con el o los átomos a los cuales están unidos forman un heterociclo de 4 a 7 miembros, en la cual el heterociclo de 4 a 7 miembros puede a su vez estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de ciano, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxilo, oxo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), trifluorometoxi, alcoxicarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), amino, mono-alquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y di-alquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),
- 20 y en la cual heterociclilo de 4 a 7 miembros, fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros puede cada uno de ellos a su vez estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de halógeno, ciano, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), hidroxilo, oxo, tioxo y alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),
- 25 y en la cual los grupos antes mencionados de alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) y heterociclilo de 4 a 7 miembros, a menos que se especifique lo contrario, puede cada uno de ellos estar independientemente además sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de flúor, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), hidroxilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) hidroxicarbonilo, alcoxicarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), amino, fenilo, heterociclilo de 4 a 7 miembros y heteroarilo de 5 o 6 miembros,
- o
- 30 R<sup>4A</sup> y R<sup>4B</sup> junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un grupo alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-, un grupo oxo, un carbociclo de 3 a 6 miembros o un heterociclo de 4 a 7 miembros, en la cual el carbociclo de 3 a 6 miembros y el heterociclo de 4 a 7 miembros puede cada uno de ellos estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de flúor, y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),
- R<sup>5A</sup> es hidrógeno, flúor, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o hidroxilo,
- R<sup>5B</sup> es hidrógeno, flúor, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o trifluorometilo,
- el anillo Q es heteroarilo de 8 a 9 miembros,
- 35 R<sup>1</sup> es halógeno, ciano, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) hidroxilo, oxo o alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),
- n es un número 0, 1 o 2,
- R<sup>2</sup> es trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros, en la que alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) está sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo de difluorometilo y trifluorometilo,
- 40 en la que alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes flúor, en la que cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de flúor, metilo y metoxi, en la que fenilo está sustituido con 1 a 3 sustituyentes flúor, en la que fenilo puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo
- 45 de metilo y metoxi,
- y en la que el heteroarilo de 5 y 6 miembros puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de flúor y metilo,
- y los N-óxidos, las sales, los solvatos, las sales de N-óxidos y los solvatos de los N-óxidos o sales de los mismos.
- 50 Los compuestos de la invención son los compuestos de la fórmula (I), tal como se define en las reivindicaciones, y los N-óxidos, sales, solvatos y solvatos de los N-óxidos y sales de los mismos, los compuestos, comprendidos en la fórmula (I), de las fórmulas que se especifican de aquí en adelante y los N-óxidos, sales, solvatos y solvatos de los N-óxidos y sales de los mismos, y los compuestos comprendidos en la fórmula (I) y que se especifican de aquí en adelante como ejemplos de trabajo y los N-óxidos, sales, solvatos y solvatos de los N-óxidos y sales de los mismos,
- 55 en la medida que los compuestos comprendidos en la fórmula (I) y que se especifican de aquí en adelante ya no sean N-óxidos, sales, solvatos y solvatos de los N-óxidos de los mismos.
- Las sales preferidas en el contexto de la presente invención son sales fisiológicamente compatibles de los compuestos de la invención. Además están comprendidas las sales las cuales no son en sí mismas adecuadas para las aplicaciones farmacéuticas pero se pueden usar, por ejemplo, para el aislamiento o la purificación de los
- 60 compuestos de la invención.

Las sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de la invención incluyen sales de adición de ácido de ácidos minerales, ácidos carboxílicos y ácidos sulfónicos, por ejemplo sales de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido tolueno sulfónico, ácido benceno sulfónico, ácido naftalenodisulfónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido málico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico y ácido benzoico.

Las sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de la invención además incluyen sales de bases convencionales, a modo de ejemplo y con referencia a las sales de metal alcalino (por ej., sales de sodio y potasio), sales de metal alcalinotérreo (sales de calcio y magnesio) y sales de amonio derivadas de amoníaco y aminas orgánicas que tienen 1 a 16 átomos de carbono, a modo de ejemplo y con preferencia monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, dicitclohexilamina, dimetilaminoetanol, procaína, dibencilamina, N-metil morfolina, arginina, lisina, etilendiamina y N-metilpiperidina.

En el contexto de la invención, solvatos se refiere a esas formas de los compuestos de la invención las cuales, en estado sólido o líquido, forman un complejo por coordinación con moléculas solventes. Los hidratos son una forma específica de los solvatos en los cuales la coordinación es con agua. Los solvatos preferidos en el contexto de la presente invención son los hidratos.

Dependiendo de su estructura, los compuestos de la invención pueden existir en diferentes formas estereoisoméricas, es decir, en la forma de isómeros configuracionales o si fuera apropiado además como isómeros conformacionales (enantiómeros y/o diastereómeros, incluyendo aquéllos en el caso de atropisómeros). La presente invención, por lo tanto, abarca los enantiómeros y diastereómeros, y sus respectivas mezclas. Los constituyentes estereoisoméricamente homogéneos se pueden aislar de estas mezclas de enantiómeros y/o diastereómeros de manera conocida; los procedimientos de cromatografía se usan preferentemente para esto, en particular la cromatografía HPLC sobre una fase aquiral o quiral.

Si los compuestos de la invención pueden ocurrir en formas tautoméricas, la presente invención abarca todas las formas tautoméricas.

La presente invención además abarca todas las variantes isotópicas adecuadas de los compuestos de la invención. Una variante isotópica de un compuesto de la invención se entiende aquí que significa un compuesto en el cual al menos un átomo dentro del compuesto de la invención ha sido intercambiado por otro átomo del mismo número atómico, pero con una masa atómica diferente que la masa atómica la cual usualmente o predominantemente se produce en la naturaleza. Ejemplos de isotopos que pueden ser incorporados a un compuesto de la invención son aquéllos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro, bromo y yodo, tales como  $^2\text{H}$  (deuterio),  $^3\text{H}$  (tritio),  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{33}\text{P}$ ,  $^{33}\text{S}$ ,  $^{34}\text{S}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{36}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ ,  $^{82}\text{Br}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{129}\text{I}$  y  $^{131}\text{I}$ . Las variantes isotópicas de un compuesto de la invención, especialmente aquéllos en los cuales se han incorporado uno o más isotopos radioactivos, pueden ser beneficiosos, por ejemplo, para el análisis del mecanismo de acción o de la distribución del ingrediente activo en el cuerpo, debido a la preparación y detección relativamente fácil, especialmente los compuestos etiquetados con isotopos  $^3\text{H}$  o  $^{14}\text{C}$  son adecuados para este fin. Más aún, la incorporación de isotopos, por ejemplo de deuterio, puede conducir a ventajas terapéuticas particulares como consecuencia de mayor estabilidad metabólica del compuesto, por ejemplo una extensión de la vida media en el cuerpo o una reducción en la dosis activa requerida, estas modificaciones de los compuestos de la invención pueden, por lo tanto, en algunos casos, constituir además una realización preferida de la presente invención. Las variantes isotópicas de los compuestos de la invención se pueden preparar mediante los procedimientos conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo mediante los procedimientos que se describen a continuación y los procedimientos descritos en los ejemplos de trabajo, al usar las correspondientes modificaciones isotópicas de los respectivos reactivos y/o compuestos de partida.

Además, se divulgan los profármacos de los compuestos de la invención. El término "profármacos" denota aquí compuestos que pueden en sí mismos ser biológicamente activos o inactivos, pero se convierten (por ejemplo de forma metabólica o hidrolítica) a compuestos de la invención durante su tiempo de residencia en el cuerpo.

En el contexto de la presente invención, los sustituyentes, a menos que se especifique lo contrario, se definen cada uno de ellos de la siguiente forma:

Alquilo en el contexto de la invención es un radical alquilo lineal o ramificado que tiene el número de átomos de carbono especificado en cada caso.. Los ejemplos preferidos incluyen: metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, 1-metilpropilo, ter-butilo, n-pentilo, isopentilo, 1-etilpropilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, n-hexilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 3,3-dimetilbutilo, 1-etilbutilo y 2-etilbutilo. Cicloalquilo o carbociclo en el contexto de la invención es un radical alquilo monocíclico saturado que tiene el número de átomos de carbono especificado en cada caso. Ejemplos preferidos incluyen: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, cicloheptilo y cicloheptilo.

Carbociclo de 5 a 7 miembros saturado o parcialmente insaturado en el contexto de la invención es un radical alquilo cíclico saturado o parcialmente insaturado que tiene el número de átomos de carbono especificado en cada caso.. Ejemplos preferidos incluyen, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclohexenilo, y

cicloheptenilo.

Alcanodiilo en el contexto de la invención es un radical alquilo divalente lineal o ramificado que tiene 1 a 4 átomos de carbono. Ejemplos preferidos incluyen; 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.

- 5 Alquenilo en el contexto de la invención es un radical alquenilo lineal o ramificado que tiene 2 a 4 átomos de carbono y un enlace doble. Ejemplos preferidos incluyen: vinilo, alilo, isopropenilo y n-but-2-en-1-ilo.

Alquinilo en el contexto de la invención es un radical alquinilo lineal o ramificado que tiene 2 a 4 átomos de carbono y un enlace triple. Ejemplos preferidos incluyen: 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

- 10 Alcoxi en el contexto de la invención es un radical alcoxi lineal o ramificado que tiene 1 a 6 o 1 a 4 átomos de carbono. Ejemplos incluyen: metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, 1-metilpropoxi, n-butoxi, isobutoxi, ter-butoxi, n-pentoxi, isopentoxi, 1-etilpropoxi, 1-metilbutoxi, 2-metilbutoxi, 3-metilbutoxi y n-hexoxi. Se da preferencia a una un radical alcoxi lineal o ramificado que tiene 1 a 4 átomos de carbono. Ejemplos preferidos incluyen: metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, 1-metilpropoxi, n-butoxi, isobutoxi, ter-butoxi.

- 15 Alcoxicarbonilo en el contexto de la invención es un radical alcoxi lineal o ramificado que tiene 1 a 6 o 1 a 4 átomos de carbono y un grupo carbonilo unido al oxígeno. Ejemplos preferidos incluyen: metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, n-propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo y ter-butoxicarbonilo.

- 20 Monoalquilamino en el contexto de la invención es un grupo amino que tiene un sustituyente alquilo lineal o ramificado que tiene 1 a 6 átomos de carbono. Ejemplos preferidos incluyen: metilamino, etilamino, n-propilamino, isopropilamino y ter-butilamino.

Dialquilamino en el contexto de la invención es un grupo amino que tiene dos sustituyentes alquilo idénticos o diferentes, lineales o ramificados, cada uno tiene 1 a 6 átomos de carbono. Ejemplos preferidos incluyen: *N,N*-dimetilamino, *N,N*-dietilamino, *N*-etil-*N*-metilamino, *N*-metil-*N*-n-propilamino, *N*-isopropil-*N*-n-propilamino, *N*-ter-butil-*N*-metilamino, *N*-etil-*N*-n-pentilamino y *N*-n-hexil-*N*-metilamino.

- 25 Heterociclo de 5 a 7 miembros saturado o parcialmente insaturado en el contexto de la invención es un heterociclo saturado o parcialmente insaturado que tiene un total de 5 a 7 átomos del anillo y contiene un heteroátomo del anillo del grupo de N, O, S, SO y/o SO<sub>2</sub>. Ejemplos incluyen: pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, dihidropirrolilo, dihidropiridilo.

- 30 Heterociclilo o heterociclo en el contexto de la invención es un heterociclo saturado el cual tiene un total de 4 a 7 átomos del anillo y contiene uno o dos heteroátomos del anillo del grupo de N, O, S, SO y/o SO<sub>2</sub>. Ejemplos incluyen: azetidínilo, oxetanilo, pirrolidinilo, pirazolidínilo, imidazolinilo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, tiomorfolinilo y dioxidotiomorfolinilo. Se da preferencia azetidínilo, oxetanilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo y morfolinilo.

- 35 Heteroarilo de 5 o 6 miembros en el contexto de la invención es un heterociclo monocíclico aromático (heteroaromático) que tiene un total de 5 o 6 átomos del anillo, contiene hasta tres heteroátomos idénticos o diferentes del grupo de N, O y/o S y se une mediante un átomo de carbono del anillo u opcionalmente mediante un átomo de nitrógeno del anillo. Ejemplos preferidos incluyen: furilo, pirrolilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo y triazinilo. Se da preferencia a pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo y pirimidinilo.

- 40 Heteroarilo de 8 o 9 miembros en el contexto de la invención es un heterociclo bicíclico aromático o parcialmente insaturado que tiene un total de 8 o 9 átomos del anillo y contiene al menos dos átomos de nitrógeno y hasta dos más, heteroátomos del anillo idénticos o diferentes del grupo de N, O y/o S. Ejemplos incluyen: dihidrotienopirazolilo, tienopirazolilo, pirazolopirazolilo, imidazotiazolilo, tetrahidrociclopentapirazolilo, dihidrociclopentapirazolilo, tetrahidroindazolilo, dihidroindazolilo, indazolilo, pirazolo[4,3-b]piridilo, tetrahidropirazolopiridinilo, pirazolopirimidinilo, imidazo[1,5-a]piridilo e imidazopirimidinilo

- 45 Halógeno en el contexto de la invención es flúor, cloro, bromo y yodo. Se da preferencia a bromo y yodo.

Un grupo oxo en el contexto de la invención es un átomo de oxígeno unido mediante un enlace doble a un átomo de carbono.

- 50 Un grupo tioxo en el contexto de la invención es un átomo de azufre unido mediante un enlace doble a un átomo de carbono.

En la fórmula del grupo el cual puede estar representado por L o Q, el punto final de la línea marcada por el símbolo #, ##, \* y \*\* no es un átomo de carbono o un grupo CH<sub>2</sub> pero es parte del enlace al respectivo átomo al cual L o Q está unido.

Cuando los radicales en los compuestos de la invención están sustituidos, los radicales, a menos que se especifique lo contrario, pueden ser mono o polisustituidos. En el contexto de la presente invención, todos los radicales que se producen más de una vez se definen cada uno de ellos independientemente uno de otro. La sustitución con uno, dos o tres sustituyentes idénticos o diferentes es la preferida.

- 5 En el contexto de la presente invención, el término "tratamiento" o "que trata" incluye la inhibición, el retardo, la revisión, el alivio, la atenuación, la restricción, reducción, supresión, el rechazo o la curación de una enfermedad, una afección, un trastorno, una lesión o un problema de salud, o el desarrollo, el curso o el avance de estos estados y/o los síntomas de estos estados. El término "terapia" se entiende aquí como sinónimo del término "tratamiento".

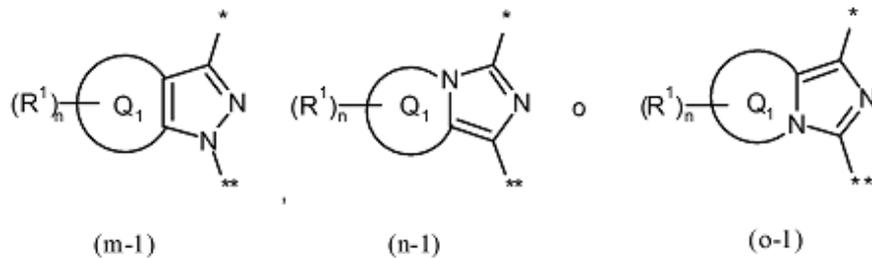
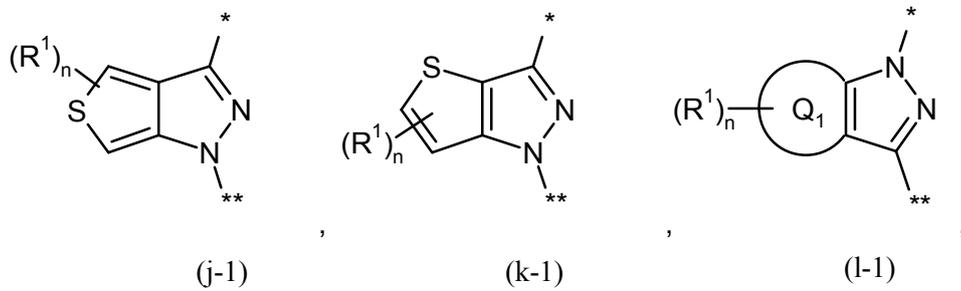
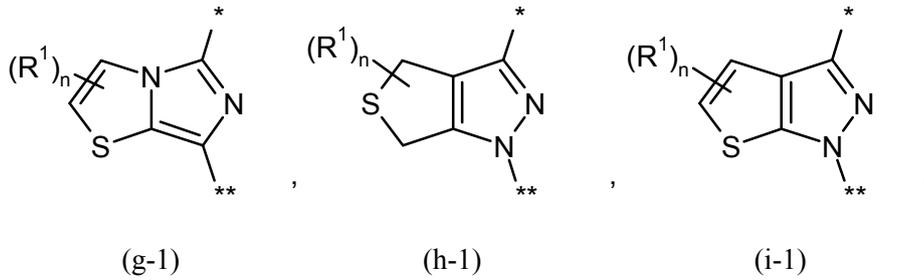
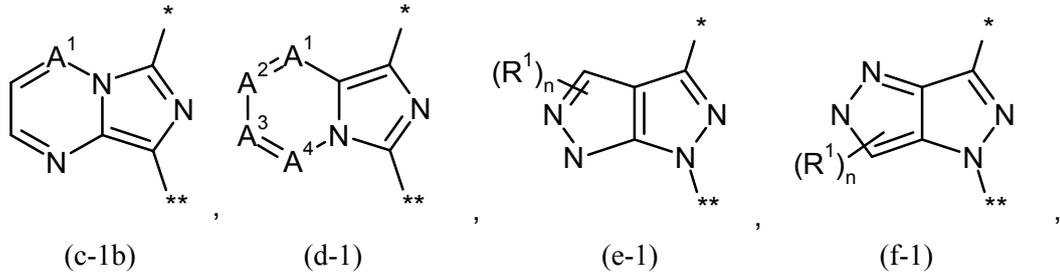
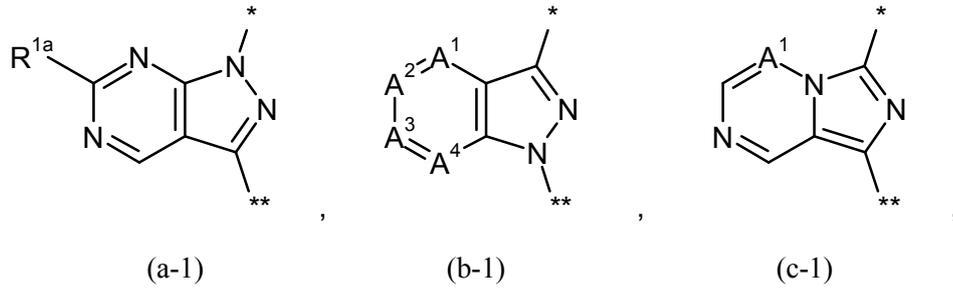
- 10 Los términos "prevención", "profilaxis" o "exclusión" se usan como sinónimos en el contexto de la presente invención y se refieren a la evasión o reducción del riesgo de contraer, experimentar, sufrir de o tener una enfermedad, una afección, un trastorno, una lesión o problema de salud, o un desarrollo o avance de estos estados y/o los síntomas de estos estados.

El tratamiento o la prevención de una enfermedad, una afección, un trastorno, una lesión o un problema de salud, puede ser parcial o completo.

- 15 Se da preferencia en el contexto de la presente invención a los compuestos de la fórmula (I) en la cual

A es nitrógeno o CR<sup>3</sup>  
 en la que  
 R<sup>3</sup> es hidrógeno, deuterio, flúor, cloro, yodo, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), vinilo, alilo, etinilo, ciclopropilo, ciclobutilo, hidroxilo, pirazolilo, o piridilo,  
 20 en la cual alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) vinilo, alilo, etinilo y piridilo puede estar cada uno de ellos sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que comprende metilo, ciclopropilo y ciclobutilo,  
 L es un grupo #-CR<sup>4A</sup>R<sup>4B</sup>-(CR<sup>5A</sup>R<sup>5B</sup>)<sub>m</sub>-##  
 en la que  
 #<sup>1</sup> es el sitio de unión al grupo carbonilo,  
 25 #<sup>2</sup> es el sitio de unión al anillo pirimidina o triazina,  
 m es un número 0, 1 o 2,  
 R<sup>4A</sup> es hidrógeno, flúor, metilo, etilo, hidroxilo o amino,  
 R<sup>4B</sup> es hidrógeno, flúor, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), ciano, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o un grupo de la fórmula -M-R<sup>6</sup>,  
 30 en la cual alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de flúor, ciano, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, difluorometoxi y trifluorometoxi, y en la cual  
 M es un enlace, metileno etano-1,2-diílo o propano-1,3-diílo,  
 R<sup>6</sup> es -(C=O)<sub>r</sub>-OR<sup>7</sup>, -(C=O)<sub>r</sub>-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -C(=S)-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NR<sup>7</sup>-(C=O)-OR<sup>10</sup>, oxadiazolonilo, oxadiazolotionilo, fenilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, pirimidinilo o pirazinilo,  
 35 en la cual  
 r es el número 0 o 1,  
 R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> son cada uno de ellos independientemente hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, oxetanilo, azetidínilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, fenilo, pirazolilo o piridilo,  
 40 en la cual metilo, etilo e isopropilo pueden estar sustituidos además con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de flúor, difluorometilo, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, hidroxilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, metoxi, etoxi, hidroxicarbonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo y amino,  
 45 R<sup>10</sup> es metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo,  
 y  
 en la cual oxadiazolonilo, oxadiazolotionilo, fenilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, pirimidinilo y pirazinilo pueden cada uno de ellos a su vez estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de flúor, cloro, ciano, difluorometilo, trifluorometilo, metilo, etilo, isopropilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,1,2,2,2-pentafluoroetilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, hidroxilo, metoxi y etoxi,  
 50 o  
 R<sup>4A</sup> y R<sup>4B</sup> junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un anillo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, azetidínilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo o tetrahidropiranilo,  
 55 en la cual el anillo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, azetidínilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo o tetrahidropiranilo puede estar cada uno de ellos sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de flúor y metilo,  
 R<sup>5A</sup> es hidrógeno, flúor, metilo, etilo o hidroxilo,  
 R<sup>5B</sup> es hidrógeno, flúor, metilo, etilo o trifluorometilo,

- 60 el anillo Q es un grupo de la fórmula



5

en la que

\*

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

\*\*

es el sitio de unión al anillo pirimidina o triazina,

el anillo  $\text{Q}_1$

junto con los átomos a los cuales 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,

10

$\text{R}^{1a}$

es hidrógeno o metilo,

$\text{R}^1$

es flúor, cloro, metilo, hidroxilo u oxo,

n es un número 0, 1 o 2,  
 A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, A<sup>3</sup> y A<sup>4</sup> son cada uno de ellos independientemente N, CH o CR<sup>1</sup>,

con la condición que no más de dos de los grupos A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, A<sup>3</sup> y A<sup>4</sup> son N,

5 R<sup>2</sup> es trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 3,3,3-trifluoroprop-1-ilo, 2,2,3,3,3-pentafluoroprop-1-ilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo, en la que fenilo está sustituido con 1 a 3 sustituyentes flúor, y en la que ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo y piridazinilo puede estar cada uno de ellos sustituido con 1 o 2 sustituyentes flúor

10 y las sales, solvatos y solvatos de las sales de los mismos. Se divulgan también los compuestos de la fórmula (I) en la cual

A es nitrógeno o CR<sup>3</sup>  
 en la que

15 L R<sup>3</sup> es hidrógeno, flúor, difluorometilo, trifluorometilo, metilo, etilo, ciclopropilo o ciclobutilo, es un grupo  $\#-CR^{4A}R^{4B}-(CR^{5A}R^{5B})_m-\#\#$  en la que

#<sup>1</sup> es el sitio de unión al grupo carbonilo,  
 #<sup>2</sup> es el sitio de unión al anillo pirimidina o triazina,  
 m es un número 0,

20 R<sup>4A</sup> es hidrógeno, flúor, metilo, etilo, hidroxilo o amino,  
 R<sup>4B</sup> es hidrógeno, flúor, difluorometilo, trifluorometilo, metilo, etilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o un grupo de la fórmula  $-M-R^6$ , en la cual metilo y etilo puede estar cada uno de ellos sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de flúor, ciano, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, difluorometoxi y trifluorometoxi,  
 25 y en la cual

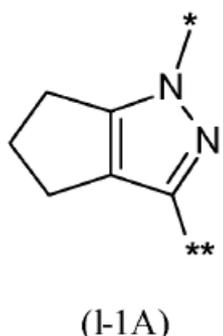
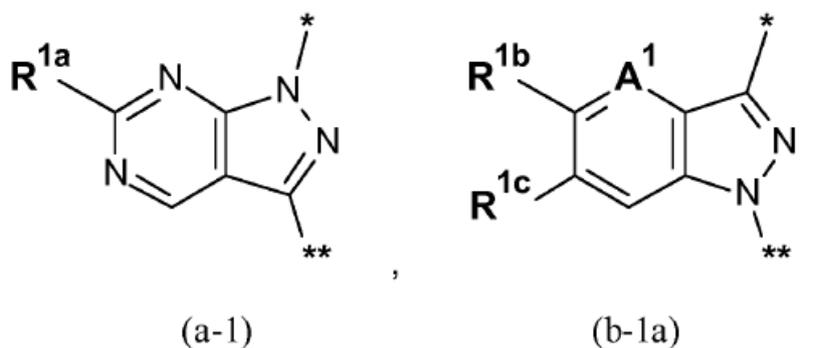
M es un enlace,  
 R<sup>6</sup> es  $-(C=O)_r-NR^7R^8$ , fenilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo o pirimidinilo,  
 en la cual

30 r es el número 1,  
 R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> son cada uno de ellos independientemente hidrógeno, o ciclopropilo,  
 y

35 en la cual fenilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo y pirimidinilo puede estar cada uno de ellos a su vez sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de flúor, difluorometilo, trifluorometilo, metilo, etilo, isopropilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,1,2,2,2-pentafluoroetilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopropilmetilo y ciclobutilmetilo,

o  
 40 R<sup>4A</sup> y R<sup>4B</sup> junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un anillo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, azetidino, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo o tetrahidropiranilo, en la cual el anillo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, azetidino, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo o tetrahidropiranilo puede estar cada uno de ellos sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de flúor y metilo,

el anillo Q es un grupo de la fórmula



en la que

- \* es el sitio de unión a  $-\text{CH}_2-\text{R}^2$ ,
- \*\* es el sitio de unión al anillo pirimidina o triazina,
- 5  $\text{R}^1$  es hidrógeno,
- n es un número 0,
- $\text{R}^{1a}$  es hidrógeno o metilo,
- $\text{R}^{1b}$  es hidrógeno, flúor o cloro,
- $\text{R}^{1c}$  es hidrógeno o flúor,
- 10  $\text{R}^{1d}$  es hidrógeno o cloro,
- $\text{A}^1$  es N o CH,
- $\text{R}^2$  es 3,3,3-trifluoroprop-1-ilo, 2,2,3,3-tetrafluoroprop-1-ilo, 2,2,3,3,3-pentafluoroprop-1-ilo, fenilo o piridilo, en la que fenilo está sustituido con 1 a 3 sustituyentes flúor,
- 15 y en la que piridilo puede estar sustituido con 1 sustituyente flúor,

y las sales, los solvatos y solvatos de las sales de los mismos. Son objeto en el contexto de la presente invención los compuestos de la fórmula (I) en la cual

- A es nitrógeno o  $\text{CR}^3$  en la que
- 20  $\text{R}^3$  es hidrógeno, flúor, difluorometilo, trifluorometilo, metilo, etilo, ciclopropilo o ciclobutilo,
- L es un grupo  $\#-\text{CR}^{4A}\text{R}^{4B}-(\text{CR}^{5A}\text{R}^{5B})_m-\#\#$  en la que
- $\#^1$  es el sitio de unión al grupo carbonilo,
- $\#^2$  es el sitio de unión al anillo pirimidina o triazina,
- 25 m es un número 0,
- $\text{R}^{4A}$  es hidrógeno, flúor, metilo, etilo, hidroxilo o amino,
- $\text{R}^{4B}$  es hidrógeno, flúor, difluorometilo, trifluorometilo, metilo, etilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o un grupo de la fórmula  $-\text{M}-\text{R}^6$ , en la cual metilo y etilo puede estar cada uno de ellos sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de flúor, ciano, trifluorometilo, ciclopropilo,
- 30 ciclobutilo, difluorometoxi y trifluorometoxi, en la que  $\text{R}^{4B}$  es hidrógeno, difluorometilo, trifluorometilo, metilo, etilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o un grupo de la fórmula  $-\text{M}-\text{R}^6$  cuando  $\text{R}^{4A}$  es hidroxilo, y en la cual
- M es un enlace,
- 35  $\text{R}^6$  es  $-(\text{C}=\text{O})_r-\text{NR}^7\text{R}^8$ , fenilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo o pirimidinilo, en la cual
- r es el número 1,

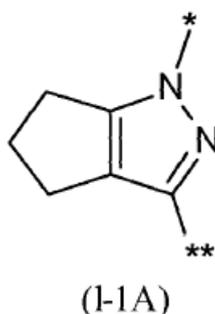
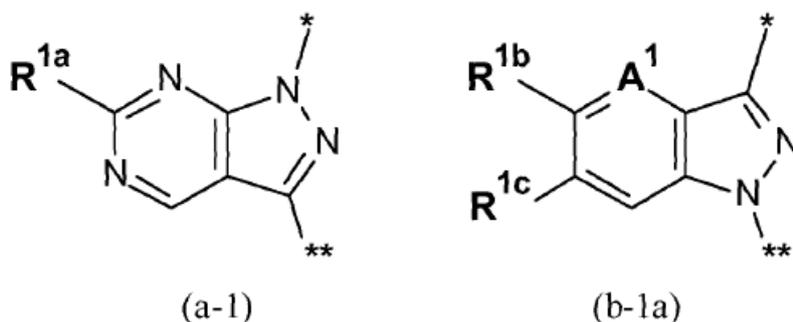
R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> son cada uno de ellos independientemente hidrógeno, o ciclopropilo, y en la cual fenilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo y pirimidinilo puede estar cada uno de ellos a su vez sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de flúor, difluorometilo, trifluorometilo, metilo, etilo, isopropilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,1,2,2,2-pentafluoroetilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopropilmetilo y ciclobutilmetilo,

o

R<sup>4A</sup> y R<sup>4B</sup> junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un anillo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, azetidino, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo o tetrahidropiranilo,

en la cual el anillo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, azetidino, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo o tetrahidropiranilo puede estar cada uno de ellos sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de flúor y metilo,

el anillo Q es un grupo de la fórmula



en la que

- 15 \* es el sitio de unión a -CH<sub>2</sub>-R<sup>2</sup>,
- \*\* es el sitio de unión al anillo pirimidina o triazina,
- A<sup>1</sup> es N o CH,
- R<sup>1</sup> es halógeno, ciano, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxilo, oxo o alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),
- n es un número 0,
- 20 R<sup>1a</sup> es hidrógeno o metilo,
- R<sup>1b</sup> es hidrógeno, flúor o cloro cuando A<sup>1</sup> es CH,
- R<sup>1b</sup> es hidrógeno cuando A<sup>1</sup> es N,
- R<sup>1c</sup> es hidrógeno o flúor,
- R<sup>2</sup> es 3,3,3-trifluoroprop-1-ilo, 2,2,3,3-tetrafluoroprop-1-ilo, 2,2,3,3,3-pentafluoroprop-1-ilo, fenilo o piridilo,
- 25 en la que fenilo está sustituido con 1 a 3 sustituyentes flúor,
- y
- en la que piridilo puede estar sustituido con 1 sustituyente flúor,

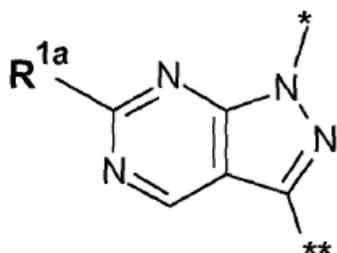
y las sales, solvatos y solvatos de las sales de los mismos.

Se da particular preferencia en el contexto de la presente invención a los compuestos de la fórmula (I) en la cual

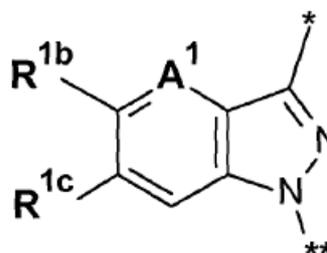
- 30 A es nitrógeno o CR<sup>3</sup>
- en la que
- R<sup>3</sup> representa hidrógeno,
- L es un grupo #-CR<sup>4A</sup>R<sup>4B</sup>-(CR<sup>5A</sup>R<sup>5B</sup>)<sub>m</sub>-##
- en la que
- 35 #<sup>1</sup> es el sitio de unión al grupo carbonilo,

#<sup>2</sup> es el sitio de unión al anillo pirimidina o triazina,  
 m es un número 0,  
 R<sup>4A</sup> es hidrógeno, flúor, metilo o hidroxilo,  
 R<sup>4B</sup> es hidrógeno, flúor, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo o metilo,

5 el anillo Q es un grupo de la fórmula



(a-1)



(b-1a)

en la que

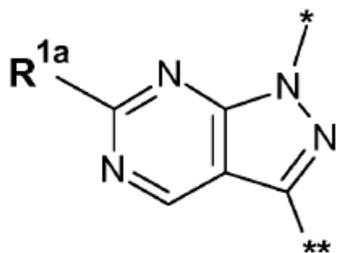
\* es el sitio de unión a -CH<sub>2</sub>-R<sup>2</sup>,  
 \*\* es el sitio de unión al anillo pirimidina o triazina,  
 10 R<sup>1</sup> es halógeno, ciano, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxi, oxo o alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),  
 n es un número 0,  
 R<sup>1a</sup> es hidrógeno o metilo,  
 R<sup>1b</sup> es hidrógeno, flúor o cloro,  
 R<sup>1c</sup> es hidrógeno o flúor,  
 15 A<sup>1</sup> es N o CH,  
 R<sup>2</sup> es 3,3,3-trifluoroprop-1-ilo, 2,2,3,3,3-pentafluoroprop-1-ilo, fenilo o piridilo,  
 en la que fenilo está sustituido con 1 a 3 sustituyentes flúor,  
 y  
 en la que piridilo puede estar sustituido con 1 sustituyente flúor,

20 y las sales, los solvatos y solvatos de las sales de los mismos.

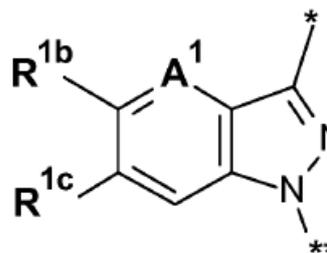
Se da particular preferencia en el contexto de la presente invención a los compuestos de la fórmula (I) en la cual

A es nitrógeno o CR<sup>3</sup>  
 en la que  
 R<sup>3</sup> es hidrógeno,  
 25 L es un grupo #-CR<sup>4A</sup>R<sup>4B</sup>-(CR<sup>5A</sup>R<sup>5B</sup>)<sub>m</sub>-##  
 en la que  
 #<sup>1</sup> es el sitio de unión al grupo carbonilo,  
 #<sup>2</sup> es el sitio de unión al anillo pirimidina o triazina,  
 m es un número 0,  
 30 R<sup>4A</sup> es hidrógeno, flúor, metilo o hidroxilo,  
 R<sup>4B</sup> es hidrógeno, flúor, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo o metilo,  
 en la que R<sup>4B</sup> es hidrógeno, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo o metilo cuando R<sup>4A</sup> es hidroxilo,

el anillo Q es un grupo de la fórmula



(a-1)



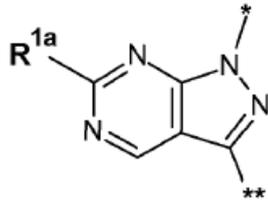
(b-1a)

35 en la que

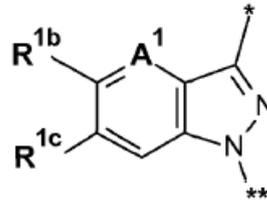


m es un número 0,  
 R<sup>4A</sup> es metilo,  
 R<sup>4B</sup> es metilo,

el anillo Q es un grupo de la fórmula



(a-1)



(b-1a)

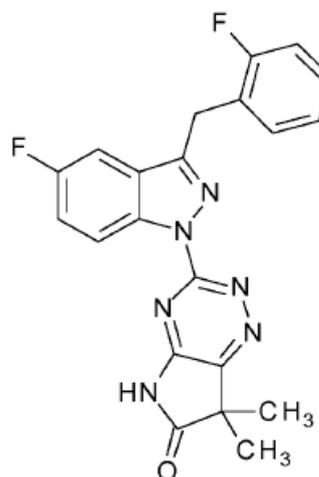
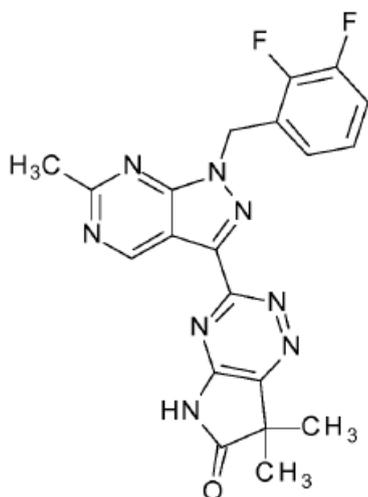
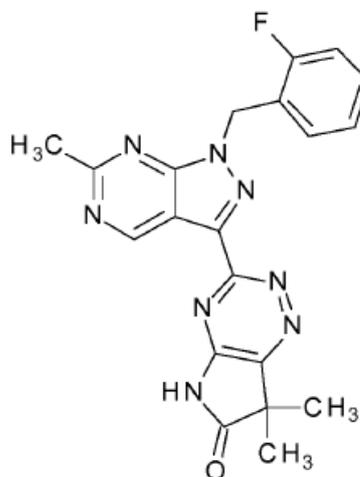
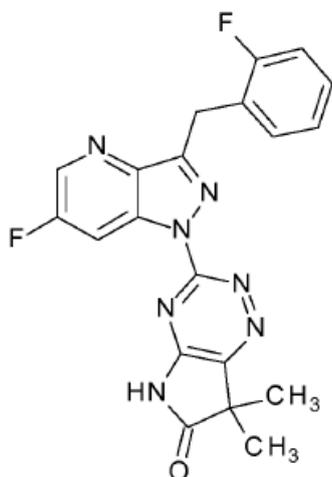
5

en la que

- \* es el sitio de unión a -CH<sub>2</sub>-R<sup>2</sup>,
- \*\* es el sitio de unión al anillo triazina,
- A<sup>1</sup> es N o CH,
- 10 R<sup>1</sup> es halógeno, ciano, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxilo, oxo o alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),
- n es un número 0,
- R<sup>1a</sup> es hidrógeno o metilo,
- R<sup>1b</sup> es hidrógeno, flúor o cloro cuando A<sup>1</sup> es CH,
- R<sup>1b</sup> es hidrógeno cuando A<sup>1</sup> es N,
- 15 R<sup>1c</sup> es hidrógeno o flúor,
- R<sup>2</sup> es fenilo,
- en la que fenilo está sustituido con 1 o 2 sustituyentes flúor,

y las sales, los solvatos y solvatos de las sales de los mismos.

Se da particular preferencia en el contexto de la presente invención a los siguientes compuestos:



y las sales, los solvatos y solvatos de las sales de los mismos.

Además se da preferencia en el contexto de la presente invención a los compuestos de la fórmula (I), tal como se define en las reivindicaciones, en la cual A es N o CH, y las sales, solvatos y solvatos de las sales de los mismos.

- 5 Además se da preferencia en el contexto de la presente invención a los compuestos de la fórmula (I), tal como se define en las reivindicaciones, en la cual A es N y las sales, solvatos y solvatos de las sales de los mismos.

Además se da preferencia en el contexto de la presente invención a los compuestos de la fórmula (I), tal como se define en las reivindicaciones, en la cual A es CH y las sales, solvatos y solvatos de las sales de los mismos.

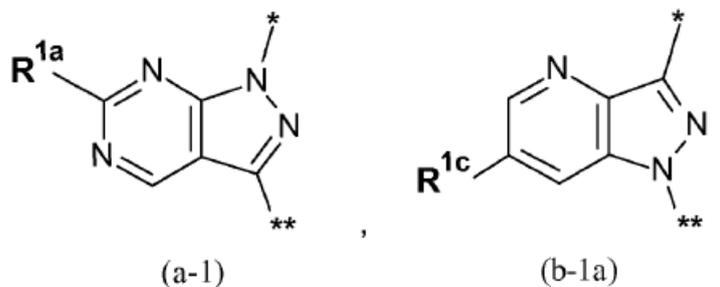
Se da preferencia además en el contexto de la presente invención a los compuestos de la fórmula (I) en la cual

- 10 A es nitrógeno,  
 L es un grupo  $\#-CR^{4A}R^{4B}-(CR^{5A}R^{5B})_m-\#\#$   
 en la que  
 #<sup>1</sup> es el sitio de unión al grupo carbonilo,  
 #<sup>2</sup> es el sitio de unión al anillo triazina,  
 15 m es un número 0,  
 R<sup>4A</sup> es metilo,  
 R<sup>4B</sup> es metilo, y

Q, n, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> tienen cada uno de ellos los significados indicados como objeto de la invención,

y las sales, los solvatos y solvatos de las sales de los mismos.

Se da preferencia además en el contexto de la presente invención a los compuestos de la fórmula (I), tal como se define en las reivindicaciones, en la cual el anillo Q es un grupo de la fórmula



5 en la que

- \* es el sitio de unión a -CH<sub>2</sub>-R<sup>2</sup>,
- \*\* es el sitio de unión al anillo pirimidina o triazina,
- R<sup>1</sup> es halógeno, ciano, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxilo, oxo o alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),
- n es un número 0,
- 10 R<sup>1a</sup> es hidrógeno o metilo,
- R<sup>1c</sup> es hidrógeno o flúor,

y las sales, los solvatos y solvatos de las sales de los mismos.

Se da preferencia además en el contexto de la presente invención a los compuestos de la fórmula (I), tal como se define en las reivindicaciones, en la cual

- 15 A es nitrógeno,
- L es un grupo #-CR<sup>4A</sup>R<sup>4B</sup>-(CR<sup>5A</sup>R<sup>5B</sup>)<sub>m</sub>-##  
en la que
- #<sup>1</sup> es el sitio de unión al grupo carbonilo,
- #<sup>2</sup> es el sitio de unión al anillo triazina,
- 20 m es un número 0,
- R<sup>4A</sup> es hidrógeno, flúor, metilo, etilo, hidroxilo o amino,
- R<sup>4B</sup> es un grupo de la fórmula -M-R<sup>6</sup>,  
y en la cual
- M es un enlace,
- 25 R<sup>6</sup> es -(C=O)<sub>r</sub>-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, fenilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo o pirimidinilo,  
en la cual
- r es el número 1,
- R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> son cada uno de ellos independientemente hidrógeno, o ciclopropilo,  
y
- 30 en la cual fenilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo y pirimidinilo puede estar cada uno de ellos a su vez sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de flúor, difluorometilo, trifluorometilo, metilo, etilo, isopropilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,1,2,2,2-pentafluoroetilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopropilmetilo y ciclobutilmetilo,

y las sales, solvatos y solvatos de las sales de los mismos.

35 Se da preferencia además en el contexto de la presente invención a los compuestos de la fórmula (I), tal como se define en las reivindicaciones, en la cual

- A es CR<sup>3</sup>  
en la que
- R<sup>3</sup> es hidrógeno,
- 40 L es un grupo #-CR<sup>4A</sup>R<sup>4B</sup>-(CR<sup>5A</sup>R<sup>5B</sup>)<sub>m</sub>-##  
en la que
- #<sup>1</sup> es el sitio de unión al grupo carbonilo,
- #<sup>2</sup> es el sitio de unión al anillo pirimidina,
- m es un número 0,
- 45 R<sup>4A</sup> es hidrógeno, flúor, metilo, etilo, hidroxilo o amino,
- R<sup>4B</sup> es un grupo de la fórmula -M-R<sup>6</sup>,  
y en la cual

M es un enlace,

R<sup>6</sup> es -(C=O)-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, fenilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo o pirimidinilo,  
 en la cual

r es el número 1,

5 R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> son cada uno de ellos independientemente hidrógeno, o ciclopropilo,

y

en la cual fenilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo y pirimidinilo puede estar cada uno de ellos a su  
 vez sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de flúor, difluorometilo,  
 10 trifluorometilo, metilo, etilo, isopropilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,1,2,2,2-pentafluoroetilo, ciclopropilo, ciclobutilo,  
 ciclopropilmetilo y ciclobutilmetilo,

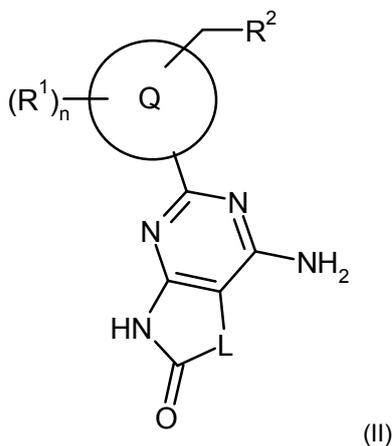
y las sales, solvatos y solvatos de las sales de los mismos.

Las definiciones radicales individuales especificadas en las combinaciones particulares o las combinaciones  
 preferidas de los radicales son, independientemente de las combinaciones particulares de los radicales  
 especificados, también reemplazadas según se desee por definiciones radicales de otras combinaciones.

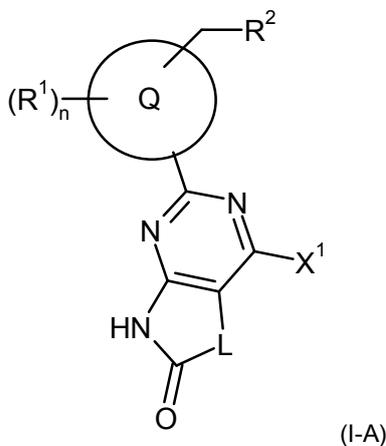
15 Se da particular preferencia a las combinaciones de dos o más de los rangos preferidos mencionados anteriormente.

La invención además proporciona un procedimiento para preparar los compuestos de la invención de la fórmula (I),  
 caracterizado porque

[A] un compuesto de fórmula (II)



20 en la cual n, L, Q, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son cada uno de ellos como se definieron anteriormente,  
 se hace reaccionar, posteriormente esto se convierte usando isopentil nitrito y un halógeno equivalente a un  
 compuesto de la fórmula (I-A)

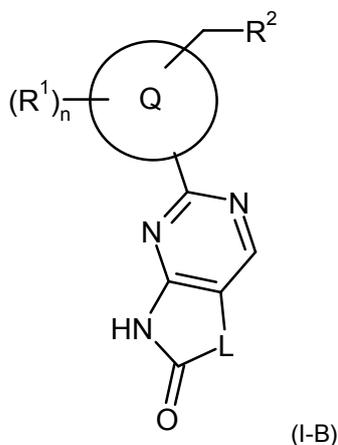


en la cual n, L, Q, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son cada uno de ellos como se definieron anteriormente y

25 X<sup>1</sup> es bromo o yodo,

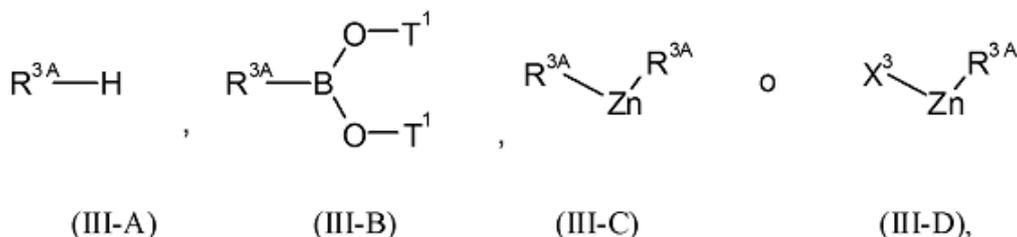
o

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



5 en la cual n, L, Q, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son cada uno de ellos como se definieron anteriormente,  
o

[C] un compuesto de la fórmula (I-A) se hace reaccionar en un solvente inerte en presencia de un catalizador de metal de transición adecuado con un compuesto de la fórmula (III-A), (III-B) o (III-C)



en la cual

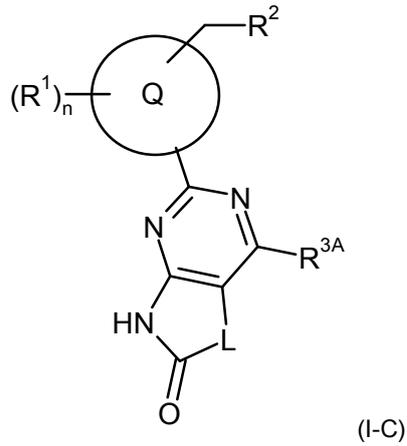
10 R<sup>3A</sup> es halógeno, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>), ciclopropilo, ciclobutilo, fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros,  
en la cual alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>), fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros puede estar cada uno de ellos sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo  
15 que comprende flúor, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), difluorometoxi, trifluorometoxi, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxicarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), ciclopropilo y ciclobutilo,

T<sup>1</sup> es hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), o ambos radicales R<sup>11</sup> juntos forman un puente C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,

y

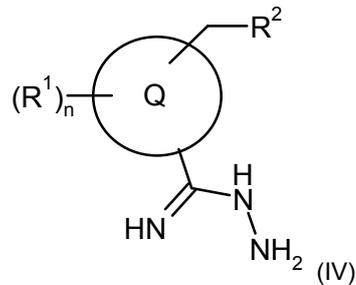
X<sup>3</sup> es bromo o yodo,

para dar un compuesto de la fórmula (I-C)

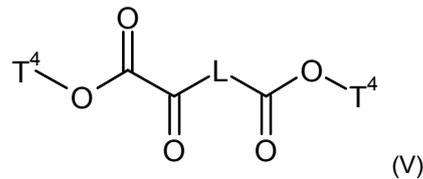


en la cual n, L, Q, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3A</sup> son cada uno de ellos como se definieron anteriormente,  
o

- 5 [D] se hace reaccionar en un solvente inerte en presencia de una base adecuada con hidrazina hidrato para dar un compuesto de la fórmula (IV)



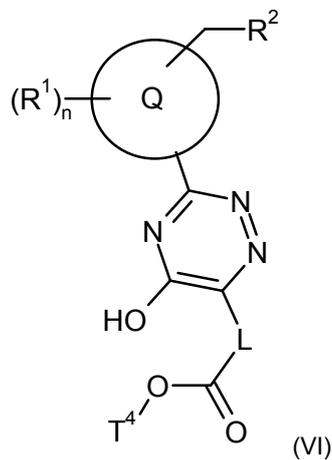
en la cual n, L, Q, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son cada uno de ellos como se definieron anteriormente, posteriormente esto se hace reaccionar en un solvente inerte con un compuesto de la fórmula (V)



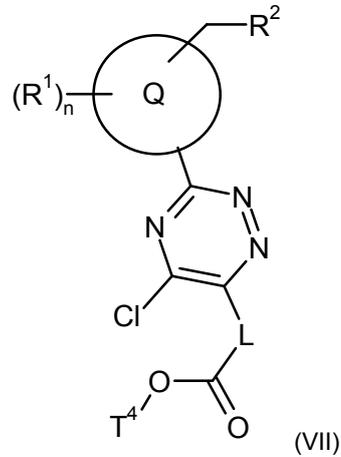
- 10 en la cual L es como se definió anteriormente y

T<sup>4</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)

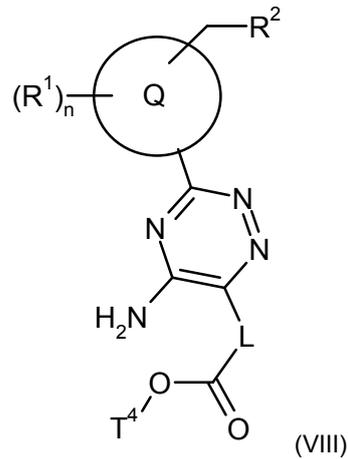
para dar un compuesto de la fórmula (VI)



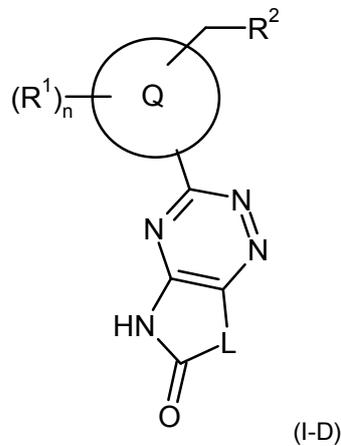
en la cual n, L, Q, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y T<sup>4</sup> son cada uno de ellos como se definieron anteriormente, posteriormente esto se convierte usando cloruro de fosforilo a un compuesto de la fórmula (VII)



5 en la cual n, L, Q, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y T<sup>4</sup> son cada uno de ellos como se definieron anteriormente, y esto se hace reaccionar directamente con amoníaco para dar un compuesto de la fórmula (VIII)



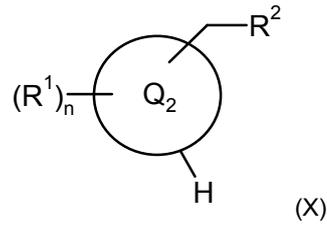
en la cual n, L, Q, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y T<sup>4</sup> son cada uno de ellos como se definieron anteriormente, y finalmente se ciclan en un solvente inerte, opcionalmente en presencia de una base adecuada, para dar un compuesto de la fórmula (I-D)



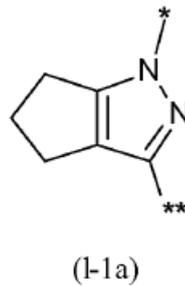
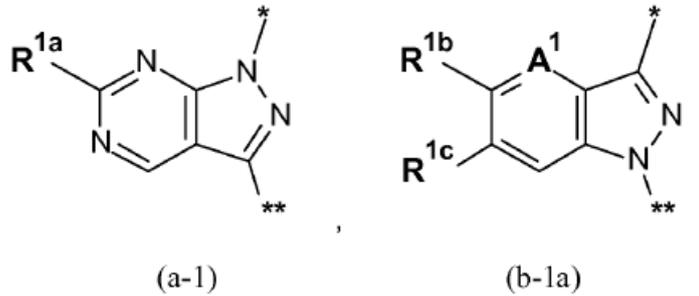
10

en la cual n, L, Q, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son cada uno de ellos como se definieron anteriormente,  
o

[E] un compuesto de la fórmula (X)



en la cual n, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son cada uno de ellos como se definieron anteriormente y el anillo Q<sup>2</sup> es un grupo de la fórmula

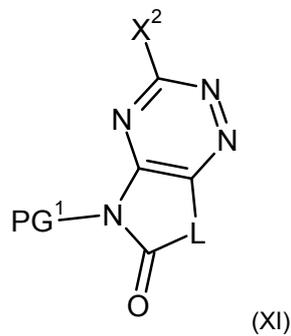


5        en el que

\* es el sitio de unión a -CH<sub>2</sub>-R<sup>2</sup>,

\*\* es el sitio de unión al átomo de hidrógeno,

R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>1c</sup> y A<sup>1</sup> tienen cada uno de ellos los significados indicados anteriormente, se convierte en un solvente inerte, opcionalmente en presencia de una base adecuada, con un compuesto de la fórmula (XI)

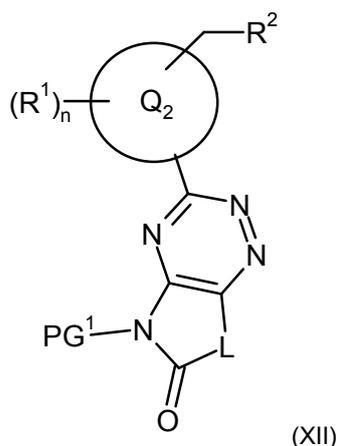


10

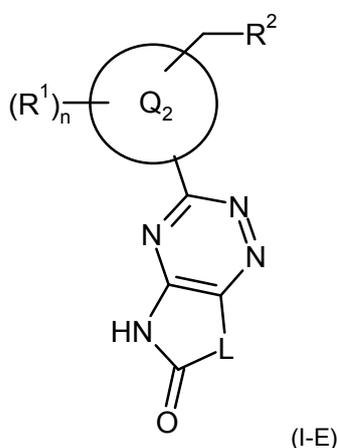
en la cual L es como se definió anteriormente,

X<sup>2</sup> es cloro y bromo y

PG<sup>1</sup> es un grupo protector amino adecuado, especialmente p-metoxibencilo, para dar un compuesto de la fórmula (XII)



en la cual  $n$ ,  $L$ ,  $Q_2$ ,  $R^1$ ,  $R^2$  y  $PG^1$  son cada uno de ellos como se definieron anteriormente, el grupo protector  $PG^1$  es con posterioridad separado del mismo para dar un compuesto de la fórmula (I-E)



5 en la cual  $n$ ,  $L$ ,  $Q_2$ ,  $R^1$  y  $R^2$  son cada uno de ellos como se definieron anteriormente, y, si fuera apropiado, los compuestos resultantes de las fórmulas (I-A), (I-B), (I-C), (I-D) y (I-E) se convierten opcionalmente con (i) los solventes y/o (ii) los ácidos o las bases apropiadas para los solvatos, sales y/o solvatos de las sales de los mismos

10 Los compuestos de las fórmulas (I-A), (I-B), (I-C), (I-D) y (I-E) forman juntos el grupo de los compuestos de la invención de la fórmula (I), tal como se define en las reivindicaciones. La etapa del procedimiento (II)  $\rightarrow$  (I-A) se efectúa con o sin solvente. Los solventes adecuados son todos solventes orgánicos los cuales son inertes en condiciones de reacción, Un solvente preferido es el dimetoxietano.

15 La reacción (II)  $\rightarrow$  (I-A) se efectúa en general dentro de un intervalo de temperatura desde +20 °C a +100 °C, preferentemente dentro del intervalo desde +50 °C a +100 °C, opcionalmente en un microondas. La conversión puede realizarse a presión estándar, elevada o reducida (por ejemplo en el intervalo desde 50 a 500 kPa). En general se emplea presión estándar.

Las fuentes de halógeno adecuadas en la reacción (II)  $\rightarrow$  (I-A) son, por ejemplo, diyodometano, una mezcla de yoduro de cesio, yodo y yoduro de cobre (I) o bromuro de cobre (II).

20 La etapa del procedimiento (II)  $\rightarrow$  (I-A), en el caso de diyodometano como la fuente de halógeno, se efectúa con una relación molar de 10 a 30 moles de isopentil nitrito y 10 a 30 moles del equivalente de yodo basado en 1 mol del compuesto de la fórmula (II).

25 Los solventes inertes para la etapa del procedimiento (I-A)  $\rightarrow$  (I-B) son alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, ter-butanol o 1,2-etanodiol, éteres tales como éter dietílico, dioxano, tetrahidrofurano, glicol dimetil éter o dietilenglicol dimetil éter, y otros solventes tales como dimetilformamida (DMF), dimetil sulfóxido (DMSO), *N,N'*-dimetilpropileno urea (DMPU), *N*-metilpirrolidona (NMP), piridina, acetonitrilo o como alternativa agua. Es igualmente posible usar mezclas de los solventes mencionados. Se da preferencia al DMF.

La reducción (I-A)  $\rightarrow$  (I-B) se efectúa con hidrógeno junto con catalizadores de metal de transición, por ejemplo paladio (10 % sobre carbono activado), níquel Raney o hidróxido de paladio.

La reacción (I-A) → (I-B) se efectúa en general dentro de un intervalo de temperatura desde +20 °C a +50 °C. La conversión puede realizarse a presión estándar o elevada (por ejemplo en el intervalo desde 50 a 500 kPa). En general se emplea presión estándar.

5 La etapa del procedimiento (I-A) + (III-A) o (III-B) o (III-C) o (III-D) → (I-C) se efectúa en un solvente el cual es inerte en las condiciones de reacción. Los solventes adecuados son, por ejemplo, éteres tales como éter dietílico, dioxano, tetrahidrofurano, glicol dimetil éter o dietilenglicol dimetil éter, u otros solventes tales como dimetilformamida (DMF), dimetil sulfóxido (DMSO), *N,N'*-dimetilpropilenurea (DMPU), *N*-metilpirrolidona (NMP), piridina, acetonitrilo o como alternativa agua. Es igualmente posible usar mezclas de los solventes mencionados. Se da preferencia al acetonitrilo.

10 Opcionalmente, la reacción (I-A) + (III-A) o (III-B) o (III-C) o (III-D) → (I-C) se puede efectuar en presencia de un catalizador de paladio y/o cobre adecuado. Un catalizador de paladio adecuado es, por ejemplo, paladio sobre carbono activado, acetato de paladio (II), tetrakis (trifenilfosfina)paladio (0), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II), cloruro de bis(acetonitrilo) paladio (II) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) y el correspondiente complejo de diclorometano, opcionalmente junto con ligandos de fosfina adicionales, por ejemplo (2-bifenil)di-ter-butilfosfina, dicitclohexil[2',4',6'-tris(1-metiletil)bifenil-1-il]fosfina (XPHOS), bis(2-fenilfosfinofenil) éter (DPEfos) o 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (Xantfos) [cf., por ejemplo, Hassan J. et al., Chem. Rev. 102, 1359-1469 (2002)]. Los catalizados de cobre adecuados son, por ejemplo, bronce de cobre, óxido de cobre (I), yoduro de cobre (I) o bromuro de cobre (I).

20 La conversión (I-A) + (III-A) o (III-B) o (III-C) o (III-D) → (I-C) se efectúa en presencia de una base adecuada. Las bases adecuadas para esta conversión son las bases orgánicas o inorgánicas habituales. Estas preferentemente incluyen hidróxidos de metal alcalino, por ejemplo, hidróxido de litio, sodio o potasio, carbonatos de metal alcalino o de metal alcalinotérreo tales como litio, sodio, potasio, calcio o carbonato de cesio, alcóxidos de metal alcalino tales como metóxido de sodio o potasio, etóxido de sodio o potasio o ter-butóxido de sodio o potasio, hidruros de metal alcalino tales como hidruro de sodio o potasio, amidas tales como amida de sodio, litio, sodio o potasio, bis(trimetilsilil)amida 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®). Se da preferencia al uso de hidruro de sodio o carbonato de cesio.

30 La reacción (I-A) + (III-A) o (III-B) o (III-C) o (III-D) → (I-C) se realiza en general dentro de un intervalo de temperatura desde 0 °C a +200 °C, preferentemente a +10 °C a +150 °C. La conversión puede efectuarse a presión estándar, elevada o reducida (por ejemplo desde 50 a 500 kPa). En general se emplea presión estándar.

35 Si el radical R<sup>3A</sup> es insaturado, puede ser con posterioridad total o parcialmente saturado. La reducción se efectúa con hidrógeno junto con los catalizadores de metal de transición, por ejemplo paladio (10 % sobre carbono activado), níquel Raney o hidróxido de paladio. La reducción se efectúa en general dentro de un intervalo de temperatura desde +20 °C a +50 °C. La conversión puede realizarse a presión estándar o elevada (por ejemplo en el intervalo desde 100 a 15.000 kPa). En general, se emplea 8.000 a 10.000 kPa.

La conversión (VI) → (VII) puede efectuarse en un solvente el cual es inerte en las condiciones de reacción o sin solvente. Un solvente preferido es sulfolano.

40 La reacción (VI) → (VII) se efectúa en general dentro de un intervalo de temperatura desde +70 °C a +150 °C, preferentemente desde +80 °C a +130 °C, opcionalmente en un microondas. La conversión puede realizarse a presión estándar o elevada (por ejemplo en el intervalo desde 50 a 500 kPa). En general se emplea presión estándar.

Con especial preferencia, la conversión (VI) → (VII) se efectúa sin solvente dentro de un intervalo de temperatura desde 0 °C a +50 °C a presión estándar.

45 La etapa del procedimiento (VII) → (VIII) se efectúa en un solvente el cual es inerte en las condiciones de reacción. Los solventes adecuados son, por ejemplo, éteres tales como éter dietílico, dioxano, tetrahidrofurano, glicol dimetil éter o dietilenglicol dimetil éter, u otros solventes tales como dimetilformamida (DMF), dimetil sulfóxido (DMSO), *N,N'*-dimetilpropilenurea (DMPU), *N*-metilpirrolidona (NMP), piridina, acetonitrilo o como alternativa agua. Es igualmente posible usar mezclas de los solventes mencionados. Se da preferencia al acetonitrilo.

50 La reacción (VII) → (VIII) se efectúa en general dentro de un intervalo de temperatura desde +20 °C a +100 °C, preferentemente desde +40 °C a +70 °C, opcionalmente en un microondas. La conversión puede realizarse a presión estándar o elevada (por ejemplo en el intervalo desde 50 a 500 kPa). En general se emplea presión estándar.

55 La ciclización (VIII) → (I-D) se efectúa en un solvente el cual es inerte en las condiciones de reacción, por ejemplo, alcoholes tales como metanol, etanol, *n*-propanol, isopropanol, *n*-butanol o ter-butanol, éteres tales como éter dietílico, dioxano, dimetoxietano, tetrahidrofurano (THF), glicol dimetil éter o dietilenglicol dimetil éter, hidrocarburos

tales como benceno, xileno, tolueno, hexano ciclohexano o fracciones de aceite mineral, u otros solventes tales como dimetilformamida (DMF), dimetil sulfóxido (DMSO), *N,N'*-dimetilpropilenurea (DMPU), *N*-metilpirrolidona (NMP), piridina, acetonitrilo o sulfolano. Es igualmente posible usar mezclas de los solventes mencionados. Se da preferencia al THF.

- 5 Bases adecuadas para la etapa del procedimiento (VIII) → (I-D) son hidróxidos de metal alcalino, por ejemplo hidróxido de litio, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, carbonatos de metal alcalino tales como carbonato de litio, carbonato de sodio, carbonato de potasio o carbonato de cesio, carbonatos ácidos de metal alcalino, tales como carbonato ácido de sodio o carbonato ácido de potasio, alcóxidos de metal alcalino tales como metóxido de sodio o metóxido de potasio, etóxido de sodio o etóxido de potasio o ter-butóxido de potasio, o aminas orgánicas tales como trietilamina, diisopropilamina, piridina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) o 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN). Se da preferencia al ter-butóxido de potasio.

10 La reacción (VIII) → (I-D) se efectúa en general dentro de un intervalo de temperatura desde 0 °C a +50 °C, preferentemente desde +10 °C a +30 °C, opcionalmente en un microondas. La conversión puede realizarse a presión estándar o elevada (por ejemplo en el intervalo desde 50 a 500 kPa). En general se emplea presión estándar.

15 La ciclización para dar (I-D) se efectúa preferentemente de forma directa en el curso de la conversión (VII) → (VIII) sin la adición de otros reactivos.

En un procedimiento alternativo para el procedimiento [D], la conversión (IV) + (V) → (VI) → (VII) → (VIII) → (I-D) puede realizarse sin el aislamiento de los intermedios.

- 20 Las conversiones (VI) → (VII) → (VIII) → (I-D) se efectúan preferentemente sin el aislamiento de los intermedios.

Los solventes inertes para la etapa del procedimiento (IV) + (V) → (VI) son, por ejemplo, alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol o ter-butanol, éteres tales como éter dietílico, dioxano, dimetoxietano, tetrahidrofurano, glicol dimetil éter o dietilenglicol dimetil éter, hidrocarburos tales como benceno, xileno, tolueno, hexano ciclohexano o fracciones de aceite mineral, u otros solventes tales como dimetilformamida (DMF), dimetil sulfóxido (DMSO), *N,N'*-dimetilpropilenurea (DMPU), *N*-metilpirrolidona (NMP), piridina o acetonitrilo. Es igualmente posible usar mezclas de los solventes mencionados. Se da preferencia al metanol o etanol.

25 La reacción (IV) + (V) → (VI) se efectúa en general dentro de un intervalo de temperatura desde +50 °C a +120 °C, preferentemente desde +50 °C a +100 °C, opcionalmente en un microondas. La conversión puede realizarse a presión estándar o elevada (por ejemplo en el intervalo desde 50 a 500 kPa). En general se emplea presión estándar.

30 La etapa del procedimiento (X) + (XI) → (XII) se efectúa en un solvente el cual es inerte en las condiciones de reacción. Los solventes adecuados son, por ejemplo, éteres tales como éter dietílico, dioxano, tetrahidrofurano, glicol dimetil éter o dietilenglicol dimetil éter, u otros solventes tales como dimetilformamida (DMF), dimetil sulfóxido (DMSO), *N,N'*-dimetilpropilenurea (DMPU), *N*-metilpirrolidona (NMP), piridina o acetonitrilo. Es igualmente posible usar mezclas de los solventes mencionados. Se da preferencia al NMP.

35 La conversión (X) + (XI) → (XII) se efectúa en presencia de una base adecuada Bases adecuadas para esta conversión son las bases orgánicas o inorgánicas habituales. Estas preferentemente incluyen hidróxido de metal alcalino, por ejemplo, hidróxido de litio, sodio o potasio, carbonatos de metal alcalino o de metal alcalinotérreo tales como carbonato de litio, sodio, potasio, calcio o cesio, alcóxido de metal alcalino tales como metóxido de sodio o potasio, etóxido de sodio o potasio o ter-butóxido de sodio o potasio, hidruros de metal alcalino tales como hidruro de sodio o potasio. Se da preferencia al uso de hidruro de sodio.

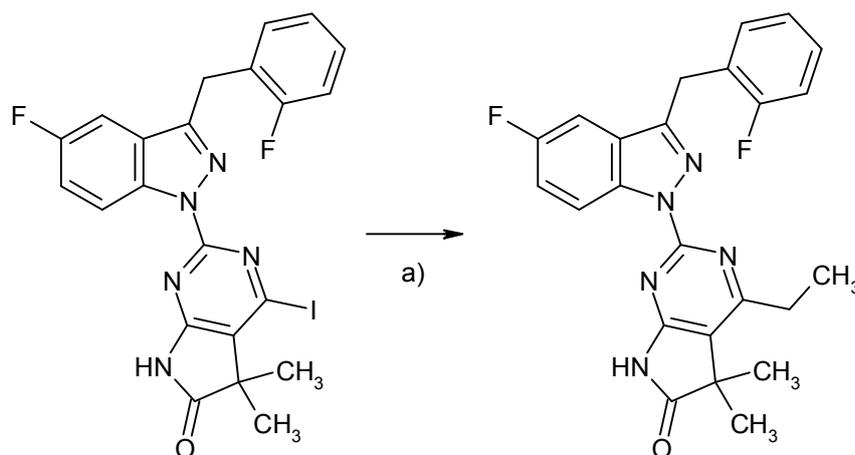
40 La reacción (X) + (XI) → (XII) se realiza en general dentro de un intervalo de temperatura desde +20 °C a +150 °C, preferentemente a +40 °C a +100 °C. La conversión puede efectuarse a presión estándar, elevada o reducida (por ejemplo desde 50 a 500 kPa). En general se emplea presión estándar.

- 45 El grupo protector PG<sup>1</sup> es separado mediante los procedimientos conocidos por los expertos en la técnica, véase por ejemplo, T.W. Greene y P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, New York, 1999.

En una variante del procedimiento alternativa, la etapa del procedimiento (X) + (XI) también se puede efectuar sin un grupo protector PG<sup>1</sup>; la conversión se efectúa aquí, preferentemente sin base, en NMP, a 80 °C hasta 100 °C.

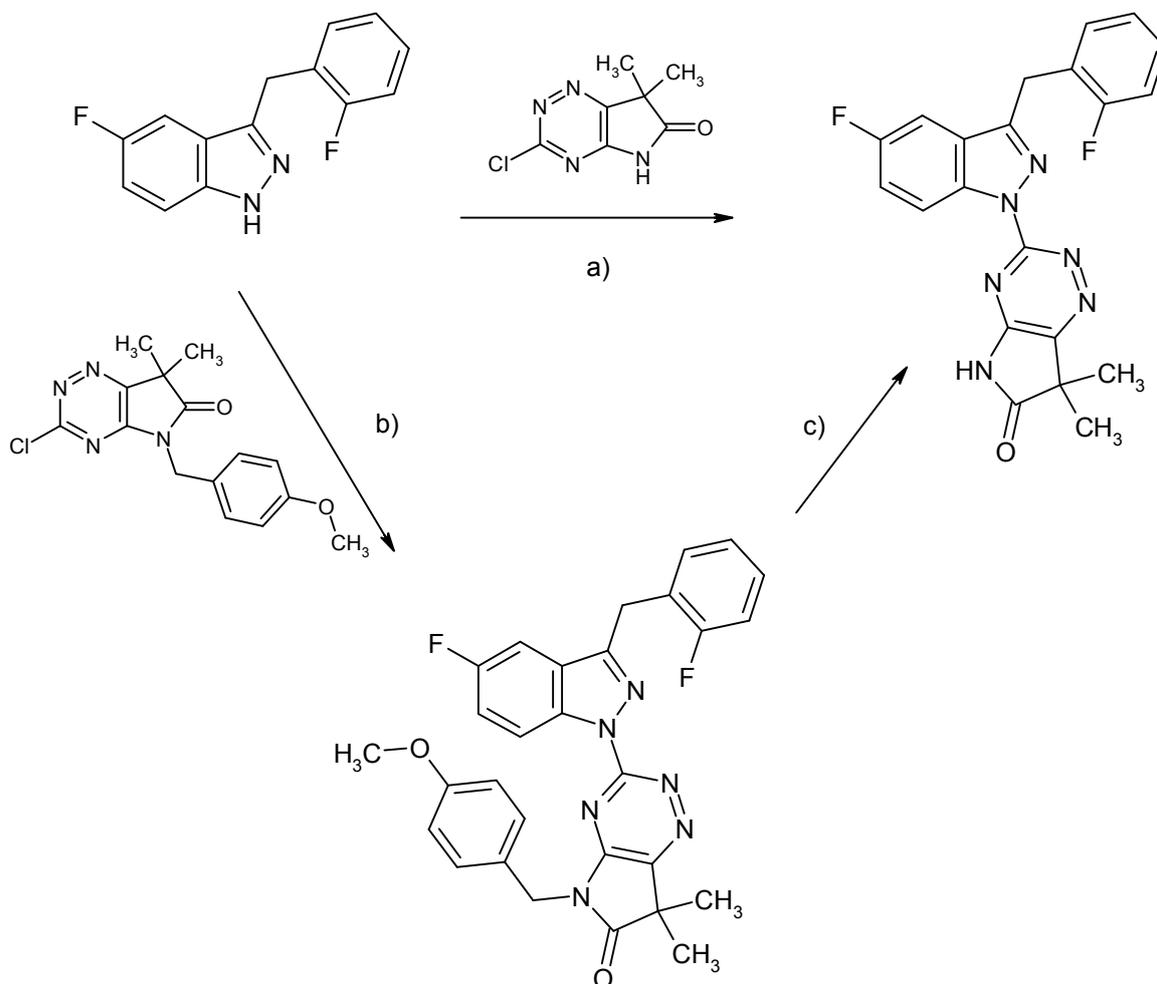
50 Los procedimientos de preparación descritos se pueden ilustrar a modo de ejemplo mediante los siguientes esquemas de síntesis (Esquemas 1 a 4):





[a): dietilzinc, PdCl<sub>2</sub>(dppf), dioxano, 90 °C].

Esquema 4



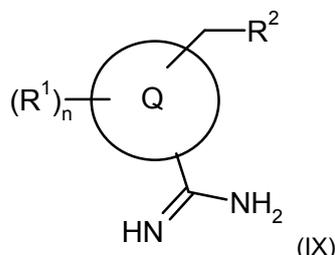
5 [a): NMP, 80 °C – 100 °C, b): NaH, NMP, RT – 80 °C, c): nitrato amono cerio(IV), acetonitrilo, agua, 0 °C - TA]

Otros compuestos de la invención también se pueden preparar opcionalmente por las conversiones de los grupos funcionales de sustituyentes individuales, especialmente aquéllos mencionados para L y R<sup>3</sup>, procediendo a partir de los compuestos de la fórmula (I) obtenidos mediante los procedimientos anteriores. Estas conversiones se realizan mediante procedimientos habituales conocidos por los expertos en la técnica e incluyen, por ejemplo, reacciones  
 10 tales como sustituciones nucleofílicas y electrofílicas, oxidaciones, reducciones, hidrogenaciones, reacciones de

acoplamiento catalizadas por metal de transición, eliminaciones, alquilación, aminación, esterificación, escisión del éster, eterificación, escisión del éter, formación de carbonamidas, e introducción y remoción de los grupos protectores temporales.

5 Los compuestos de la fórmula (II) se conocen a partir de la literatura (véase, por ejemplo WO 2010/065275, WO 2011/115804 y WO 2011/149921) o se pueden preparar en analogía a los procedimientos conocidos de la literatura..

Los compuestos de la fórmula (IV) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (IX).



en la cual n, Q, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son cada uno de ellos como se definieron anteriormente con hidrazina hidrato en un solvente inerte en presencia de una base adecuada.

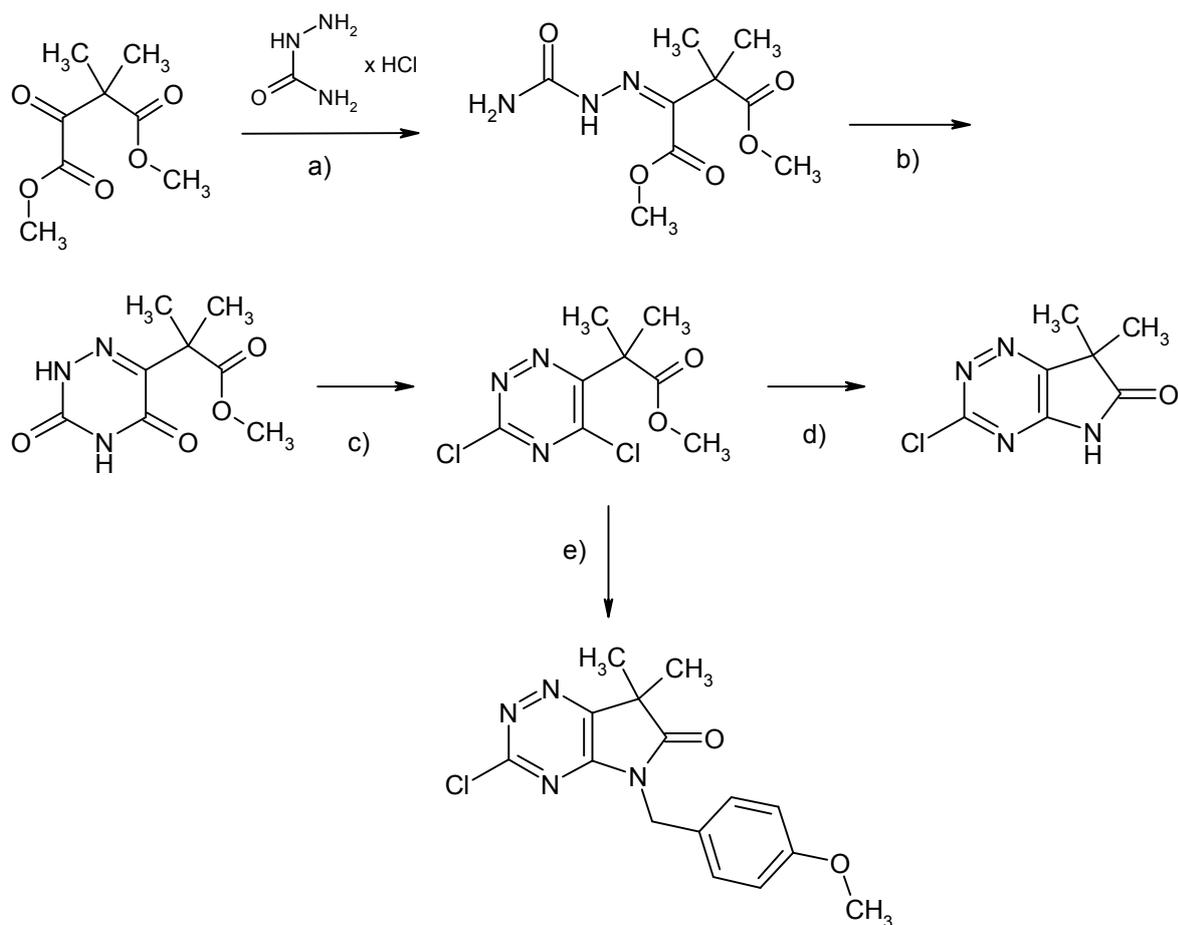
10 Los solventes inertes para la etapa del procedimiento (IX) → (IV) son, por ejemplo, alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol o ter-butanol, éteres tales como éter dietílico, dioxano, dimetoxietano, tetrahidrofurano, glicol dimetil éter o dietilenglicol dimetil éter, hidrocarburos tales como benceno, xileno, tolueno, hexano ciclohexano o fracciones de aceite mineral, u otros solventes tales como dimetilformamida (DMF), dimetil sulfóxido (DMSO), N,N'-dimetilpropilenurea (DMPU), N-metilpirrolidona (NMP), piridina o acetonitrilo. Es igualmente posible usar mezclas de los solventes mencionados. Se da preferencia al etanol.

15 Bases adecuadas para la etapa del procedimiento (IX) → (IV) son hidróxidos de metal alcalino, por ejemplo hidróxido de litio, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, carbonatos de metal alcalino tales como carbonato de litio, carbonato de sodio, carbonato de potasio o carbonato de cesio, carbonatos ácidos de metal alcalino, tales como carbonato ácido de sodio o carbonato ácido de potasio, alcóxidos de metal alcalino tales como metóxido de sodio o metóxido de potasio, etóxido de sodio o etóxido de potasio o ter-butóxido de potasio, o aminas orgánicas tales como trietilamina, diisopropilamina, piridina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) o 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN). Se da preferencia a trietilamina

20 La reacción (IX) → (IV) se efectúa en general dentro de un intervalo de temperatura desde 0 °C a +60 °C, preferentemente desde +10 °C a +30 °C. La conversión se puede realizar a presión estándar o elevada (por ejemplo en el intervalo de 50 a 500 kPa). En general se emplea presión estándar.

Los compuestos de la fórmula (XI) se pueden preparar como se describe en los presentes experimentales para los ejemplos 44A a 48A y en analogía a los mismos. El siguiente esquema, Esquema 5, ilustra la preparación a modo de ejemplo:

Esquema 5



[a): NaOAc, agua, TA; b): NaOMe, MeOH, reflujo; c): POCl<sub>3</sub>, DMF, reflujo; d): amoníaco acuoso, dioxano, TA; e): 4-metoxibencilamina, diisopropiletilamina, THF, 0 °C – TA].

5 Los compuestos de las fórmulas (III-A), (III-B), (III-C), (V) y (IX) están disponibles en el comercio, se conocen a partir de la literatura (cf., por ejemplo, WO 2010/065275, WO 2011/115804 y WO 2011/149921) o se pueden preparar en analogía a los procedimientos conocidos de la literatura.

10 Los compuestos de la invención actúan como potentes estimuladores de la guanilato ciclasa soluble y los inhibidores de la fosfodiesterasa-5, tienen propiedades farmacológicas valiosas y tienen un perfil terapéutico mejorado, por ejemplo con respecto a las propiedades *in vivo* de los mismos y/o las características farmacocinéticas y/o el perfil metabólico de los mismos. Por lo tanto son adecuados para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades en el hombre y los animales.

15 Los compuestos de la invención originan la vasorelajación y la inhibición de la agregación plaquetaria, y conducen a una disminución de la presión sanguínea y a un aumento del flujo sanguíneo coronario. Estos efectos están mediados a través de una estimulación directa de la guanilato ciclasa soluble y el aumento del GMPc intracelular. Además, los compuestos de la invención potencian la acción de las sustancias las cuales aumentan el nivel del GMPc, por ejemplo el EDRF (factor de relajación derivado del endotelio), donantes de NO, protoporfirina IX, ácido araquidónico o derivados de fenilhidrazina.

Los compuestos de la invención son adecuados para el tratamiento y/o la profilaxis de trastornos cardiovasculares, pulmonares, tromboembólicos y fibróticos.

20 Por lo tanto, los compuestos de la invención se pueden usar en medicamentos para el tratamiento y/o la profilaxis de trastornos cardiovasculares, por ejemplo, hipertensión, hipertensión resistente, insuficiencia cardíaca aguda y crónica, arteriopatía coronaria, angina de pecho estable e inestable, trastornos periféricos y cardiovasculares, arritmias, arritmias auriculares y ventriculares y conducción deficiente, por ejemplo bloqueos atrioventricular de grado I-III (bloqueo I-III AB), taquiarritmia supraventricular, fibrilación auricular, aleteo auricular, fibrilación ventricular, aleteo ventricular, taquiarritmia ventricular, taquicardia Torsade de pointes, extrasístole auricular y ventricular, extrasístole de la unión-AV, síndrome de disfunción sinusal, síncope, taquicardia de reentrada del nódulo AV, síndrome de Wolff-Parkinson-White, síndrome coronario agudo (ACS), trastornos cardíacos autoinmunes (pericarditis, endocarditis, valvulitis, aortitis, cardiomiopatías), choque tal como choque cardíogeno, choque septicémico y choque anafiláctico, aneurismas, miocardiopatía dilatada (contracción ventricular prematura (PVC)), para el tratamiento y/o la profilaxis

de trastornos tromboembólicos e isquemias tales como isquemia miocárdica, infarto del miocardio, accidente cerebrovascular, hipertrofia cardíaca, ataques transitorios e isquémicos, preeclampsia, trastornos cardiovasculares inflamatorios, espasmos de las arterias coronarias y arterias periféricas, formación de edema, por ejemplo, edema pulmonar, edema cerebral, edema renal o edema causado por insuficiencia cardíaca, perfusión periférica deficiente, lesión por revascularización, trombosis arterial y venosa, microalbuminaria, insuficiencia del miocardio, disfunción endotelial, para prevención de la reestenosis, tales como después de los tratamiento de trombólisis, angioplastias transluminales percutáneas (PTA), angioplastias coronarias transluminales percutáneas (PTCA), trasplantes cardíacos y revascularización quirúrgica, y lesión micro- y cerebrovascular (vasculitis), niveles elevados de fibrinógeno y LDL de baja densidad, y concentraciones elevadas del inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (PAI-1), y para el tratamiento y/o la profilaxis de disfunción eréctil y disfunción sexual femenina.

En el contexto de la presente invención, el término "insuficiencia cardíaca" además abarca ambas formas aguda y crónica de la insuficiencia cardíaca, y además más tipos específicos o relacionados de la enfermedad, tales como insuficiencia cardíaca descompensada aguda, insuficiencia cardíaca derecha, insuficiencia cardíaca izquierda, insuficiencia global, miocardiopatía isquémica, miocardiopatía dilatada, miocardiopatía hipertrófica, miocardiopatía idiopática, defectos cardíacos congénitos, insuficiencia cardíaca asociada con defectos de la válvula cardíaca, estenosis de la válvula mitral, insuficiencia de la válvula mitral, estenosis de la válvula aórtica, insuficiencia de la válvula aórtica, estenosis de la válvula tricuspídea, insuficiencia de la válvula tricuspídea, estenosis de la válvula pulmonar, defectos de la válvula cardíaca combinados, inflamación del miocardio (miocarditis), miocarditis crónica, miocarditis aguda, miocarditis viral, insuficiencia cardíaca diabética, miocardiopatía alcohólica, tesaurismosis cardíaca, insuficiencia cardíaca diastólica e insuficiencia cardíaca sistólica, y fases agudas del empeoramiento de la insuficiencia cardíaca crónica existente (empeoramiento de la insuficiencia cardíaca).

Además, los compuestos de la invención también se pueden usar para el tratamiento y/o la profilaxis de arteriosclerosis, metabolismo lipídico alterado, hipolipoproteinemias, dislipidemias, hipertrigliceridemias, hiperlipidemias, hipercolesterolemias, abetalipoproteinemias, sitosterolemia, xantomatosis, analfalipoproteinemia hereditaria (enfermedad de Tangier), adiposidad, obesidad e hiperlipidemias combinadas, y además síndrome metabólico.

Además, los compuestos de la invención también se pueden usar para el tratamiento y/o la profilaxis del fenómeno de Raynaud primario y secundario, de trastornos de microcirculación, claudicación, neuropatías periféricas y autónomas, microangiopatías diabéticas, retinopatía diabética, úlceras diabéticas en las extremidades, gangrena, síndrome de CREST, eritematosis, onicomycosis, trastornos reumáticos, y para la promoción de curación de heridas. Los compuestos de la invención también son adecuados para el tratamiento de la distrofia muscular, tales como distrofia muscular de Becker-Kiener (BMD) y distrofia muscular de Duchenne (DMD).

Más aún, los compuestos de la invención son adecuados para el tratamiento de trastornos urológicos, por ejemplo, síndrome de próstata benigno (BPS), hiperplasia de próstata benigna (BPH), adenoma de próstata benigno (BPE), obstrucción de la vejiga urinaria (BOO), síndrome del tracto genitourinario inferior (LUTS, incluyendo síndrome urológico del felino (FUS)), trastornos del sistema genitourinario incluyendo vejiga hiperactiva neurógena (OAB) y (IC), incontinencia (UI), por ejemplo incontinencia mixta, imperiosa, de esfuerzo o por rebosamiento (MUI, UUI, SUI, OUI), dolor pélvico, trastornos benignos y malignos de los órganos en los sistemas genitourinarios masculinos y femeninos.

Más aún, los compuestos de la invención también son adecuados para el tratamiento y/o la profilaxis de trastornos renales, especialmente de insuficiencia renal aguda y crónica, y de insuficiencia renal aguda y crónica. En el contexto de la presente invención, el término insuficiencia renal comprende ambas manifestaciones aguda y crónica de la misma, como también enfermedades renales subyacentes o relacionadas tales como hipoperfusión renal, hipotensión intradialítica, uropatía obstructiva, glomerulopatías, glomerulonefritis, glomerulonefritis aguda, glomerulosclerosis, enfermedades tubulointersticiales, enfermedades nefropáticas tales como enfermedad renal primaria y congénita, nefritis, enfermedades renales inmunológicas tales como rechazo del injerto de riñón y enfermedades renales inducidas por inmunocomplejo, nefropatía inducida por sustancias tóxicas, nefropatía inducida por agentes de contraste, nefropatía diabética y no diabética, pielonefritis, quistes renales, nefrosclerosis, nefrosclerosis hipertensiva y síndrome nefrótico, las cuales se pueden caracterizar de forma diagnóstica por ejemplo por reducción de creatinina de forma anormal y/o excreción de agua, aumento de las concentraciones sanguíneas de urea de forma anormal, nitrógeno, potasio y/o creatinina, actividad alterada de las enzimas renales tales como, por ejemplo, glutamil sintetasa, osmolaridad urinaria alterada o volumen de la orina alterado, microalbuminuria aumentada, macroalbuminuria, lesiones en los glomérulos y las arteriolas, dilatación tubular, hiperfosfatemia y/o necesidad de diálisis. La presente invención además abarca el uso de compuestos de la invención para el tratamiento y/o la profilaxis de secuelas de la insuficiencia renal, por ejemplo, edema pulmonar, insuficiencia cardíaca, uremia, anemia, trastornos electrolíticos (por ejemplo hipercalemia, hiponatremia) y trastornos en huesos y el metabolismo de los hidratos de carbono.

Más aún, los compuestos de la invención también son adecuados para el tratamiento y/o la profilaxis de trastornos asmáticos, hipertensión arterial pulmonar (PAH) y otras formas de hipertensión pulmonar (PH) incluyendo hipertensión pulmonar asociada con la enfermedad cardíaca izquierda, VIH, anemia drepanocítica, tromboembolismos (CTEPH), sarcoidosis, EPOC o fibrosis pulmonar, o enfermedad pulmonar obstructiva-crónica

(EPOC), síndrome disneico respiratorio agudo (SDRA), lesión pulmonar aguda (LPA), deficiencia de la alfa-1 antitripsina (AATD), fibrosis pulmonar, enfisema pulmonar (por ejemplo enfisema pulmonar inducido por el humo del cigarrillo) y fibrosis quística (FQ). Además, los compuestos mencionados se pueden usar como broncodilatadores.

- 5 Los compuestos que se describen en la presente invención además son ingredientes activos para el control de los trastornos del sistema nervioso central caracterizado por trastornos del sistema NO/GMPc. Son adecuados en particular para mejorar la percepción, la concentración, el aprendizaje o la memoria después de deficiencias cognitivas como las que se producen en particular asociadas con situaciones/ enfermedades/ síndromes tales como insuficiencia cognitiva suave, aprendizaje asociado con la edad y deficiencias de la memoria, pérdidas de memoria asociadas con la edad, demencia vascular, trauma craneoencefálico, accidente cerebrovascular, demencia que se produce después del accidente cerebrovascular (demencia pos accidente cerebrovascular), trauma craneoencefálico pos traumático, trastornos de la concentración generales, trastornos de la concentración en niños con problemas de aprendizaje y memoria, enfermedad de Alzheimer, demencia con cuerpos de lewy, demencia con degeneración de los lóbulos frontales incluyendo el síndrome de Pick, enfermedad de Parkinson, parálisis supranuclear progresiva, demencia con degeneración corticobasal, esclerosis amiloides (ALS), enfermedad de Huntington, desmielinización, esclerosis múltiple, degeneración talámica, demencia de Creutzfeld-Jacob, demencia por VIH, esquizofrenia con demencia o psicosis de Korsakoff. Además son adecuados para el tratamiento y/o la profilaxis de los trastornos del sistema nervioso central tales como la ansiedad, la tensión y la depresión, disfunciones sexuales relacionadas con el SNC y trastornos del sueño, y para controlar los trastornos patológicos de la ingesta de alimentos, estimulantes y sustancias adictivas.
- 10
- 15
- 20 Además, los compuestos de la invención son también adecuados para la regulación del flujo sanguíneo encefálico y de este modo son agentes efectivos para el control de la migraña. Además son adecuados para la profilaxis y el control de secuelas del infarto cerebral (Apoplexia cerebri) tales como accidente cerebrovascular, isquemias cerebrales, y trauma cráneo-cerebral. Los compuestos de la invención se pueden usar de igual modo para controlar los estados de dolor y el zumbido de oídos.
- 25 Además, los compuestos de la invención tienen acción antiinflamatoria y por lo tanto se pueden usar como antiinflamatorios para el tratamiento y/o la profilaxis de septicemia (SIRS), insuficiencia orgánica múltiple (MODS, MOF), trastornos inflamatorios del riñón, inflamación del intestino crónica (IBD, enfermedad de Crohn, UC), pancreatitis, peritonitis, trastornos reumatoides, trastornos inflamatorios de la piel y trastornos oculares inflamatorios.
- 30 Además, los compuestos de la invención se pueden usar de igual modo para el tratamiento y la profilaxis de trastornos autoinmunes.
- 35 Además, los compuestos de la invención son adecuados para el tratamiento y la profilaxis de trastornos fibróticos de los órganos internos, por ejemplo del pulmón, del corazón, de los riñones, de la médula ósea y especialmente del hígado, y además de la fibrosis dermatológica y los trastornos fibróticos del ojo. En el contexto de la presente invención, el término "trastornos fibróticos" abarca especialmente los siguientes términos: fibrosis hepática, cirrosis hepática, fibrosis pulmonar, fibrosis endomiocárdica, nefropatía, glomerulonefritis, fibrosis renal intersticial, lesión fibrótica que surge de la diabetes, mielofibrosis y trastornos fibróticos similares, escleroderma, morfea, queloides, cicatrización hipertrófica (incluyendo después de las intervenciones quirúrgicas), nevos, retinopatía diabética, vitreoretinopatía proliferativa y trastornos del tejido conectivo (por ejemplo sarcoidosis).
- 40 Además, los compuestos de la invención son adecuados para el control de la cicatrización posoperatoria, por ejemplo que surge de las operaciones de glaucoma.
- Los compuestos de la invención se pueden usar de igual modo de forma cosmética, en el caso de envejecimiento y piel queratinizada.
- Además, los compuestos de la invención son adecuados para el tratamiento y la profilaxis de hepatitis, neoplasmas, osteoporosis, glaucoma y gastroparesia.
- 45 La presente invención además proporciona el uso de los compuestos de la invención para el tratamiento y/o la profilaxis de trastornos, especialmente de los trastornos antes mencionados.
- La presente invención además proporciona el uso de los compuestos de la invención para el tratamiento y/o la profilaxis de insuficiencia cardíaca, angina de pecho, hipertensión, hipertensión pulmonar, isquemia, trastornos vasculares, insuficiencia renal, trastornos tromboembólicos, trastornos fibróticos y arteriosclerosis.
- 50 La presente invención además proporciona el uso de los compuestos de la invención para la producción de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de trastornos, especialmente de los trastornos antes mencionados.
- 55 La presente invención además proporciona el uso de los compuestos de la invención para la producción de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de insuficiencia cardíaca, angina de pecho, hipertensión, hipertensión pulmonar, isquemia, trastornos vasculares, insuficiencia renal, trastornos tromboembólicos, trastornos fibróticos y arteriosclerosis.

La presente invención además proporciona un procedimiento para el tratamiento y/o la profilaxis de trastornos, especialmente de los trastornos antes mencionados, usando una cantidad eficaz de al menos uno de los compuestos de la invención. Se divulga además un procedimiento para el tratamiento y/o la profilaxis de insuficiencia cardíaca, angina de pecho, hipertensión, hipertensión pulmonar, isquemia, trastornos vasculares, insuficiencia renal, trastornos tromboembólicos, trastornos fibróticos y arteriosclerosis usando una cantidad eficaz de al menos uno de los compuestos de la invención.

Los compuestos de la invención se pueden emplear solos o, si se requiere, en combinación con otros ingredientes activos. La presente invención proporciona además medicamentos que comprenden al menos uno de los compuestos de la invención y uno o más de otros ingredientes activos, especialmente para el tratamiento y/o la profilaxis de los trastornos antes mencionados. Ejemplos preferidos de las combinaciones de ingredientes activos incluyen:

- nitratos orgánicos y donantes de NO, por ejemplo nitroprusiato de sodio, nitroglicerina, isosorbida mononitrato, isosorbida dinitrato, molsidomina o SIN1, y NO inhalado;
- compuestos que inhiben la descomposición de la guanosina monofosfato cíclica (GMPc), por ejemplo inhibidores de fosfodiesterasas (PDE) 1, 2 y/o 5, especialmente los inhibidores de la PDE 5 tales como sildenafil, vardenafil y tadalafil;
- agentes antitrombóticos, a modo de ejemplo y con preferencia del grupo de los inhibidores de agregación plaquetaria, los anticoagulantes o las sustancias profibrinolíticas;
- ingredientes activos hipotensores, a modo de ejemplo y con preferencia del grupo de los antagonistas de calcio, antagonistas de la angiotensina AII, inhibidores de ACE, antagonistas de endotelina, inhibidores de renina, bloqueadores del receptor alfa, bloqueadores del receptor beta, antagonistas del receptor mineralocorticoide, y los diuréticos; y/o
- los ingredientes activos que modifican el metabolismo lipídico, a modo de ejemplo y con preferencia del grupo de los agonistas del receptor tiroide, inhibidores de la síntesis del colesterol, a modo de ejemplo y con preferencia inhibidores de la HMG-CoA reductasa o inhibidores de la síntesis de esqualeno, los inhibidores de ACAT, inhibidores de CETP, inhibidores de MTP, agonistas de PPAR-alfa, PPAR-gamma y/o PPAR-delta, inhibidores de la absorción del colesterol, inhibidores de lipasa, adsorbentes del ácido biliar polimérico, inhibidores de la reabsorción del ácido biliar y antagonistas de lipoproteína (a).

Se entiende que los agentes antitrombóticos preferentemente se refieren a compuestos del grupo de los inhibidores de agregación plaquetaria, a los anticoagulantes o a las sustancias profibrinolíticas.

En una realización preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un inhibidor de agregación plaquetaria, siendo ejemplos preferidos aspirina, clopidogrel, ticlopidin o dipiridamol.

En una realización preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un inhibidor de trombina, a modo de ejemplo y con preferencia ximelagatran, dabigatran, melagatran, bivalirudin o clexano.

En una realización preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un antagonista de GPIIb/IIIa, siendo los ejemplos preferidos tirofiban o abciximab.

En una realización preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un inhibidor del factor Xa, siendo los ejemplos preferidos rivaroxaban, DU-176b, apixaban, otamixaban, fidexaban, razaxaban, fondaparinux, idraparinux, PMD-3112, YM-150, KFA-1982, EMD-503982, MCM-17, MLN-1021, DX 9065a, DPC 906, JTV 803, SSR-126512 o SSR-128428.

En una realización preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con heparina o un derivado de heparina de bajo peso molecular (BPM).

En una realización preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un antagonista de la vitamina K, un ejemplo preferido es coumarin.

Preferentemente los agentes hipotensores se refieren a los compuestos del grupo de los antagonistas de calcio, antagonistas de angiotensina AII, inhibidores de ACE, antagonistas de endotelina, inhibidores de renina, bloqueadores del receptor alfa, bloqueadores del receptor beta, antagonistas del receptor mineralocorticoide, y los diuréticos.

En una realización preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un antagonista de calcio, los ejemplos preferidos son nifedipina, amlodipina, verapamil o diltiazem.

En una realización preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un bloqueador del receptor alfa-1, un ejemplo preferido es el prazosin.

- En una realización preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un bloqueador del receptor beta, los ejemplos preferidos son propranolol, atenolol, timolol, pindolol, alprenolol, oxprenolol, penbutolol, bupranolol, metipranolol, nadolol, mepindolol, carazolol, sotalol, metoprolol, betaxolol, celiprolol, bisoprolol, carteolol, esmolol, labetalol, carvedilol, adaprolol, landiolol, nebivolol, epanolol o bucindolol.
- 5 En una realización preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un antagonista de angiotensina All, a modo de ejemplo y con preferencia losartan, candesartan, valsartan, telmisartan o embursatan.
- En una realización preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un inhibidor de ACE, los ejemplos preferidos son enalapril, captopril, lisinopril, ramipril, delapril, fosinopril, quinopril, perindopril o trandopril.
- 10 En una realización preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un antagonista de endotelina, los ejemplos preferidos son bosentan, darusentan, ambrisentan o sitaxsentan.
- En una realización preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un inhibidor de renina, a modo de ejemplo y con preferencia aliskiren, SPP-600 o SPP-800.
- 15 En una realización preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un antagonista del receptor mineralocorticoide, a modo de ejemplo y con preferencia espironolactona o eplerenona.
- En una realización preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un diurético de asa, por ejemplo, furosemida, torasemida, bumetanida y piretanida, con diuréticos que ahorran potasio, por ejemplo amilorida y triamtereno, con antagonistas de aldosterona, por ejemplo espironolactona, canrenoato de potasio y eplerenona, y además diuréticos de tiazida, por ejemplo, hidroclorotiazida, clortalidona, xipamida e indapamida.
- 20 Preferentemente los agentes que alteran el metabolismo lipídico se refieren a compuestos del grupo de los inhibidores de CETP, agonistas del receptor tiroide, inhibidores de la síntesis del colesterol tales como inhibidores de HMG-CoA reductasa o inhibidores de la síntesis de esqualeno, inhibidores de ACAT, inhibidores de MTP, agonistas de PPAR-alfa, PPAR-gamma y/o PPAR-delta, inhibidores de la absorción del colesterol, adsorbentes del ácido biliar polimérico, inhibidores de la reabsorción del ácido biliar, inhibidores de lipasa y antagonistas de lipoproteína (a).
- 25 En una realización preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un inhibidor de CETP, los ejemplos preferidos son dalcetrapib, BAY 60-5521, anacetrapib o vacuna de CETP (CETi-1)
- En una realización preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un agonista del receptor de tiroides, los ejemplos preferidos son D-tiroxina, 3,5,3'-triiodotironin (T3), CGS 23425 o axitiroma (CGS 26214).
- 30 En una realización preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un inhibidor de HMG-CoA reductasa de la clase de las estatinas, los ejemplos preferidos son lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, rosuvastatina o pitavastatina.
- 35 En una realización preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un inhibidor de la síntesis de esqualeno, los ejemplos preferidos son BMS-188494 o TAK-475.
- En una realización preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un inhibidor de ACAT, los ejemplos preferidos son avasimiba, melinamida, pactimibe, eflucimibe o SMP-797.
- 40 En una realización preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un inhibidor de MTP, los ejemplos preferidos son implitapida, BMS-201038, R-103757 o JTT-130.
- En una realización preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un agonista de PPAR-gamma, los ejemplos preferidos son pioglitazona o rosiglitazona.
- En una realización preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un agonista PPAR-delta, a modo de ejemplo y con preferencia GW 501516 o BAY 68-5042.
- 45 En una realización preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un inhibidor de la absorción del colesterol, los ejemplos preferidos son ezetimibe, tiqueside o pamaqueside.
- En una realización preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un inhibidor de lipasa, un ejemplo preferido es el orlistat.
- 50 En una realización preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un adsorbente del ácido biliar polimérico, los ejemplos preferidos son colestiramina, coletipol, colesolvam ColestaGel o colestimida.

En una realización preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un inhibidor de la reabsorción del ácido biliar, los ejemplos preferidos son los inhibidores de ASBT (= IBAT), por ejemplo AZD-7806, S-8921, AK-105, BARI-1741, SC-435 o SC-635.

5 En una realización preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un antagonista de la lipoproteína(a), los ejemplos preferidos son gemcabeno calcio (CI-1027) o el ácido nicotínico.

La presente invención además proporciona medicamentos que comprenden al menos un compuesto de la invención, típicamente junto con uno o más excipientes inertes no tóxicos adecuados desde el punto de vista farmacéutico, y el uso de los mismos para los fines antes mencionados.

10 Los compuestos de la invención pueden actuar de forma sistémica y/o local. A este fin, se pueden administrar de una manera adecuada, por ejemplo por vía oral, parenteral, pulmonar, nasal, sublingual, lingual, bucal, rectal, dérmica, transdérmica, conjuntival, ótica o en forma de un implante o prótesis endovascular.

Para estas vías de administración, los compuestos de la invención se pueden administrar en formas de administración adecuadas.

15 Las formas de administración adecuadas para la administración oral son aquéllas que trabajan de acuerdo con la técnica anterior, las cuales liberan los compuestos de la invención de forma rápida y/o de una manera modificada y que contienen los compuestos de la invención en forma cristalina y/o amorfa y/o disuelta, por ejemplo comprimidos (comprimidos sin recubrimiento o recubiertos, por ejemplo con recubrimientos resistentes al jugo gástrico o de disolución retardada o insolubles los cuales controlan la liberación del compuesto de la invención), comprimidos o películas/elipsoides que se desintegran rápidamente en la cavidad bucal, películas/líofilizados o cápsulas (por ejemplo cápsulas de gelatina blanda o dura), comprimidos recubiertos con azúcar, gránulos, pellets, polvos, emulsiones, suspensiones, aerosoles o soluciones.

20

La administración parenteral puede evitar una etapa de absorción (por ej., por vía intravenosa, intraarterial, intracardiaca, intraespinal o intralumbar) o incluir una absorción (por ej., por vía intramuscular, subcutánea, intracutánea, percutánea o intraperitoneal). Las formas de administración adecuadas para administración parenteral incluyen formulaciones para inyección e infusión en la forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, líofilizados o polvos estériles.

25

Para las otras vías de administración, los ejemplos adecuados son la formas de medicamentos inhalables (incluyendo inhaladores, nebulizadores), gotas nasales, soluciones o pulverizaciones, comprimidos, películas/elipsoides o cápsulas para administración lingual, sublingual o bucal, supositorios, preparaciones oftalmológicas u oculares, cápsulas vaginales, suspensiones acuosas (lociones, mezclas para agitar), suspensiones lipofílicas, ungüentos, cremas, sistemas terapéuticos transdérmicos (por ej., parches), leche, pastas, espumas, polvos para aspersión, implantes o prótesis endovasculares.

30

Se da preferencia a la administración oral o parenteral, especialmente la administración oral.

35 Los compuestos de la invención se pueden convertir a las formas de administración mencionadas. Esto puede obtenerse de una manera conocida per se mezclando con excipientes inertes no tóxicos adecuados desde el punto de vista farmacéutico. Estos excipientes incluyen vehículos (por ejemplo celulosa microcristalina, lactosa, manitol), solventes (por ej., polietilenglicoles líquidos), emulsionantes y agentes dispersantes o humectantes (por ejemplo dodecilsulfato sódico, polioxisorbitán oleato), aglutinantes (por ejemplo polivinilpirrolidona), polímeros sintéticos y naturales (por ejemplo albúmina), estabilizantes (por ej., antioxidantes, por ejemplo ácido ascórbico), tintes (por ej., pigmentos inorgánicos, por ejemplo óxidos de hierro) y correctores del sabor y/o el olor.

40

En general, se ha hallado que es ventajoso en el caso de la administración parenteral administrar cantidades de aproximadamente 0,001 a 1 mg/kg, preferentemente aproximadamente 0,01 a 0,5 mg/kg, de peso corporal para obtener resultados efectivos. En el caso de la administración oral, la dosificación es aproximadamente 0,001 a 2 mg/kg, preferentemente aproximadamente 0,001 a 1 mg/kg, de peso corporal.

45 Sin embargo puede ser necesario cuando sea apropiado desviarse de las cantidades establecidas, específicamente como una función del peso corporal, la vía de administración, la respuesta al ingrediente activo, la naturaleza de la preparación y el tiempo o el intervalo en el cual la administración tiene lugar. Por ejemplo, en algunos casos, menos que la cantidad antes mencionada puede ser suficiente, mientras que en otros casos el límite superior mencionado debe ser excedido. En el caso de la administración cantidades más grandes, puede ser aconsejable dividirlas en varias dosis individuales durante el día.

50

Los ejemplos de trabajo que siguen a continuación ilustran la invención. La invención no está limitada a los ejemplos.

Los porcentajes en las pruebas y en los ejemplos que siguen son porcentajes en peso a menos que se establezca lo contrario, las partes son partes en peso. Las relaciones de solvente, las relaciones de dilución y las figuras de concentración para los líquidos/ soluciones líquidas se basan en el volumen.

55

**A. Ejemplos**

Los ejemplos de la presente invención son solo aquellos que entran en la Fórmula (I), tal como se define en las reivindicaciones.

**Abreviaturas y acrónimos:**

ac.	solución acuosa
calc.	calculado
br s	ancho singulete (en RMN)
DCI	ionización química directa (en EM)
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetil sulfóxido
eq.	equivalente(s)
ESI	ionización por electroaspersión (en EM)
Et	etilo
h	hora(s)
HPLC	cromatografía líquida de alta resolución y alta presión
HRMS	espectrometría de masa de alta resolución
conc.	concentrado
LC-MS	Cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masa
Me	metilo
min	minuto(s)
EM	espectrometría de masa
RMN	espectrometría de resonancia magnética nuclear
PdCl <sub>2</sub> (dppf)xCH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	complejo [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]dicloropaldio(II)- diclorometano
Ph	fenilo
TA	temperatura ambiente
T <sub>r</sub>	tiempo de retención (en HPLC)
THF	tetrahidrofurano
UV	espectrometría ultravioleta
v/v	relación volumen a volumen (de una solución)

5

**Procedimientos LC/MS:**Procedimiento 1:

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

10

Procedimiento 2:

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

15

Procedimiento 3:

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

20

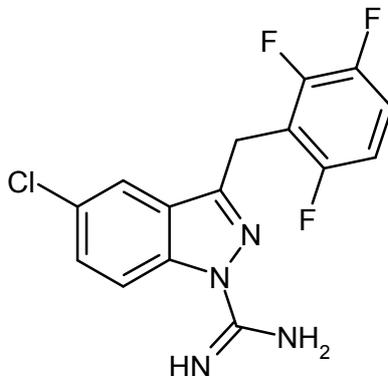
Procedimiento 4:

tipo de instrumento de EM: Waters (Micromass) Quattro Micro; tipo de instrumento de HPLC: Agilent 1100 Series; columna: Thermo Hypersil GOLD 3 μ 20 x 4 mm; eluyente A: 1 l agua + 0,5 ml 50 % de ácido fórmico, eluyente B: 1 l acetonitrilo + 0,5 ml 50 % de ácido fórmico; gradiente: 0,0 min 100 % A → 3,0 min 10 % A → 4,0 min 10 % A; horno: 50 °C; caudal: 2 ml/min; detección UV: 210 nm.

25

**Compuestos de partida e intermedios:****Ejemplo 1A**

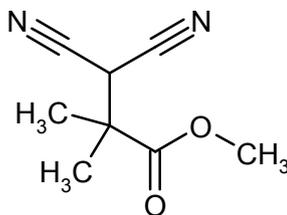
5-cloro-3-(2,3,6-trifluorobencil)-1H-indazol-1-carboximidamida



- 5 Inicialmente se cargaron 4,60 g (10,96 mmoles) de 2-[1-(2-bromo-5-clorofenil)-2-(2,3,6-trifluorofenil)etiliden]hidrazina carboximidamida (la síntesis de este compuesto se describe en el documento WO 2010/065275, Ejemplo 3, Etapa B, página 6-37) y 2,09 g (10,96 mmoles) de yoduro de cobre (I) en NMP (150 ml) en un matraz de base redonda de 1 litro, y posteriormente se agitó en un baño de aceite precalentado hasta 170 °C durante 14 minutos. A continuación la mezcla de reacción se enfrió en un baño helado y se mezcló con una mezcla de hielo/agua (400 ml) y se adicionó solución de amoníaco acuoso concentrado (200 ml). Después de agitar durante 15 minutos, los sólidos se filtraron con succión. El residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó dos veces con agua y se secó, y el solvente se eliminó en un evaporador rotatorio. Se obtuvieron 3,00 g (39 % de teoría, 49 % de pureza) del compuesto del título. El producto bruto se hizo reaccionar sin purificación posterior.
- 10 LC-MS (Procedimiento 1):  $T_r = 0,80$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 339$  (M+H)<sup>+</sup>

**15 Ejemplo 2A**

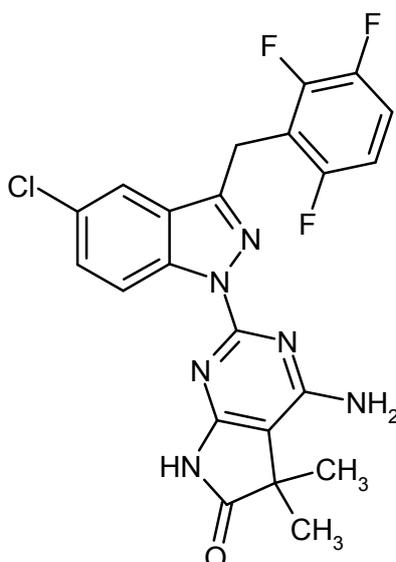
3,3-diciano-2,2-dimetilpropanoato de metilo



- 20 En THF (91 ml), se mezclaron de forma gradual 1,816 g (45,411 mmoles) de hidruro de sodio (60 % en aceite mineral) con 3 g (45,411 mmoles) de malononitrilo. A continuación, se adicionaron, 5,876 ml (45,411 mmoles) de 2-bromo-2-metilpropanoato de metilo y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. A partir de ahí, se adicionaron, 5,876 ml (45,411 mmoles) de 2-bromo-2-metilpropanoato de metilo y la mezcla de reacción se calentó hasta 50 °C durante toda la noche. Luego todavía se adicionaron otros 1,762 ml (13,623 mmoles) de 2-bromo-2-metilpropanoato de metilo y la mezcla de reacción se calentó hasta 50 °C durante otras 4 horas. La mezcla se mezcló posteriormente con solución de carbonato ácido de sodio acuoso saturado y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución de cloruro de sodio acuoso saturado, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron hasta sequedad. Esto dio 8,9 g del producto bruto, el cual se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (4:1 ciclohexano-acetato de etilo).
- 25 Rendimiento: 6,47 g (85 % de teoría)
- <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1,40 (s, 6H), 3,74 (s, 3H), 5,27 (s, 1H).

**30 Ejemplo 3A**

4-amino-2-[5-cloro-3-(2,3,6-trifluorobencil)-1H-indazol-1-il]-5,5-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-ona

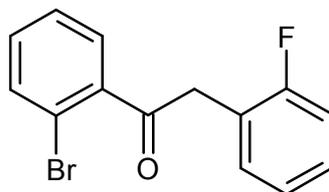


5 Inicialmente se cargaron 350 mg (0,52 mmoles, 49 % de pureza) del producto bruto del ejemplo 1A y 301 mg (1,81 mmoles) del ejemplo 2A en ter-butanol (2,3 ml), y se adicionaron 98,6 mg (0,88 mmoles) de ter-butóxido de potasio. La mezcla de reacción se calentó hasta reflujo durante 18 horas. Después del enfriamiento, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con aprox. 7 % de solución de cloruro de amonio acuoso. La fase orgánica se secó y el solvente se eliminó en un evaporador rotatorio. El residuo se purificó por cromatografía en 150 ml de gel de sílice con 1:1 de ciclohexano/ acetato de etilo. Se obtuvieron 120 mg (38 % de teoría) del compuesto del título.

10 LC-MS (Procedimiento 2):  $T_r = 1,14$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 473$  (M+H)<sup>+</sup>  
<sup>1</sup>H RMN (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm]= 1,34 (s, 6H), 4,46 (s, 2H), 7,00 (br. s., 2H), 7,16 - 7,25 (m, 1H), 7,42 - 7,51 (m, 1H), 7,51 - 7,58 (m, 1H), 7,90 - 7,94 (m, 1H), 8,83 (d, 1H), 11,10 (s, 1H).

#### Ejemplo 4A

1-(2-bromofenil)-2-(2-fluorofenil)etanona



15 Inicialmente se cargaron 15,0 g (69,8 mmoles) de 2-bromobenzoato de metilo y 11,8 g (76,7 mmoles) de ácido 2-fluorofenilacético a -70 °C en una atmósfera de argón en THF (278 ml) y se adicionaron 174 ml de una solución 1M de hexametildisilazano de sodio en THF gota a gota durante 20 min. La mezcla de reacción se entibió hasta 0 °C y se agitó a esta temperatura durante 30 min y se adicionó ácido clorhídrico 1N (278 ml). Después de agitar vigorosamente con evolución de gas eliminación de CO<sub>2</sub>) durante 1 hora, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (500 ml). La fase orgánica se lavó dos veces con solución de carbonato ácido de sodio, una vez con agua y una vez con solución de cloruro de sodio saturado acuoso. Después de secar y eliminar el solvente de un evaporador rotatorio, se obtuvieron 16,8 g de residuo (55 % de pureza). El residuo se disolvió en THF (140 ml), se adicionó solución de hidróxido de sodio 1N (70 ml) y la mezcla se agitó a TA durante 4 h, para hidrolizar el exceso de éster. El THF se eliminó en un evaporador rotatorio, y la fase acuosa se extrajo con éter dietílico y la fase orgánica se lavó con solución de carbonato ácido de sodio saturado y solución de cloruro de sodio saturado acuoso.

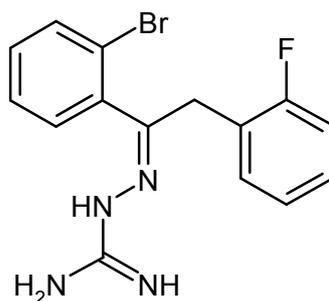
20 Después de secar y eliminar el solvente, se obtuvieron 12,2 g de residuo (aprox. 80 % de pureza). El residuo se disolvió en THF (100 ml), se adicionó solución de hidróxido de sodio 1N (40 ml) y la mezcla se agitó a TA durante toda la noche. El THF se eliminó en un evaporador rotatorio, y la fase acuosa se extrajo con éter dietílico y la fase orgánica se lavó con solución de carbonato ácido de sodio saturado y solución de cloruro de sodio saturado acuoso.

25 Después de secar y eliminar el solvente, se aislaron 7,90 g (37 % de teoría) del compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm]= 4,35 (s, 2H), 7,14 - 7,22 (m, 2H), 7,30 - 7,39 (m, 2H), 7,41 - 7,47 (m, 1H), 7,49 - 7,55 (m, 1H), 7,70 - 7,78 (m, 2H).

30

#### Ejemplo 5A

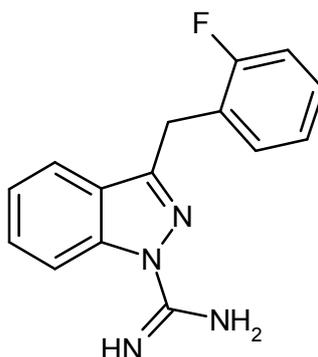
2-[1-(2-bromofenil)-2-(2-fluorofenil)etiliden]hidrazina carboximidamida



- 5 Inicialmente se cargaron 7,80 g (26,6 mmoles) del ejemplo 4A y 5,88 g (53,2 mmoles) de clorhidrato aminoguanidina e etilenglicol (193 ml) y se adicionaron 8,50 g (59,9 mmoles) de trifluoruro borónico - éter dietílico. La mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 2 horas usando un aparato de destilación. Después del enfriamiento, se  
 10 adicionaron otros 5,88 g (53,2 mmoles) de clorhidrato de aminoguanidina y 8,50 g (59,9 mmoles) del complejo de trifluoruro borónico- éter dietílico y la mezcla se agitó a 120 °C durante 3 horas. Después del enfriamiento, se agregó agua (750 ml) y se usó solución de hidróxido de sodio 1N para establecer un pH de 11-12. Después del inicio de la formación cristalina, se adicionaron 300 g de hielo, la mezcla se agitó durante 5 min y posteriormente los sólidos se filtraron. El residuo se lavó primero con agua, luego con pentano, y se secó a presión reducida. Se obtuvieron 8,30 g (87 % de teoría) del compuesto del título.  
 LC-MS (Procedimiento 1):  $T_r = 0,78$  min; MS (ESIpos):  $m/z$  (Br isotopo 1 + 2) = 349 + 351 (M+H)<sup>+</sup>

#### Ejemplo 6A

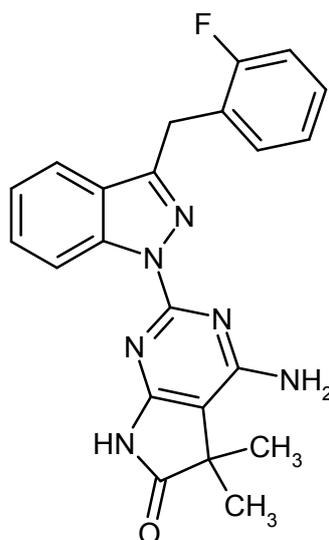
3-(2-fluorobencil)-1H-indazol-1-carboximidamida



- 15 Se calentaron 320 ml de N-metilpirrolidona hasta 140 °C, 8,20 g (23,5 mmoles) del ejemplo 5A y 4,47 g (23,5 mmoles) de yoduro de cobre(I) y la mezcla se agitó a temperatura del baño 170 °C durante 14 min. La mezcla de reacción posteriormente se adicionó gradualmente a 1 litro de agua helada, y se adicionó solución de amoníaco acuoso concentrado (350 ml). Después de agitar durante 5 minutos, se adicionó 1 litro de acetato de etilo y la  
 20 mezcla se agitó durante 10 min. La fase acuosa se extrajo una vez con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se lavaron tres veces con agua. Después de secar y eliminar el solvente de un evaporador rotatorio, se obtuvieron 7,10 g (74 % de teoría, 66 % de pureza) del compuesto del título. El producto bruto se hizo reaccionar sin purificación posterior.  
 LC-MS (Procedimiento 1):  $T_r = 0,68$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 269$  (M+H)<sup>+</sup>

#### Ejemplo 7A

- 25 4-amino-2-[3-(2-fluorobencil)-1H-indazol-1-il]-5,5-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-ona



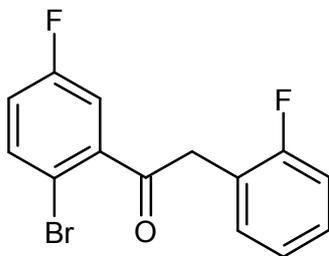
Inicialmente se cargaron 7,00 g (17,2 mmoles, 66 % de pureza) del producto bruto del ejemplo 6A y 5,72 g (34,4 mmoles) del ejemplo 2A en ter-butanol (77,0 ml), y se adicionaron 3,29 g (29,3 mmoles) de ter-butóxido de potasio. La mezcla de reacción se calentó hasta reflujo durante 18 horas. Después del enfriamiento, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con aprox. 7 % de solución de cloruro de amonio acuoso. La fase orgánica se lavó con solución de cloruro de sodio acuoso saturado y se secó, y el solvente se eliminó en un evaporador rotatorio. El residuo se purificó por cromatografía en 600 ml de gel de sílice con 2:3 de ciclohexano/ acetato de etilo. Se obtuvieron 2,20 g (29 % de teoría) del compuesto del título en forma sólida.

LC-MS (Procedimiento 3):  $T_r = 2,19$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 403$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm]= 1,35 (s, 6H), 4,39 (s, 2H), 6,97 (br. s., 2H), 7,11 - 7,18 (m, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,24 - 7,33 (m, 2H), 7,36 (t, 1H), 7,50 (t, 1H), 7,70 (d, 1H), 8,82 (d, 1H), 11,10 (s, 1H).

### Ejemplo 8A

1-(2-bromo-5-fluorofenil)-2-(2-fluorofenil)etanona

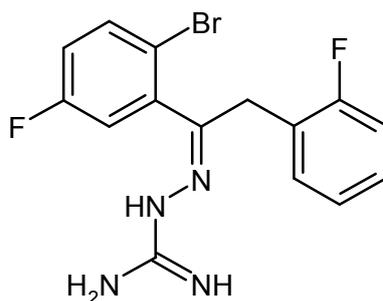


Inicialmente se cargaron 15,0 g (63,1 mmoles) de 2-bromo-5-fluorobenzoato de metilo y 11,7 g (75,7 mmoles) de ácido 2-fluorofenilacético a -70 °C en una atmósfera de argón en THF (278 ml) y se adicionó una solución 1M de hexametildisilazano de sodio en THF (158 ml) gota a gota durante 20 min. La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 30 min, se entibió a 0 °C durante otros 30 min., y posteriormente se adicionó ácido clorhídrico 1N (251 ml). Después de agitar vigorosamente con evolución de gas (eliminación de CO<sub>2</sub>) durante 1 hora, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (700 ml). La fase orgánica se lavó dos veces con solución de carbonato ácido de sodio, una vez con agua y una vez con solución de cloruro de sodio saturado acuoso. Después de secar y eliminar el solvente de un evaporador rotatorio, se obtuvieron 16,9 g de residuo (50 % de pureza). El residuo se disolvió en THF (200 ml), se adicionó solución de hidróxido de sodio 1N (100 ml) y la mezcla se agitó a TA durante toda la noche. El THF se eliminó en un evaporador rotatorio, y la fase acuosa se extrajo con éter dietílico y la fase orgánica se lavó con solución de carbonato ácido de sodio acuoso saturado y solución de cloruro de sodio saturado acuoso. Después de secar y eliminar el solvente en un evaporador rotatorio, se aislaron 9,10 g (42 % de teoría) del compuesto del título en forma sólida.

<sup>1</sup>H RMN (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm]= 4,36 (s, 2H), 7,14 - 7,24 (m, 2H), 7,30 - 7,39 (m, 3H), 7,71 - 7,80 (m, 2H).

### Ejemplo 9A

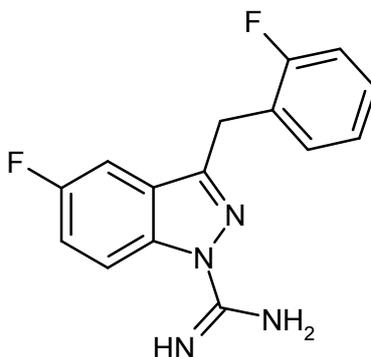
2-[1-(2-bromo-5-fluorofenil)-2-(2-fluorofenil)etiliden]hidrazina carboximidamida



5 Inicialmente se cargaron 9,00 g (26,6 mmoles) del ejemplo 8A y 6,40 g (58,9 mmoles) de clorhidrato aminoguanidina en etilenglicol (207 ml) y se adicionaron 9,24 g (59,9 mmoles) del complejo de trifluoruro borónico - éter dietílico. La mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 2 horas usando un aparato de destilación. Después del enfriamiento, se adicionaron otros 6,40 g (58,9 mmoles) de clorhidrato de aminoguanidina y 9,24 g (65,1 mmoles) del complejo de trifluoruro borónico- éter dietílico y la mezcla se agitó a 120 °C durante 3 horas. Después del enfriamiento, la mezcla de reacción se agregó gradualmente al agua (800 ml) y se usó solución de hidróxido de sodio 1N para establecer un pH de 11-12. Después del inicio de la formación del precipitado, se adicionaron 300 g de hielo y la mezcla se agitó durante 15 min. Debido a la pegajosidad del precipitado, el agua se decantó y el residuo se extrajo por agitación dos veces más con 200 ml de agua cada vez. El precipitado pegajoso se disolvió en 10 éter dietílico y se lavó con agua, la fase orgánica se secó, el solvente se eliminó en un evaporador rotatorio y se aislaron 6,00 g (54 % de teoría) del compuesto del título en forma de una espuma. LC-MS (Procedimiento 1):  $T_r = 0,80$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 367 + 369$  (M+H)<sup>+</sup>

#### Ejemplo 10A

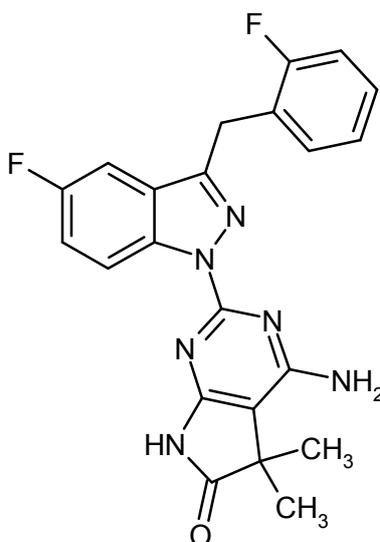
15 5-fluoro-3-(2-fluorobencil)-1H-indazol-1-carboximidamida



20 Se calentaron 222 ml de N-metilpirrolidona hasta 140 °C, 6,00 g (16,3 mmoles) del ejemplo 9A y 3,11 g (16,3 mmoles) de yoduro de cobre(I) y la mezcla se agitó a temperatura del baño 170 °C durante 14 min. La mezcla de reacción posteriormente se adicionó gradualmente a 700 ml de agua helada, y se adicionó solución de amoníaco acuoso concentrado (230 ml). Después de agitar durante 5 minutos, se adicionó 700 ml de acetato de etilo y la mezcla se agitó durante 10 min. La fase acuosa se extrajo una vez con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se lavaron tres veces con agua. Después de secar y eliminar el solvente de un evaporador rotatorio, se obtuvieron 6,00 g (64 % de teoría, 50 % de pureza). del producto. El producto bruto se hizo reaccionar sin purificación posterior. 25 LC-MS (Procedimiento 3):  $T_r = 1,60$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 287$  (M+H)<sup>+</sup>

#### Ejemplo 11A

4-amino-2-[5-fluoro-3-(2-fluorobencil)-1H-indazol-1-il]-5,5-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona



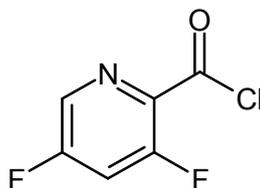
5 Inicialmente se cargaron 6,00 g (aprox. 10,5 mmoles, 50 % de pureza) del producto bruto del ejemplo 10A y 5,22 g (31,4 mmoles) del ejemplo 2A en ter-butanol (46,0 ml), y se adicionaron 2,00 g (17,8 mmoles) de ter-butóxido de potasio. La mezcla de reacción se calentó hasta reflujo durante 18 horas. Después del enfriamiento, la mezcla se diluyó con acetato de etilo y se extrajo con aprox. 7 % de solución de cloruro de amonio acuoso. La fase orgánica se lavó con solución de cloruro de sodio acuoso saturado y se secó, y el solvente se eliminó en un evaporador rotatorio. El residuo se purificó por cromatografía en 600 ml de gel de sílice con 2:3 de ciclohexano/ acetato de etilo. Las fracciones que contienen el producto se concentraron y se agitaron con aprox. 20 ml de éter dietílico, se filtraron con succión y se lavaron con éter dietílico. Se obtuvieron 1,80 g (37 % de teoría) del compuesto del título en forma sólida.

10

LC-MS (Procedimiento 1):  $T_r = 1,00$  min; EM (ESlpos):  $m/z = 421$  (M+H)<sup>+</sup>

### Ejemplo 12A

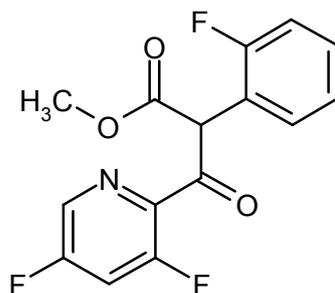
Cloruro de 3,5-difluoropiridin-2-carbonilo



15 Una suspensión de 5,00 g (31,4 mmoles) de ácido 3,5-difluoropiridin-2-carboxílico en cloruro de tionilo (21 ml) se calentó hasta reflujo durante 5 horas. La solución se concentró, y el residuo se elaboró dos veces en un poco de tolueno y se concentró nuevamente. Esto dio 3,80 g de un sólido, el cual se convirtió posteriormente directamente sin purificación posterior.

### Ejemplo 13A

20 3-(3,5-difluoropiridin-2-il)-2-(2-fluorofenil)-3-oxopropanoato de metilo



Se cargaron inicialmente 21,4 ml (21,4 mmoles) de hexametildisilazida de litio (1,0 M en THF) en THF (30 ml) en argón y se adiciono gota a gota una solución de 3,00 g (17,8 mmoles) de 2-fluorofenilacetato de metilo en THF (15

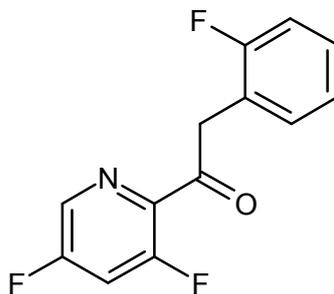
ml) a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1 hora, y luego se adicionó gota a gota una solución de 3,80 g (21,4 mmoles) del compuesto del ejemplo 12A en THF (15 ml). La solución se agitó a -78 °C durante 1 hora, posteriormente se llevó a TA y se adicionó solución de cloruro de amonio acuoso saturado en porciones. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se agitó con MTBE, los sólidos se filtraron y el filtrado se concentró. Cromatografía de gel de sílice (eluyente: 30:1, 20:1 ciclohexano-acetato de etilo) del residuo dio 3,66 g (87 % de pureza, 57 % de teoría) del compuesto del título. El producto bruto se convirtió sin purificación posterior.

LC-MS (Procedimiento 1):  $T_r = 1,05$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 310$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 3,66$  (s, 3H), 6,25 (s, 1H), 7,20 - 7,28 (m, 4H), 7,31 - 7,38 (m, 1H), 8,15 - 8,23 (m, 1H), 8,68 - 8,71 (m, 1H).

#### Ejemplo 14A

1-(3,5-difluoropiridin-2-il)-2-(2-fluorofenil)etanona



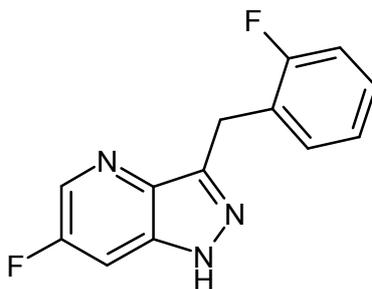
Inicialmente se cargaron 11,65 g (37,67 mmoles) del compuesto del ejemplo 13A en DMSO (37 ml). A continuación, se adicionaron 2,42 g (41,44 mmoles) de cloruro de sodio y agua (7 ml), y la mezcla se agitó en un microondas a 150 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y la fase orgánica se lavó tres veces con agua y una vez con solución de cloruro de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. Esto dio 9,07 g (89 %, 85 % de teoría) del compuesto deseado en forma sólida, el cual se convirtió sin purificación posterior.

LC-MS (Procedimiento 1):  $T_r = 1,05$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 252$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 4,53$  (s, 2H), 7,15 - 7,22 (m, 2H), 7,30 - 7,37 (m, 2H), 8,11 - 8,18 (m, 1H), 8,70 - 8,72 (m, 1H).

#### Ejemplo 15A

6-fluoro-3-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina



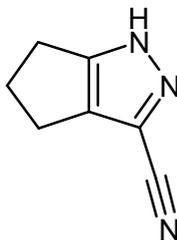
Inicialmente se cargaron 9,07 g (32,4 mmoles) del compuesto del ejemplo 14A en piridina (84 ml). A continuación, se adicionaron 8,10 g (162 mmoles) de hidrazina hidrato y 19,8 mg (0,162 mmoles) de 4-dimetilaminopiridina, y la mezcla se calentó hasta reflujo durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó a TA y se lavó cuatro veces con 10 % de solución de ácido cítrico acuoso. La fase orgánica se lavó a continuación con solución de cloruro de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se mezcló con MTBE, y los sólidos se filtraron. Este último se secó a alto vacío y dio 1,79 g (79 %, 18 % de teoría) del compuesto del título. El filtrado se concentró y dio otros 4,86 g (61 %, 37 % de teoría) del compuesto del título. Las dos fracciones se combinaron y se convirtieron sin purificación posterior.

LC-MS (Procedimiento 4):  $T_r = 1,87$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 246$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 4,33$  (s, 2H), 7,06 - 7,12 (m, 1H), 7,12 - 7,19 (m, 1H), 7,22 - 7,29 (m, 1H), 7,29 - 7,35 (m, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,84 - 7,89 (m, 1H), 8,48 - 8,51 (br. s, 1H).

**Ejemplo 16A**

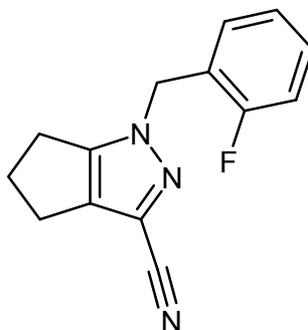
1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-carbonitrilo



La preparación del compuesto se describe en: *Org. Process Res. Dev.* 2009, 13, 543.

**5 Ejemplo 17A**

1-(2-fluorobencil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-carbonitrilo

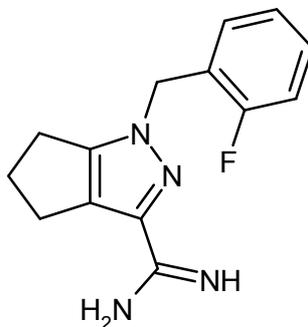


Se disolvieron 10,320 g (77,50 mmoles) de 1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-carbonitrilo en 100 ml de DMF. Se  
 10 adicionaron 30,304 g (93,01 mmoles) de carbonato de cesio y 16,116 g (85,26 mmoles) de 2-fluorobencil bromuro, y  
 la mezcla se agitó a TA durante toda la noche. La mezcla se concentró y se colocó en diclorometano, y se adicionó  
 agua. La fase orgánica se eliminó y la fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas  
 combinadas se lavaron con solución de cloruro de sodio acuoso saturado, se filtraron a través de un filtro de sílica  
 y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de tilo,  
 15 gradiente). Se obtuvieron 11,37 g (60 % de teoría) del compuesto meta.

$^1\text{H}$  RMN (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm]= 2,59-2,64 (m, 4H), 5,33 (s, 2H), 7,15-7,23 (m, 2H), 7,27-7,33 (m, 1H), 7,36-  
 7,43 (m, 1H).

**Ejemplo 18A**

1-(2-fluorobencil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-carboximidamida

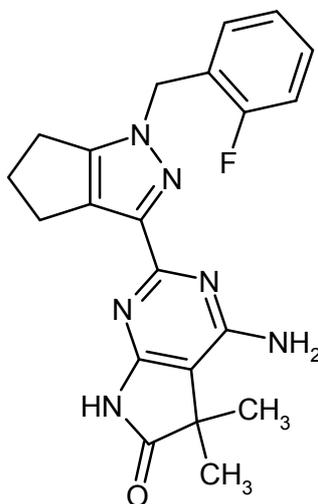


20 En una atmósfera de nitrógeno, se disolvieron 3,600 g (14,92 mmoles) de 1-(2-fluorobencil)-1,4,5,6-  
 tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-carbonitrilo en 37 ml de metanol absoluto. Se adicionaron 1,306 g (24,17 mmoles) de  
 metóxido de sodio y la mezcla se agitó a TA durante 4 horas. Se adicionaron 1,452 g (24,17 mmoles) de ácido  
 acético y 1,197 g (22,38 mmoles) de cloruro de amonio y la suspensión se agitó a 50 °C durante toda la noche. La  
 25 mezcla de reacción se concentró y el residuo se suspendió en 100 ml de agua y 25 ml de ácido clorhídrico 1N. La  
 mezcla se extrajo con diclorometano. La fase acuosa se basificó (pH = 12) con solución de hidróxido de sodio 2N y  
 se extrajo tres veces con una mezcla de diclorometano/metanol (v/v = 8:2). Las fases orgánicas combinadas se

secaron con sulfato de sodio y se concentraron, se adicionó tolueno y la mezcla se concentró nuevamente hasta sequedad. Se obtuvieron 1,94 g (50 % de teoría) del compuesto meta.

### Ejemplo 19A

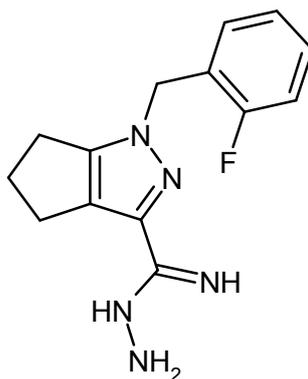
5 4-amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il]-5,5-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-ona



10 Se mezclaron 300 mg (1,15 mmoles) de 1-(2-fluorobencil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-carboximidamida con 2 ml de ter-butanol, 287 mg (1,38 mmoles) de 3,3-diciano-2,2-dimetilpropanoato de metilo disuelto en 2 ml de ter-butanol y 181 mg (1,61 mmoles) de ter-butóxido de potasio, y la mezcla se calentó hasta reflujo durante 72 horas. La mezcla se concentró hasta sequedad y el residuo se agitó con agua /isopropanol (v/v = 3:1). El sólido se filtró y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 385 mg (80 % de teoría) del compuesto meta.  
LC-MS (Procedimiento 1):  $T_r = 0,83$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 393$  (M+H)<sup>+</sup>

### Ejemplo 20A

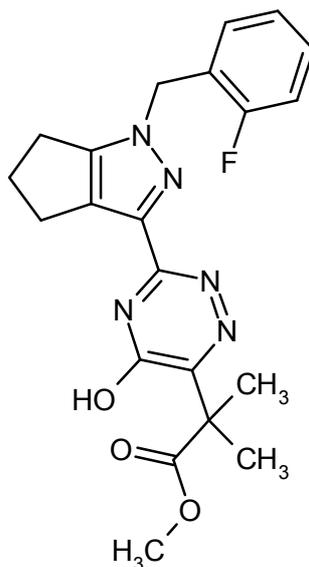
1-(2-fluorobencil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-carboximidohidrazida



15 Inicialmente se cargaron 200 mg (0,77 mmoles) de 1-(2-fluorobencil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-carboximidamida en 4 ml de etanol y se enfrió hasta 0 °C. Se adicionaron 310 mg (3,07 mmoles) de trietilamina y 48 mg (0,77 mmoles) del 80 % de hidrazina hidratada, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. La mezcla se concentró en un evaporador rotatorio, se colocó en acetato de etilo y se lavó tres veces con solución de cloruro de sodio acuoso saturado. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se concentró en un evaporador rotatorio y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 209 mg (100 % de teoría) del compuesto meta.  
20 LC-MS (Procedimiento 1):  $T_r = 0,58$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 274$  (M+H)<sup>+</sup>

### Ejemplo 21A

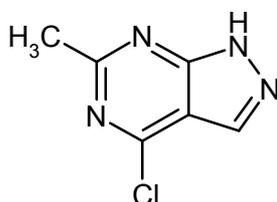
25 2-{3-[1-(2-fluorobencil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il]-5-hidroxi-1,2,4-triazin-6-il}-2-metilpropanoato de metilo



5 Inicialmente se cargaron 218 mg (1,13 mmoles) de 2,2-dimetil-3-oxobutanodioato de dimetilo en 5 ml de etanol y se calentó hasta reflujo. A continuación, se adicionaron 205 mg (0,75 mmoles) 1-(2-fluorobencil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-carboximidohidrazida suspendidos en 5 ml de etanol y la mezcla se llevó a ebullición bajo reflujo durante toda la noche. Después de enfriar, la mezcla se filtró, la torta de filtro se lavó con un poco de etanol y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por medio de HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo/agua, gradiente 20:80 → 100:0). Se obtuvieron 48 mg del compuesto meta (pureza 54 %; 8 % de teoría).  
LC-MS (Procedimiento 1):  $T_r = 1,03$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 412$  (M+H)<sup>+</sup>

#### Ejemplo 22A

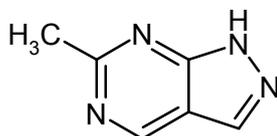
10 4-cloro-6-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina



La preparación del compuesto se describe en: *J. Org. Chem.* 1958, 23, 191.

#### Ejemplo 23A

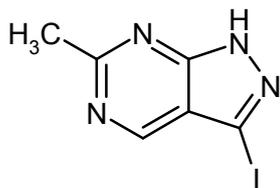
6-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina



15 Se disolvieron 4,464 g (aprox. 24,28 mmoles, pureza 92 %) de 4-cloro-6-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina en 180 ml de dioxano, 2,948 g (29,14 mmoles) de trietilamina y se adicionaron 5,629 g de 20 % de hidróxido de paladio sobre carbono, y se efectuó la hidrogenación con hidrógeno a 300 kPa y TA durante 2 días. Se adicionaron 100 ml de acetato de etilo, 2,948 g (29,14 mmoles) de trietilamina y 2,000 g del 20 % de hidróxido de paladio sobre carbono. La mezcla se hidrogenó con hidrógeno a 300 kPa y TA durante 3 horas. La mezcla se filtró a través de celite y se lavó con un poco de dioxano/ acetato de etilo, y el filtrado se concentró en un evaporador rotatorio. Se obtuvieron 2,180 g (73 % de pureza, 49 % de teoría) del compuesto meta.  
20 LC-MS (Procedimiento 3):  $T_r = 0,40$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 135$  (M+H)<sup>+</sup>

#### Ejemplo 24A

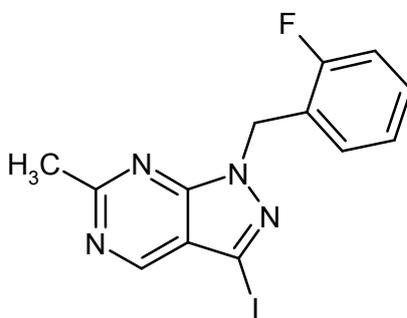
25 3-yodo-6-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina



- 5 Se disolvieron 2,180 g (pureza 73 %, aprox. 11,82 mmoles) de 6-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina y 3,987 g (17,72 mmoles) de N-yodosuccinimida en 30 ml de DMF y la mezcla se calentó a 80 °C durante 2 horas. Después de enfriar, la mezcla se concentró en un evaporador rotatorio y el residuo se agitó con diclorometano, se filtró con succión y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 7,950 g (73 % de pureza, 100 % de teoría) del compuesto meta. LC-MS (Procedimiento 1):  $T_r = 0,52$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 261$  (M+H)<sup>+</sup>

### Ejemplo 25A

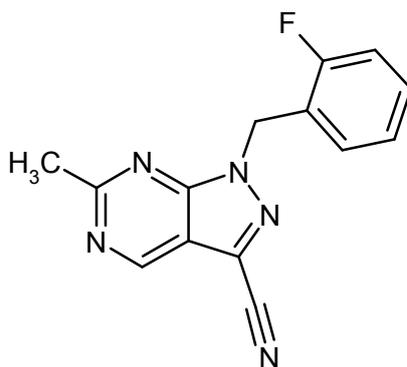
1-(2-fluorobencil)-3-yodo-6-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina



- 10 Inicialmente se cargaron 7,950 g (13,76 mmoles) de 3-yodo-6-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina y 4,930 g (15,13 mmoles) de carbonato de cesio en 20 ml de DMF, y se adicionaron 2,860 g (15,13 mmoles) de 2-fluorobencil bromuro disuelto en 5 ml de DMF. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, se diluyó con 100 ml de agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró en un evaporador rotatorio. El residuo se purificó por medio de HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo/agua, gradiente 30:70 → 95:5). Se obtuvieron 1,030 g del compuesto meta (20 % de teoría).  
 15 LC-MS (Procedimiento 3):  $T_r = 2,27$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 369$  (M+H)<sup>+</sup>

### Ejemplo 26A

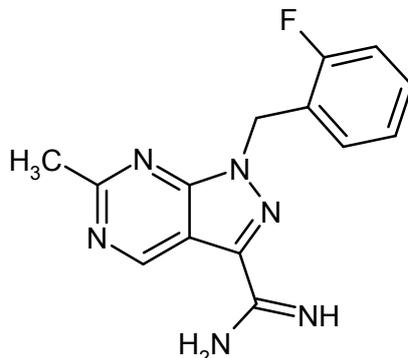
1-(2-fluorobencil)-6-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carbonitrilo



- 20 Inicialmente se cargaron 1,485 g (4,03 mmoles) de 1-(2-fluorobencil)-3-yodo-6-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina y 397 mg (4,44 mmoles) de cianuro de cobre (I) en 11 ml de DMSO absoluto y la mezcla se calentó a 150 °C durante 2 h. Después de enfriar la mezcla se filtró a través de celite y se lavó con acetato de etilo y THF. La fase orgánica se lavó con 25 % de solución de amoníaco acuoso, solución de cloruro de amonio acuoso saturado y solución de cloruro de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró en un evaporador rotatorio. Se  
 25 obtuvieron 994 mg (81 % de pureza, 75 % de teoría) del compuesto meta. LC-MS (Procedimiento 1):  $T_r = 0,96$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 268$  (M+H)<sup>+</sup>

### Ejemplo 27A

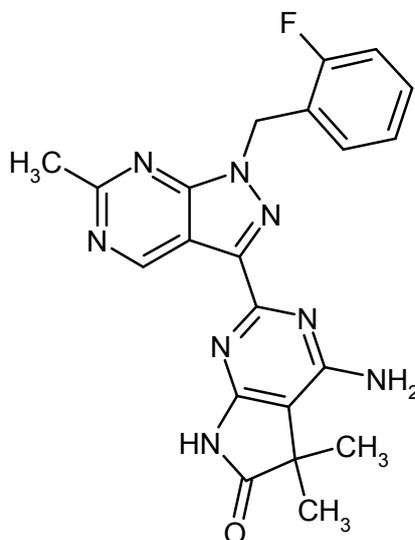
## 1-(2-fluorobencil)-6-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboximidamida



- 5 En una atmósfera de argón, se disolvieron 994 mg (81 %, aprox. 3,01 mmoles) de 1-(2-fluorobencil)-3-yodo-6-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina en 15 ml de metanol absoluto. Se adicionaron 209 mg (3,72 mmoles) de metóxido de sodio y la mezcla se agitó a TA durante 1 hora. A continuación se adicionaron 31 mg (0,56 mmoles) de metóxido de sodio y la mezcla se agitó a TA durante 15 min. Se adicionaron 871 mg (14,50 mmoles) de ácido acético y 489 mg (4,46 mmoles) de cloruro de amonio y la mezcla se agitó a 45 °C durante 45 min. La mezcla de reacción se concentró, el residuo se agitó con solución de hidróxido de sodio 1N, y el precipitado se filtró con succión y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 918 mg (91 % de pureza, 97 % de teoría) del compuesto meta.
- 10 LC-MS (Procedimiento 2)  $T_r = 0,53$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 285$  (M+H)<sup>+</sup>

**Ejemplo 28A**

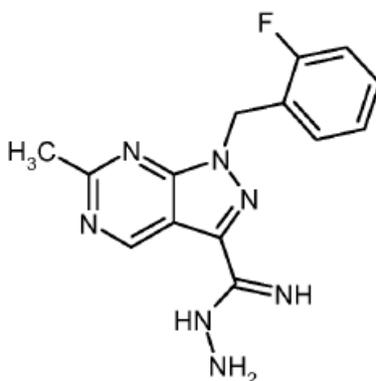
4-amino-2-[1-(2-fluorobencil)-6-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-5,5-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-ona



- 15 Se mezclaron 200 mg (0,70 mmoles) de 1-(2-fluorobencil)-6-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboximidamida con 3 ml de ter-butanol, 146 mg (0,70 mmoles) de 3,3-diciano-2,2-dimetilpropanoato de metilo disuelto en 1,5 ml de ter-butanol y 94 mg (1,61 mmoles) de ter-butóxido de potasio, y la mezcla se calentó hasta reflujo durante 48 horas. Se adicionó agua y el precipitado se filtró. El filtrado se extrajo con diclorometano, y la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró en un evaporador rotatorio. El residuo se agitó con agua/etanol. El sólido se filtró y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 102 mg (34 % de teoría) del compuesto meta.
- 20 LC-MS (Procedimiento 1):  $T_r = 0,81$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 419$  (M+H)<sup>+</sup>

**Ejemplo 29A**

1-(2-fluorobencil)-6-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboximidohidrazida



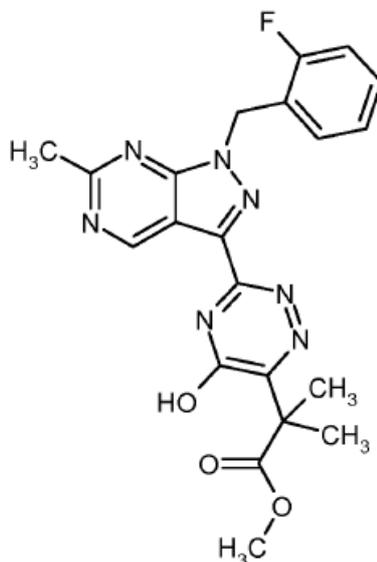
Inicialmente se cargaron 688 mg (aprox. 2,20 mmoles) de 1-(2-fluorobencil)-6-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboximidamida en 10 ml de etanol y se enfrió hasta 0 °C. Se adicionaron 891 mg (8,80 mmoles) de trietilamina y

- 5 La mezcla se concentró en un evaporador rotatorio, se colocó en acetato de etilo y se lavó tres veces con solución de cloruro de sodio acuoso saturado. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se concentró en un evaporador rotatorio y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 654 mg (93 % de pureza, 92 % de teoría) del compuesto meta.

LC-MS (Procedimiento 1):  $T_r = 0,54$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 300$  (M+H)<sup>+</sup>

#### 10 Ejemplo 30A

2-{3-[1-(2-fluorobencil)-6-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-5-hidroxi-1,2,4-triazin-6-il}-2-metilpropanoato de metilo

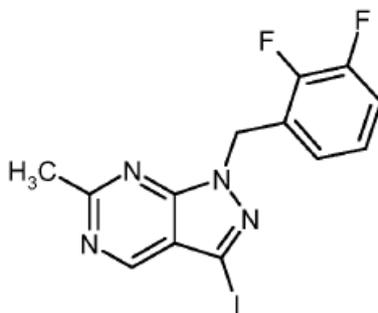


- 15 Inicialmente se cargaron 615 mg (3,27 mmoles) de 2,2-dimetil-3-oxobutanodioato de dimetilo en 13 ml de etanol y se calentó hasta reflujo. A continuación, se adicionaron 652 mg (2,18 mmoles) 1-(2-fluorobencil)-6-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboximidohidrazida suspendidos en 13 ml de etanol y la mezcla se llevó a ebullición bajo reflujo durante toda la noche. Después de enfriar, la mezcla se filtró, la torta de filtro se lavó con un poco de etanol y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por medio de HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo/agua, gradiente 30:70 → 100:0). Se obtuvieron 182 mg del compuesto meta (19 % de teoría).

LC-MS (Procedimiento 1):  $T_r = 0,91$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 438$  (M+H)<sup>+</sup>

#### 20 Ejemplo 31A

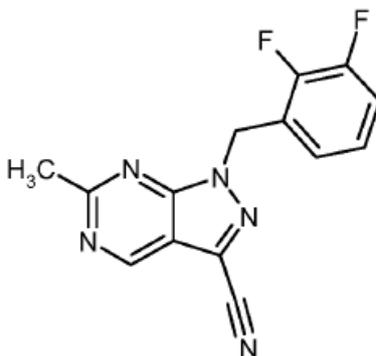
1-(2,3-difluorobencil)-3-yodo-6-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina



- 5 Inicialmente se cargaron 7,100 g (10,92 mmoles, pureza 40 %) de 3-yodo-6-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina y 4,626 g (15,13 mmoles) de carbonato de cesio en 100 ml de DMF, y se adicionaron 2,939 g (14,20 mmoles) de 2,3-difluorobencil bromuro disuelto en 50 ml de DMF. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 3 horas, se adicionó a 1,5 litros de agua helada y se extrajo con éter dietílico. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró en un evaporador rotatorio. El residuo se purificó por medio de HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo/agua, gradiente 30:70 → 95:5). Se obtuvieron 1,360 g del compuesto meta (31 % de teoría). LC-MS (Procedimiento 1):  $T_r = 1,04$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 387$  (M+H)<sup>+</sup>

### Ejemplo 32A

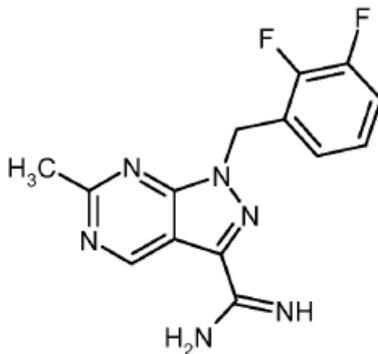
- 10 1-(2,3-difluorobencil)-6-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carbonitrilo



- 15 Inicialmente se cargaron 1,360 g (3,35 mmoles) de 1-(2,3-difluorobencil)-3-yodo-6-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina y 330 mg (3,68 mmoles) de cianuro de cobre (I) en 10 ml de DMSO absoluto y la mezcla se calentó a 150 °C durante 2 h. Después de enfriar la mezcla se adicionó a 200 ml de acetato de etilo y se lavó con una mezcla de solución de amoníaco acuoso concentrado y solución de cloruro de amonio acuoso semisaturado (v/v = 1:3). La fase orgánica se lavó con solución de cloruro de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró en un evaporador rotatorio. Se obtuvieron 1,040 g (92 % de pureza, 100 % de teoría) del compuesto meta. LC-MS (Procedimiento 1):  $T_r = 0,98$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 286$  (M+H)<sup>+</sup>

### Ejemplo 33A

- 20 1-(2,3-difluorobencil)-6-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboximidamida



En una atmósfera de argón, se cargó inicialmente 0,73 ml (3,35 mmoles) de una solución de metóxido de sodio al 25 % en metanol, y se adicionaron 1,040 g (pureza 92 %, 3,35 mmoles) de 1-(2,3-difluorobencil)-6-metil-1H-

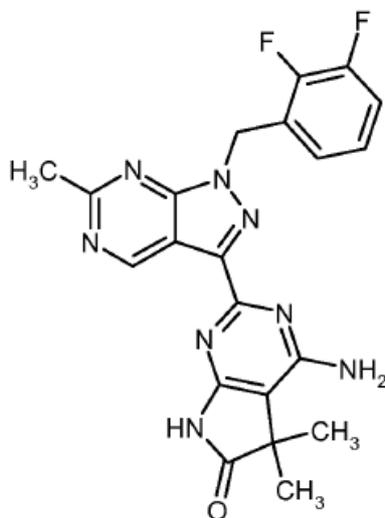
pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carbonitrilo disuelto en 4 ml de metanol absoluto. La mezcla se agitó a TA durante 1 hora. A continuación se adicionaron 215 mg (4,03 mmoles) de cloruro de amonio y 786 mg (13,08 mmoles) de ácido acético y la mezcla se calentó hasta reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se mezcló con 10 ml de acetato de etilo y 15 ml de agua y se basificó (pH = 10) con solución de hidróxido de sodio 2N.

- 5 La mezcla se agitó a TA durante 1 hora. Se adicionó agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se concentró y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 840 mg (85 % de pureza, 70 % de teoría) del compuesto meta.

LC-MS (Procedimiento 1):  $T_r = 0,64$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 303$  (M+H)<sup>+</sup>

#### Ejemplo 34A

- 10 4-amino-2-[1-(2,3-difluorobencil)-6-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-5,5-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona



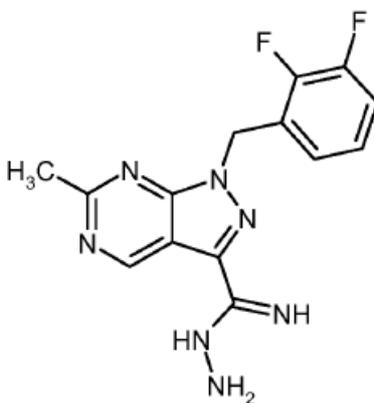
Se mezclaron 400 mg (1,11 mmoles) de 1-(2,3-difluorobencil)-6-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboximidamida con 3 ml de ter-butanol, 277 mg (1,33 mmoles) de 3,3-diciano-2,2-dimetilpropanoato de metilo disuelto en 2 ml de ter-butanol y 175 mg (1,56 mmoles) de ter-butóxido de potasio, y la mezcla se calentó hasta reflujo durante 24 horas. Se adicionó un poco de agua y la mezcla de reacción se purificó por medio de HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo/agua, gradiente 30:70 → 95:5). Las fracciones que contienen el producto se concentraron y el residuo se agitó con agua/isopropanol. Los sólidos se filtraron y se purificaron nuevamente por medio de HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo/agua con 0,1 % de ácido clorhídrico, gradiente 20:80 → 100:0). Se obtuvieron 170 mg (35 % de teoría) del compuesto meta.

- 15 Se obtuvieron 170 mg (35 % de teoría) del compuesto meta.

LC-MS (Procedimiento 1):  $T_r = 0,87$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 437$  (M+H)<sup>+</sup>

#### Ejemplo 35A

1-(2,3-difluorobencil)-6-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboximidohidrazida



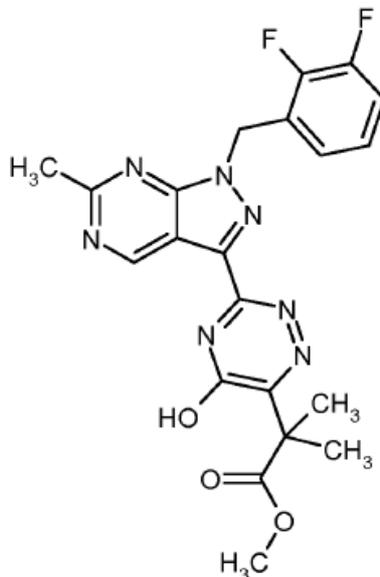
- 25 En una atmósfera de argón, inicialmente se cargaron 440 mg (1,237 mmoles, pureza 85 %) de 1-(2,3-difluorobencil)-6-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboximidamida en 6 ml de etanol y se enfrió hasta 0 °C. Se adicionaron 500 mg (4,49 mmoles) de trietilamina y 85 mg (1,361 mmoles) del 80 % de hidrazina hidrato, y la mezcla se agitó a

temperatura ambiente durante 72 horas. La mezcla se concentró en un evaporador rotatorio, se colocó en acetato de etilo y se lavó tres veces con solución de cloruro de sodio acuoso saturado. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se concentró en un evaporador rotatorio y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 421 mg (84 % de pureza, 90 % de teoría) del compuesto meta.

5 LC-MS (Procedimiento 1):  $T_r = 0,55$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 318$  (M+H)<sup>+</sup>

### Ejemplo 36A

2-{3-[1-(2,3-difluorobencil)-6-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-5-hidroxi-1,2,4-triazin-6-il}-2-metilpropanoato de metilo

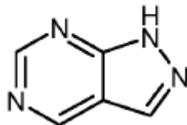


10 Inicialmente se cargaron 374 mg (1,985 mmoles) de 2,2-dimetil-3-oxobutanodioato de dimetilo en 8 ml de etanol y se calentó hasta reflujo. A continuación, se adicionaron 420 mg (1,324 mmoles) 1-(2,3-difluorobencil)-6-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboximidohidrazida suspendidos en 8 ml de etanol y la mezcla se llevó a ebullición bajo reflujo durante toda la noche. Se adicionaron 299 mg (1,588 mmoles) de 2,2-dimetil-3-oxobutanodioato de dimetilo disueltos en 3 ml de etanol y la mezcla se llevó a ebullición bajo reflujo durante toda la noche. Después de enfriar, la

15 mezcla se filtró y se purificó por medio de HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo/agua, gradiente 30:70 → 100:0). Se obtuvieron 163 mg del compuesto meta (pureza 89 %; 24 % de teoría).  
LC-MS (Procedimiento 1):  $T_r = 0,96$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 456$  (M+H)<sup>+</sup>

### Ejemplo 37A

1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina

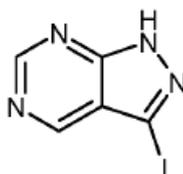


20

La preparación del compuesto se describe en: *J. Am. Chem.Soc.* 1956, 78, 784.

### Ejemplo 38A

3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina



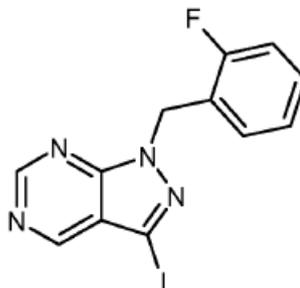
25 Se disolvieron 520 mg (4,331 mmoles) de 1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina y 1,461 g (6,496 mmoles) de N-

yodosuccinimida en 10 ml de DMF y la mezcla se calentó a 80 °C durante 3 horas. Después de enfriar, la mezcla se concentró en un evaporador rotatorio y el residuo se agitó con diclorometano, se filtró con succión y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 569 mg (53 % de teoría) del compuesto meta.

LC-MS (Procedimiento 3):  $T_r = 1,23$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 247$  (M+H)<sup>+</sup>

#### 5 Ejemplo 39A

1-(2-fluorobencil)-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina

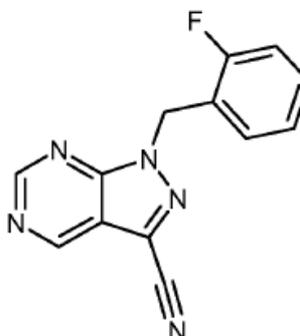


10 Inicialmente se cargaron 569 mg (2,313 mmoles) de 3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina y 828 mg (2,544 mmoles) de carbonato de cesio en 10 ml de DMF, y se adicionaron 481 mg (2,544 mmoles) de 2-fluorobencil bromuro disuelto en 2 ml de DMF. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, se diluyó con 50 ml de agua y se filtró con succión, y el residuo se secó a alto vacío. Se obtuvieron 733 mg del compuesto meta (pureza 83 %; 74 % de teoría).

LC-MS (Procedimiento 1):  $T_r = 0,96$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 355$  (M+H)<sup>+</sup>

#### Ejemplo 40A

15 1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carbonitrilo

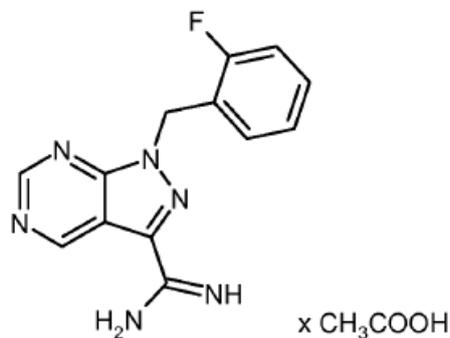


20 Inicialmente se cargaron 950 mg (pureza 85 %, aprox. 2,281 mmoles) de 1-(2-fluorobencil)-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina y 225 mg (2,509 mmoles) de cianuro de cobre (I) en 6 ml de DMSO absoluto y la mezcla se calentó a 150 °C durante 2 h. Después de enfriar la mezcla se filtró a través de celite y se lavó con acetato de etilo y THF. La fase orgánica se lavó con 25 % de solución de amoníaco acuoso, solución de cloruro de amonio acuoso saturado y solución de cloruro de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró en un evaporador rotatorio. Se obtuvieron 685 mg (84 % de pureza, 99 % de teoría) del compuesto meta.

LC-MS (Procedimiento 2)  $T_r = 0,95$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 254$  (M+H)<sup>+</sup>

#### Ejemplo 41A

25 Acetato 1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboximidamida

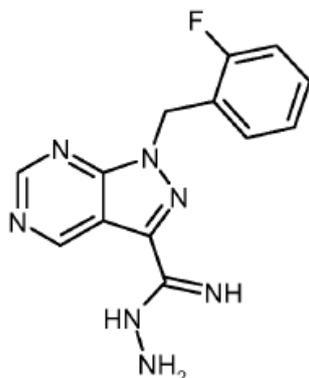


5 En una atmósfera de argón, se disolvieron 685 mg (pureza 84 %, aprox. 2,273 mmoles) de 1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carbonitrilo en 8 ml de metanol absoluto. Se adicionaron 127 mg (2,373 mmoles) de metóxido de sodio y la mezcla se agitó a TA durante 1 hora. Se adicionaron 532 mg (8,864 mmoles) de ácido acético y 299 mg (2,273 mmoles) de cloruro de amonio y la mezcla se llevó a ebullición bajo reflujo durante 45 min. La mezcla de reacción se concentró, el residuo se agitó con 20 ml de solución de hidróxido de sodio 1N, y el precipitado se filtró con succión y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 610 mg (86 % de pureza, 86 % de teoría) del compuesto meta.

LC-MS (Procedimiento 1):  $T_r = 0,53$  min; EM (ESlpos):  $m/z = 271$  (M+H)<sup>+</sup>

#### 10 Ejemplo 42A

1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboximidohidrazida.

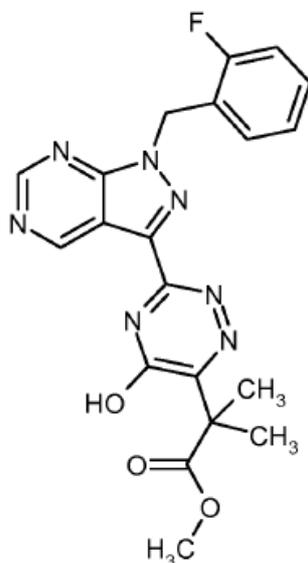


15 Inicialmente se cargaron 610 mg (aprox. 1,92 mmoles, pureza 86 %) de 1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboximidamida en 10 ml de etanol y se enfrió hasta 0 °C. Se adicionaron 777 mg (7,68 mmoles) de trietilamina y 120 mg (1,920 mmoles) del 80 % de hidrazina hidrato, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se concentró en un evaporador rotatorio, se colocó en acetato de etilo y se lavó tres veces con solución de cloruro de sodio acuoso saturado. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se concentró en un evaporador rotatorio y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 590 mg (89 % de pureza, 95 % de teoría) del compuesto meta.

20 LC-MS (Procedimiento 3):  $T_r = 1,37$  min; EM (ESlpos):  $m/z = 286$  (M+H)<sup>+</sup>

#### Ejemplo 43A

2-{3-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-5-hidroxi-1,2,4-triazin-6-il}-2-metilpropanoato de metilo

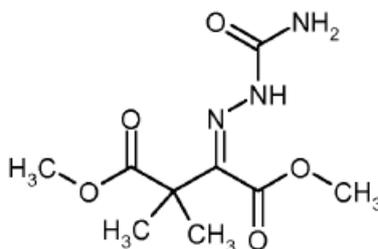


- 5 Inicialmente se cargaron 584 mg (3,103 mmoles) de 2,2-dimetil-3-oxobutanodioato de dimetilo en 12 ml de etanol y se calentó hasta reflujo. A continuación, se adicionaron 590 mg (2,609 mmoles) 1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboximidohidrazida suspendidos en 12 ml de etanol y la mezcla se llevó a ebullición bajo reflujo durante toda la noche. Después de enfriar, la mezcla se filtró, la torta de filtro se lavó con un poco de etanol y el filtrado se concentró. El residuo se agitó con 10 ml de acetonitrilo. Se obtuvieron 188 mg del compuesto meta (pureza 93 %; 20 % de teoría).

LC-MS (Procedimiento 2)  $T_r = 0,90$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 424$  (M+H)<sup>+</sup>

#### Ejemplo 44A

- 10 3-(2-carbamoilhidrazinilideno)-2,2-dimetilbutanodioato de dimetilo



- 15 Se agitaron 10 g (90 mmoles) de clorhidrato semicarbazida, 15,5 g (82 mmoles) de 2,2-dimetil-3-oxobutanodioato de dimetilo y 8,1g (82 mmoles) de acetato de sodio en 135 ml de agua a TA, durante toda la noche y se dejó asentar durante dos días. La mezcla se enfrió con agua helada, y el precipitado incoloro se filtró, se lavó con un poco de agua y se secó.

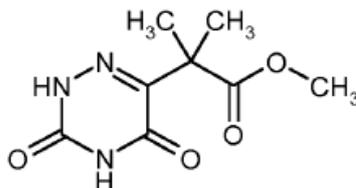
Rendimiento: 15,4 g (77 % de teoría)

LC-MS (Procedimiento 3):  $T_r = 1,51$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 246$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm] = 1,37 (s, 6 H), 3,59 (s, 3 H), 3,76 (s, 3 H), 6,77 (br. s., 2 H), 10,82 (s, 1 H)

#### Ejemplo 45A

- 20 2-(3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,4-triazin-6-il)-2-metilpropanoato de metilo



Se disolvieron 15,35 g (62,5 mmoles) del ejemplo 44A en 235 ml de metanol, y se adicionaron 6,8 g (125 mmoles) de metóxido de sodio, originando un sólido incoloro para precipitar rápidamente. La mezcla se diluyó con 235 ml de

metanol y a continuación la mezcla de reacción se calentó hasta reflujo durante 1,5 horas. El enfriamiento fue seguido de concentración, y el residuo se adicionó gradualmente hasta una solución de 14,4 ml (251 mmoles) de ácido acético glacial en 150 ml de agua. La mezcla se concentró parcialmente y se enfrió con agua helada, y el sólido precipitado se filtró con succión, se lavó con un poco de agua y se secó a 45 °C a presión reducida durante

5

toda la noche.

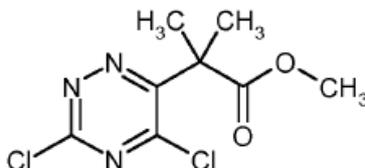
Rendimiento: 11,0 g (82 % de teoría).

LC-MS (Procedimiento 3):  $T_r = 1,28$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 212$  (M-H)<sup>-</sup>

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm] = 1,35 (s, 6 H), 3,55 (s, 3 H), 12,16 (br. s., 2 H)

#### Ejemplo 46A

10 2-(3,5-dicloro-1,2,4-triazin-6-il)-2-metilpropanoato de metilo



Se calentaron 5,15 g (24 mmoles) del ejemplo 45A hasta reflujo en 100 ml de oxiclورو de fósforo y 1 ml de DMF durante toda la noche. La mezcla de reacción se concentró y posteriormente se trituró cuidadosamente con hielo con enfriamiento externo en un baño helado. Después de adicionar diclorometano, se usó carbonato ácido de sodio sólido para establecer el pH 6 mientras se agitaba, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron. El residuo (4,88 g) se filtró a través de una capa de gel de sílice con diclorometano/ acetato de etilo (10:1).

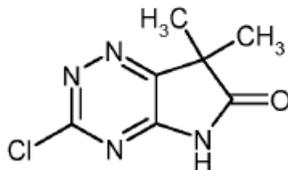
15

Rendimiento: 3,1 g (51 % de teoría).

LC-MS (Procedimiento 3):  $T_r = 2,08$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 250$  (M+H)<sup>+</sup>

#### 20 Ejemplo 47A

3-cloro-7,7-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirroló[2,3-e][1,2,4]triazin-6-ona



Se disolvieron 2 g (8 mmoles) del ejemplo 46A en 30 ml de dioxano, se adicionaron 10 ml de amoníaco ac. conc. y la mezcla se agitó a TA durante toda la noche. La solución de reacción se concentró. El residuo se agitó con 50 ml de agua y posteriormente se filtró con succión.

25

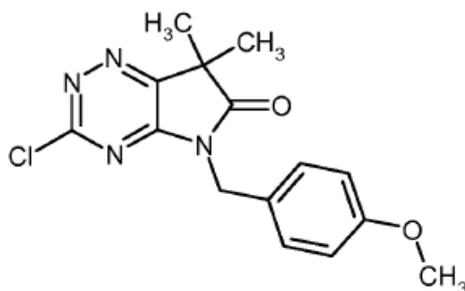
Rendimiento: 1,12 g (71 % de teoría)

LC-MS (Procedimiento 3):  $T_r = 1,15$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 199$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm] = 1,40 (s, 6 H), 12,40 (br. s., 1 H)

#### Ejemplo 48A

30 3-cloro-5-(4-metoxibencil)-7,7-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirroló[2,3-e][1,2,4]triazin-6-ona



A una solución de 390 mg (2,84 mmoles) de 4-metoxibencilamina y se adicionaron 2,3 ml (13,2 mmoles) de diisopropiletilamina en 10 ml de THF gota a gota, a 0 °C, una solución de 645 mg (2,58 mmoles) del ejemplo 46A en 5 ml de THF y la suspensión se agitó a TA durante toda la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Rendimiento: 1,4 g de producto bruto. Se purificó 1,1 g del producto bruto dos veces con diclorometano /

35

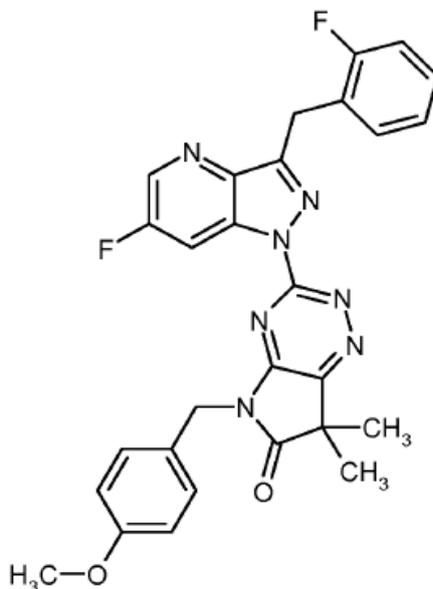
metanol (100:1) por cromatografía de columna sobre gel de sílice.

Rendimiento: 395 mg (60 % de teoría)

LC-MS (Procedimiento 1):  $T_r = 1,01$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 319$  (M+H)<sup>+</sup>

#### Ejemplo 49A

- 5 3-[6-fluoro-3-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-1-il]-5-(4-metoxibencil)-7,7-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazin-6-ona



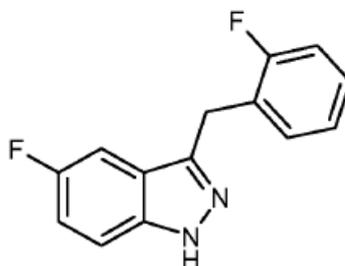
10 Se disolvieron 200 mg (0,82 mmoles) del ejemplo 15A en 3 ml de NMP, se adicionaron 40 mg (1 mmoles) de hidruro de sodio (60 %) y la mezcla se agitó a TA durante 30 min. A continuación, se adicionaron 235 mg del producto bruto del ejemplo 48A y la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se mezcló con agua y se concentró. La purificación por medio de HPLC preparativa (Reposil C18, gradiente de acetonitrilo/ 0,01 % de ácido fórmico ac.) dio 131 mg (30 % de teoría) del compuesto del título.

LC-MS (Procedimiento 1)  $T_r = 1,29$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 528$  (M+H)<sup>+</sup>

- 15 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm] = 1,50 (s, 6 H), 3,72 (s, 3 H), 3,72 (s, 3 H), 4,49 (s, 2 H), 4,92 (s, 2 H), 6,88 (d, 2 H), 7,10 - 7,24 (m, 2 H), 7,26 - 7,38 (m, 3 H), 7,42 (t, 1 H), 8,51 (dd, 1 H), 8,75 (m, 1 H)

#### Ejemplo 50A

5-fluoro-3-(2-fluorobencil)-1H-indazol



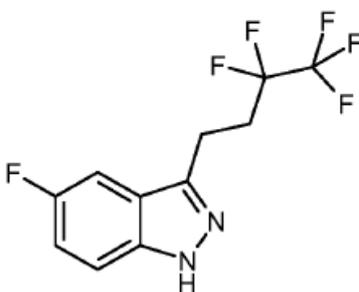
- 20 El compuesto del título se preparó procediendo de cloruro 2,5-difluorobenzoílo y 2-fluorofenilacetato de metilo, de forma análoga al procedimiento para los ejemplos 12A, 13A, 14A y 15A.

LC-MS (Procedimiento 1):  $T_r = 0,97$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 245$  (M+H)<sup>+</sup>

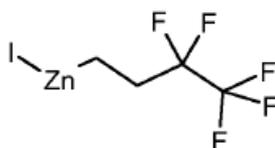
<sup>1</sup>HRMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm] = 4,27 (s, 2 H), 7,01 - 7,42 (m, 6 H), 7,51 (dd, 1 H), 12,90 (br. s., 1 H)

#### Ejemplo 51A

5-fluoro-3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol



Etapa a) Preparación de yodo(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)zinc (análogo a *J. Org. Chem.* 2002, 76, 6863 -6870):



5 En argón, inicialmente se cargaron 7,16 g (110 mmoles) de polvo de zinc en 22 ml de THF. Mientras se agita, se  
 10 adicionaron 1,45 g (7,7 mmoles) de 1,2-dibromoetano y la mezcla se calentó brevemente hasta ebullición cuatro  
 veces con una pistola de aire caliente y se enfrió nuevamente hasta TA. A continuación se adicionaron 230 mg (2,12  
 mmoles) de cloruro de trimetilsililo, la mezcla se agitó a TA durante 10 min y finalmente, con enfriamiento externo  
 con agua helada, se adicionó una solución de 10 g (36,5 mmoles) de 1,1,1,2,2-pentafluoro-4-yodobutano en 22 ml  
 de THF gota a gota a TA y se continuó la agitación durante 15 min. El reactivo se tomó de la suspensión de color  
 gris oscuro mediante un microfiltro usando una jeringa. Para la solución, se asumió un contenido de 0,83 M.

Etapa b) 5-fluoro-3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol

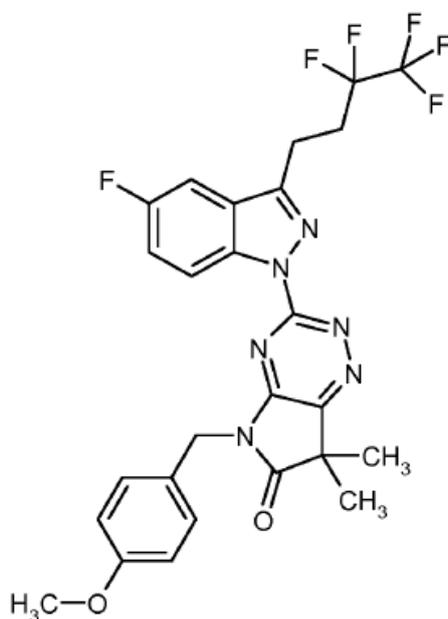
15 Una solución de 2,0 g (5,52 mmoles) de 5-fluoro-3-yodo-1H-indazol-1-carboxilato de ter-butilo (Herdemann M. et al.  
*Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2010, 20, 6998 – 7003) en 30 ml de THF anhidro se evacuó y se llenó con argón tres  
 veces. A continuación se adicionaron 506 mg (0,55 moles) de tris(dibencilidenacetona)dipaladio y se adicionaron  
 256,5 mg (1,11 mmoles) de tri(2-furil)fosfina, y la mezcla se evacuó una vez nuevamente y se llenó con argón. A  
 continuación se adicionaron 9,32 ml (aprox. 7,73 mmoles) de la solución de la Etapa a) a 4-6 °C dentro de 20 min y  
 se continuó con la agitación a 4 °C durante 10 min y sin enfriamiento externo durante toda la noche. Se adicionó  
 20 agua y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución  
 de cloruro de sodio acuoso saturado, se secaron y se concentraron. Una parte del residuo (470 mg) se purificó por  
 medio de HPLC preparativa (Reposil C18, gradiente de acetonitrilo/0,01 % de ácido fórmico ac.). Rendimiento: 190  
 mg (13 % de teoría).

La segunda porción del residuo (1,9 g) se purificó por cromatografía sobre 120 g de gel de sílice con isohexano  
 /acetato de etilo (gradiente 10:1 a 2:1). Se obtuvieron 915 mg (86 % de pureza, corresponde al 51 % de teoría) del  
 compuesto del título. Rendimiento total 64 % de teoría)

25 LC-MS (Procedimiento 1):  $T_r = 1,05$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 283$  (M+H)<sup>+</sup>  
<sup>1</sup>H RMN (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 2,60 - 2,84 (m, 2H), 3,10 - 3,25 (m, 2H), 7,23 (td, 1H), 7,44 - 7,57 (m, 1H),  
 7,63 (dd, 1H), 12,93 (s, 1H).

### Ejemplo 52A

30 3-[6-fluoro-3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-1-il]-5-(4-metoxibencil)-7,7-dimetil-5,7-dihidro-6H-  
 pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazin-6-ona



Se disolvieron 150 mg (0,53 mmoles) del ejemplo 51A en 2 ml de NMP, se adicionaron 21,3 mg (0,53 mmoles) de hidruro de sodio (60 %) y la mezcla se agitó a TA durante 30 min. A continuación, se adicionaron 141 mg (0,44 mmoles) del ejemplo 48A, y la mezcla se agitó a TA durante 7 horas y se dejó asentar durante 2 días. Se

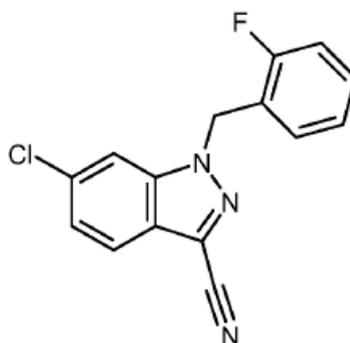
- 5 adicionaron otros 12,4 mg (0,31 mmoles) de hidruro de sodio y 85 mg (0,27 mmoles) del ejemplo 48A y la mezcla se agitó a 60 °C durante 3 horas. Después del enfriamiento, se usó 5 M de ácido fórmico para establecer un pH de 4-5 y la purificación se efectuó por medio de HPLC prep. (Reprosil C18, gradiente de acetonitrilo /0,01 % de ácido fórmico ac.). Rendimiento: 74 mg (25 % de teoría)

LC-MS (Procedimiento 4):  $T_r = 1,38$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 565$  (M+H)<sup>+</sup>

- 10 <sup>1</sup>H RMN(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm] = 1,50 (s, 6 H), 2,77 - 2,96 (m, 2 H), 3,35 (t, 2 H), 3,71 (s, 3 H), 4,92 (s, 2 H), 6,90 (d, 2 H), 7,39 (d, 2 H), 7,51 (td, 1 H), 7,89 (d, 1 H), 8,51 (dd, 1 H)

### Ejemplo 53A

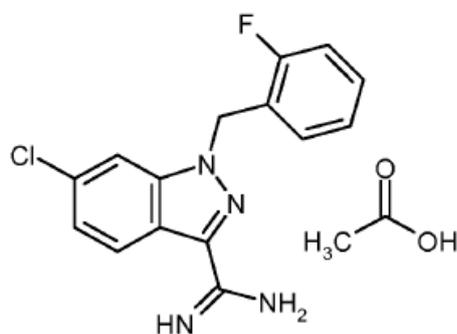
6-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-carbonitrilo



- 15 En argón, se adicionaron 2,45 ml (14,2 mmoles) de 2-fluorobencil bromuro, disuelto en 10 ml de DMF a una mezcla de 2,3 g (12,9 mmoles) de 6-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-carbonitrilo (WO 2011/149921, Expl. 58C) y 2,15 g (15,5 mmoles) de carbonato de potasio en 40 ml de DMF, y la mezcla se agitó a TA durante toda la noche. Posteriormente la mezcla se vertió en 90 ml de agua y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min.
- 20 Los sólidos precipitados se filtraron, se lavaron con agua y se secaron a alto vacío durante toda la noche. Se obtuvieron 3,77 g del compuesto del título en forma de un producto bruto.
- LC-MS (Procedimiento 1):  $T_r = 1,22$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 286$  (M+H)<sup>+</sup>
- <sup>1</sup>H RMN (400MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 5,87 (s, 2 H), 7,16 - 7,36 (m, 3 H), 7,37 - 7,50 (m, 2 H), 7,95 (d, 1 H), 8,26 (s, 1 H).

### Ejemplo 54A

- 25 Acetato 6-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-carboximidamida (1:1)



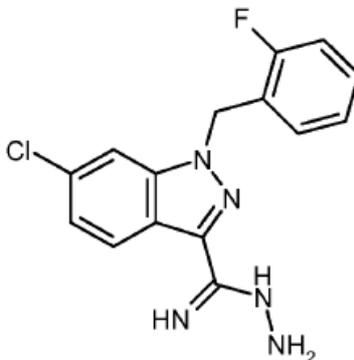
En argón, se adicionaron 3,77 g (13,20 mmoles, teoría 12,95 mmoles) del ejemplo 53A a 0,71 g (13,20 mmoles) de metóxido de sodio en 60 ml de metanol y la mezcla se agitó a TA durante toda la noche. A continuación se adicionaron 0,85 g (15,83 mmoles) de cloruro de amonio y 2,95 ml (51,46 mmoles) de ácido acético y la mezcla se agitó a 80 °C durante toda la noche. La mezcla se enfrió y se concentró a presión reducida, se adicionaron acetato de etilo y solución 1M de hidróxido de sodio acuoso, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Los sólidos se filtraron, se lavaron con acetato de etilo y se secaron a alto vacío durante toda la noche. Se obtuvieron 2,56 g del compuesto del título (55 % de teoría).

LC-MS (Procedimiento 1):  $T_r = 0,70$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 303$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H RMN (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1,82 (s, 3 H), 5,80 (s, 2 H), 7,06 - 7,20 (m, 2 H), 7,20 - 7,28 (m, 1 H), 7,28 - 7,43 (m, 2 H), 8,03 (s, 1 H), 8,22 (d, 1 H).

#### Ejemplo 55A

6-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-carboximidohidrazida



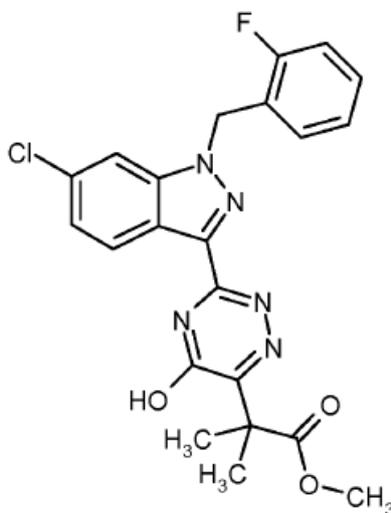
A 0 °C, se mezclaron 500 mg (1,38 mmoles) del ejemplo 54A en 15 ml de etanol con 0,77 ml (5,51 mmoles) de trietilamina y 0,08 ml (1,38 mmoles) del 80 % de hidrazina hidrato, y la mezcla se agitó primero a 0 °C durante 10 min y posteriormente a temperatura ambiente durante toda la noche. A continuación, se adicionó de solución de cloruro de sodio ac. al 10 % y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución de cloruro de sodio acuoso saturado a 110 %, se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron a presión reducida a temperatura ambiente y se secaron a alto vacío durante toda la noche. Se obtuvieron 408 mg (93 % de teoría) del compuesto del título.

LC-MS (Procedimiento 1):  $T_r = 0,75$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 318$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H RMN (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 5,31 (br. s., 2 H), 5,44 (br. s, 2 H), 5,70 (s, 2 H), 6,99 - 7,06 (m, 1 H), 7,10 - 7,27 (m, 3 H), 7,31 - 7,40 (m, 1 H), 7,88 (d, 1 H), 8,19 (d, 1 H).

#### Ejemplo 56A

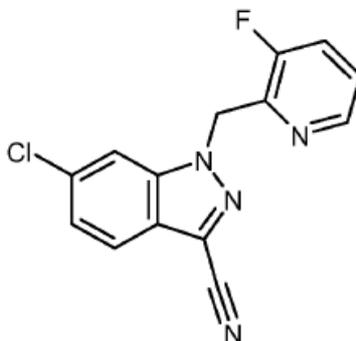
2-{3-[6-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-hidroxi-1,2,4-triazin-6-il}-2-metilpropanoato de metilo



- 5 Se calentaron hasta reflujo 479,7 mg (2,55 mmoles) 2,2-dimetil-3-oxobutanodioato de dimetilo (Helv. Chim. Acta, 1959, 42, 2584) en 10 ml de etanol, se adicionó una suspensión de 405 mg (1,28 mmoles) del ejemplo 55A en 10 ml de etanol y la mezcla se agitó a reflujo durante toda la noche. Después de enfriar, los sólidos precipitados se filtraron, se lavaron con etanol y éter y se secaron. Rendimiento: 198,4 mg (34 % de teoría). Después de la concentración del filtrado, se obtuvieron 527 mg del producto bruto del compuesto del título. LC-MS (Procedimiento 1):  $T_r = 1,17$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 456$  (M+H)<sup>+</sup>

#### Ejemplo 57A

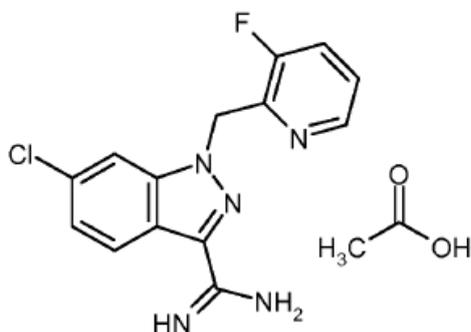
6-cloro-1-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1H-indazol-3-carbonitrilo



- 10 Se hicieron reaccionar 2,3 g (12,95 mmoles) de 6-cloro-1H-indazol-3-carbonitrilo (WO 2011/149921, Expl 58C) en analogía al ejemplo 53A con 2,07 g (14,25 mmoles) de 2-(clorometil)-3-fluoropiridina. Se obtuvieron 3,44 g del compuesto del título (93 % de teoría).  
 LC-MS (Procedimiento 1):  $T_r = 1,09$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 287$  (M+H)<sup>+</sup>  
 15 <sup>1</sup>H RMN (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 6,05 (s, 2 H), 7,41 - 7,51 (m, 2 H), 7,76 - 7,85 (m, 1H), 7,96 (d, 1 H), 8,22 (s, 1 H), 8,29 (d, 1 H).

#### Ejemplo 58A

Acetato 6-cloro-1-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1H-indazol-3-carboximidamida



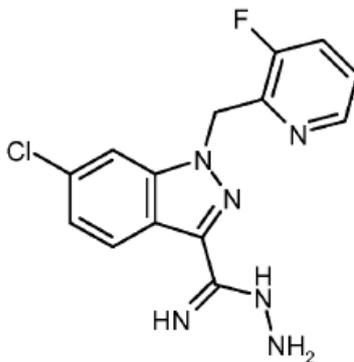
Se convirtieron 3,44 g (12,0 mmoles) del ejemplo 57A en analogía al ejemplo 54A. Se obtuvieron 3,02 g (69 % de teoría) del compuesto del título.

LC-MS (Procedimiento 1):  $T_r = 0,73$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 303$  (M+H)<sup>+</sup>

- 5  $^1\text{H}$  RMN (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 1,78 (s, 3 H), 5,94 (s, 2 H), 7,30 (dd, 1 H), 7,45 (dt, 1 H), 7,78 (t, 1 H), 7,99 (s, 1 H), 8,24 (d, 1 H), 8,30 (d, 1 H).

### Ejemplo 59A

6-cloro-1-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1H-indazol-3-carboximidohidrazida



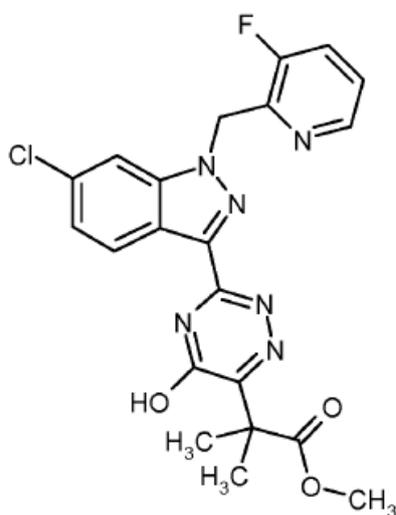
- 10 Se convirtieron 500 mg (1,37 mmoles) del ejemplo 58A en analogía al ejemplo 55A. Se obtuvieron 393,3 mg del compuesto del título (90 % de teoría).

LC-MS (Procedimiento 1):  $T_r = 0,65$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 319$  (M+H)<sup>+</sup>

$^1\text{H}$  RMN (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 5,26 - 5,57 (m, 3 H), 5,85 (s, 2 H), 7,18 (dd, 1 H), 7,40 - 7,48 (m, 1 H), 7,76 (t, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 8,18 (d, 1 H), 8,30 (d, 1 H).

### 15 Ejemplo 60A

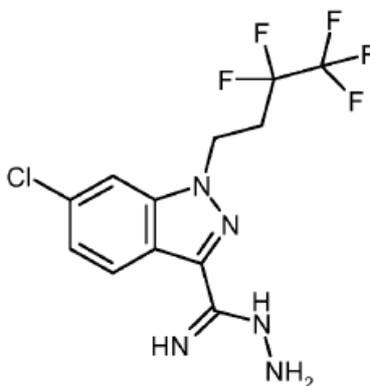
2-(3-{6-cloro-1-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1H-indazol-3-il}-5-hidroxi-1,2,4-triazin-6-il)-2-metilpropanoato de metilo



Se convirtieron 391 mg (1,23 mmoles) del ejemplo 59A en analogía al ejemplo 56A. El compuesto del título se obtuvo en forma de un producto bruto (685,2 mg) después de concentrar la solución de reacción.  
LC-MS (Procedimiento 1):  $T_r = 1,05$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 457$  (M+H)<sup>+</sup>

### Ejemplo 61A

- 5 6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-carboximidohidrazida

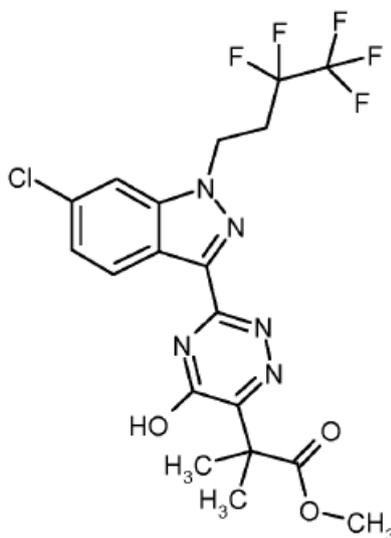


Se convirtió 1 g (2,08 mmoles, pureza 71 %) de 6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-carboximidohidrazida (WO 2011/ 149921 Expl.58E) de forma análoga al ejemplo 55A. Se obtuvieron 1,04 g del compuesto del título en forma de un producto bruto.

- 10 LC-MS (Procedimiento 1):  $T_r = 0,77$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 356$  (M+H)<sup>+</sup>

### Ejemplo 62A

2-{3-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-hidroxi-1,2,4-triazin-6-il}-2-metilpropanoato de metilo

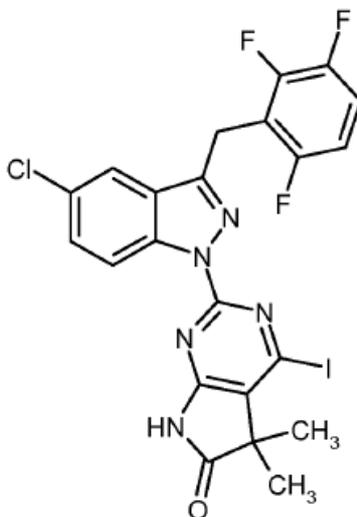


- 15 Se convirtieron 629,6 mg (1,77 mmoles) del ejemplo 61A (producto bruto) de forma análoga al ejemplo 56A. Se obtuvieron 488,4 mg (56 % de teoría) del compuesto del título en forma de un producto bruto.  
LC-MS (Procedimiento 1):  $T_r = 1,17$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 494$  (M+H)<sup>+</sup>

### Ejemplos de trabajo

#### Ejemplo 1

- 20 2-amino-2-[5-cloro-3-(2,3,6-trifluorobencil)-1H-indazol-1-il]-4-yodo-5,5-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-ona



Inicialmente se cargaron 100 mg (0,211 mmoles) del ejemplo 3A en isopentil nitrito (0,612 ml) y diyodometano (1,60 ml), y la mezcla se calentó hasta 85 °C durante toda la noche. Después del enfriamiento, se efectuó la purificación por medio de HPLC preparativa (gradiente de acetonitrilo:agua (+ 0,05 % de ácido fórmico)) Se obtuvieron 53 mg del compuesto del título (42 % de teoría).

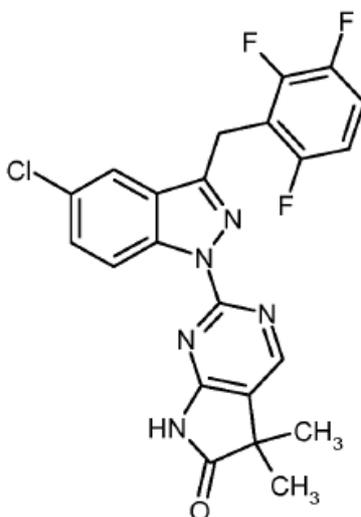
5

LC-MS (Procedimiento 2):  $T_r = 1,44$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 584$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1,40 (s, 6H), 4,50 (s, 2H), 7,19-7,24 (m, 1H), 7,47-7,53 (m, 1H), 7,72 (dd, 1H), 8,00 (d, 1H), 8,56 (d, 1H), 11,89 (s, 1H).

### Ejemplo 2

10 2-[5-cloro-3-(2,3,6-trifluorobencil)-1H-indazol-1-yl]-5,5-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona



Una solución de 52 mg (0,089 mmoles) del ejemplo 1 en DMF (9 ml) se adicionó a 21,4 mg de paladio sobre carbón (10 %) en DMF (1 ml), y la hidrogenación se efectuó a presión de hidrógeno estándar durante 5 horas. A continuación, la mezcla se filtró a través de celite, se lavó con DMF y se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó por medio de HPLC preparativa (gradiente de acetonitrilo:agua (+ 0,05 % de ácido fórmico)) Se obtuvieron 29 mg del compuesto del título (66 % de teoría).

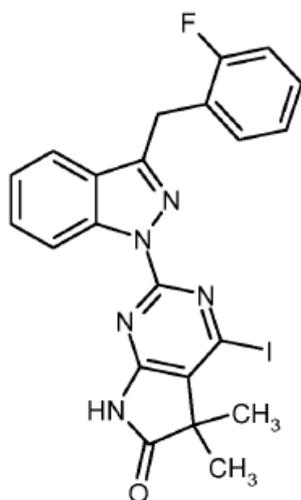
15

LC-MS (Procedimiento 2):  $T_r = 1,28$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 458$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1,36 (s, 6H), 4,49 (s, 2H), 7,19-7,23 (m, 1H), 7,46-7,53 (m, 1H), 7,65 (dd, 1H), 8,00 (d, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,65 (d, 1H), 11,72 (s, 1H).

### 20 Ejemplo 3

2-[3-(2-fluorobencil)-1H-indazol-1-yl]-4-yodo-5,5-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona



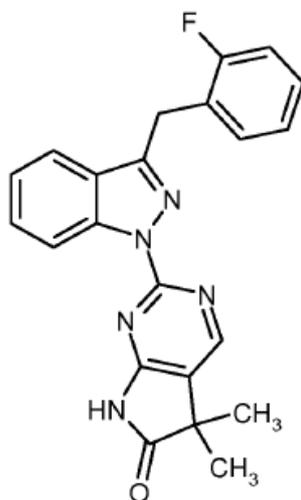
Inicialmente se cargaron 500 mg (1,242 mmoles) del ejemplo 7A en isopentil nitrito (3,552 ml) y diyodometano (9,430 ml), y la mezcla se calentó hasta 85 °C durante toda la noche. Después del enfriamiento, la mezcla de reacción se filtró a través de gel de sílice (gradiente de diclorometano:metanol) y se concentró. El residuo se mezcló con diclorometano y metanol, y se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Los sólidos formados se filtraron y se lavaron con diclorometano y metanol. El filtrado se concentró. Este residuo posteriormente se mezcló con metanol y acetonitrilo. Se formó nuevamente un precipitado, el cual se filtró con succión y se lavó con acetonitrilo. Después de secar a alto vacío, se obtuvieron 127 mg del compuesto del título (18 % de teoría). El filtrado se concentró, de este modo, se obtuvieron otros 334 mg del compuesto del título con 57 % de pureza (30 % de teoría).

LC-MS (Procedimiento 1):  $T_r = 1,31$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 514$  (M+H)<sup>+</sup>  
<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1,42 (s, 6H), 4,43 (s, 2H), 7,13-7,23 (m, 2H), 7,29-7,41 (m, 3H), 7,62 (t, 1H), 7,74 (d, 1H), 8,58 (d, 1H), 11,89 (s, 1H).

También como el compuesto del título, se obtuvieron 57 mg (9 % de teoría, 86 % de pureza) de 2-[3-(2-fluorobencil)-1H-indazol-1-yl]-4-hidroxi-5,5-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirroló[2,3-d]pirimidin-6-ona (Ejemplo 4).

### 15 Ejemplo 5

2-[3-(2-fluorobencil)-1H-indazol-1-yl]-5,5-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirroló[2,3-d]pirimidin-6-ona

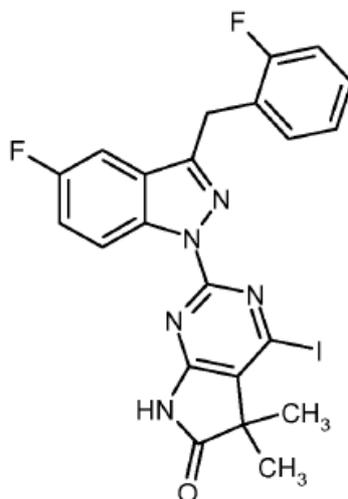


Se hidrogenaron 60 mg (0,117 mmoles) del ejemplo 3 análogo al procedimiento del ejemplo 2. Se obtuvieron 14 mg del compuesto del título (45 % de teoría).

LC-MS (Procedimiento 2):  $T_r = 1,13$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 388$  (M+H)<sup>+</sup>  
<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1,38 (s, 6H), 4,42 (s, 2H), 7,14-7,22 (m, 2H), 7,28-7,33 (m, 2H), 7,40 (t, 1H), 7,57 (t, 1H), 7,76 (d, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,67 (d, 1H), 11,71 (s, 1H).

### Ejemplo 6

2-[5-fluoro-3-(2-fluorobencil)-1H-indazol-1-yl]-4-yodo-5,5-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirroló[2,3-d]pirimidin-6-ona



5 Inicialmente se cargaron 500 mg (1,189 mmoles) del ejemplo 11A en isopentil nitrito (340 ml) y diyodometano (9,027 ml), y la mezcla se calentó hasta 85 °C durante toda la noche. Después del enfriamiento, la mezcla se filtró a través de gel de sílice (gradiente de diclorometano:metanol) y se concentró. El residuo se purificó por medio de HPLC preparativa (gradiente de acetonitrilo:agua (+ 0,05 % de ácido fórmico)) Se obtuvieron 274 mg del compuesto del título (43 % de teoría).

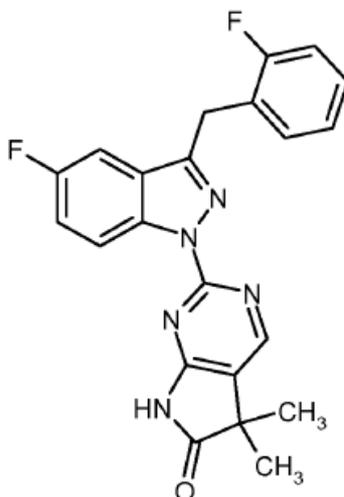
LC-MS (Procedimiento 1):  $T_r = 1,33$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 532$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1,41 (s, 6H), 4,41 (s, 2H), 7,14-7,23 (m, 2H), 7,29-7,35 (m, 1H), 7,39-7,43 (ddd, 1H), 7,52-7,61 (m, 2H), 8,58 (d, 1H), 11,91 (s, 1H).

10 También como el compuesto del título, se obtuvieron 72 mg (14 % de teoría, 83 % de pureza) de 2-[5-fluoro-3-(2-fluorobencil)-1H-indazol-1-il]-4-hidroxi-5,5-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-ona (Ejemplo 7).

### Ejemplo 8

2-[5-fluoro-3-(2-fluorobencil)-1H-indazol-1-il]-5,5-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-ona



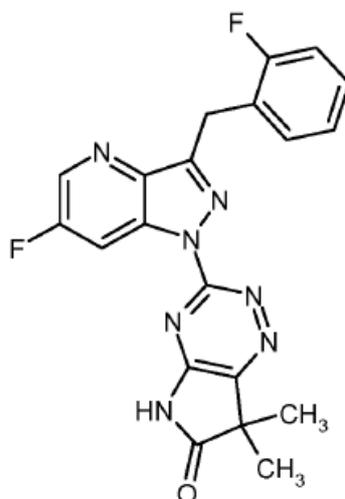
15 Se hidrogenaron 60 mg (0,113 mmoles) del ejemplo 6 análogo al procedimiento del ejemplo 2. Se obtuvieron 34 mg del compuesto del título (76 % de teoría).

LC-MS (Procedimiento 1):  $T_r = 1,16$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 406$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1,38 (s, 6H), 4,41 (s, 2H), 7,15-7,23 (m, 2H), 7,29-7,34 (m, 1H), 7,40-7,46 (m, 1H), 7,47-7,51 (m, 1H), 7,58 (dd, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,67 (dd, 1H), 11,73 (s br, 1H).

### 20 Ejemplo 9

3-[6-fluoro-3-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-1-il]-7,7-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrol[2,3-e][1,2,4]triazin-6-ona



Se disolvieron 66 mg (0,125 mmoles) del ejemplo 49A en 4 ml de acetonitrilo y se adicionaron 1 ml de agua, y 68 mg (0,125 mmoles) de nitrato de amonio cerio (IV) y la mezcla se agitó a TA durante 1,5 hora. Después de adicionar otros 68 mg de nitrato de amonio cerio (IV), la mezcla se agitó a TA durante toda la noche. Se adicionaron otros 68 mg de nitrato de amonio cerio (IV) y la mezcla se agitó a TA durante 1,5 hora, y este procedimiento se repitió una vez más. Finalmente, se adicionaron 55,5 mg (0,750 mmoles) de hidrato sulfuro ácido de sodio, y la mezcla se agitó a TA durante otros 30 min y se dejó asentar durante 2 días. La mezcla de reacción se diluyó con acetonitrilo y se filtró a través de tierra de diatomeas. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por medio de HPLC preparativa (Reposil C18, gradiente de acetonitrilo/0,01 % de ácido fórmico ac.).

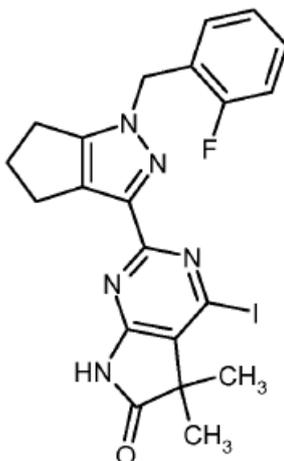
10 Rendimiento: 18 mg (35 % de teoría)

LC-MS (Procedimiento 1):  $T_r = 1,03$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 408$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm] = 1,45 (s, 6 H), 4,48 (s, 2 H), 7,10 - 7,23 (m, 2 H), 7,30 (q, 1 H), 7,42 (t, 1 H), 8,70 (d, 1 H), 8,70 (d, 1 H), 8,77 (br. s., 1 H), 12,38 (br. s., 1 H)

### Ejemplo 10

15 2-[1-(2-fluorobencil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il]-4-yodo-5,5-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona

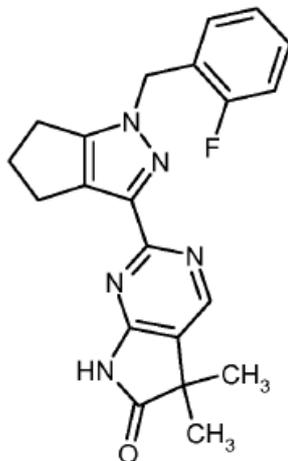


Inicialmente se cargaron 285 mg (0,68 mmoles) de 4-amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il]-5,5-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona en dimetoxietano absoluto, y se adicionaron 800 mg (6,83 mmoles) de isopentil nitrito, 87 mg (0,34 mmoles) de yodo, 39 mg (0,21 mmoles) de yoduro de cobre(I) y 177 mg (0,68 mmoles) de yoduro de cesio. La mezcla se agitó a 100 °C durante 40 min. La mezcla se concentró en un evaporador rotatorio, y el residuo se colocó en diclorometano y se lavó con 5 % de solución de tiosulfato de sodio acuoso y solución de cloruro de sodio acuoso saturado. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se concentró y se purificó por medio de HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo/agua con 0,1 % de ácido acético, gradiente 20:80 → 100:0). Se obtuvieron 148 mg (40 % de teoría) del compuesto meta.

25 LC-MS (Procedimiento 1):  $T_r = 1,23$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 504$  (M+H)<sup>+</sup>

### Ejemplo 11

2-[1-(2-fluorobencil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il]-5,5-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-ona



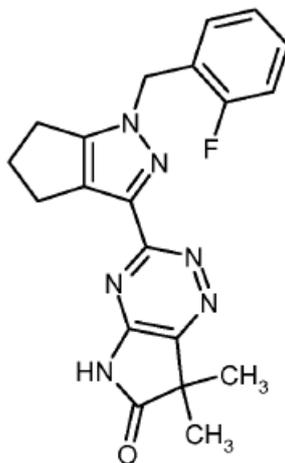
Se disolvieron 45 mg (0,08 mmoles) de 2-[1-(2-fluorobencil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il]-4-yodo-5,5-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-ona en 5 ml de DMF absoluto. Se adicionaron 18 mg (0,02 mmoles) del 10 % de paladio sobre carbón y se efectuó la hidrogenación a presión de hidrógeno estándar durante toda la noche. la mezcla de reacción se filtró a través de celite y se concentró, y el residuo se purificó por medio de HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo/agua, gradiente 20:80 → 100:0). Se obtuvieron 25 mg del compuesto meta (80 % de teoría).

LC-MS (Procedimiento 1):  $T_r = 0,99$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 378$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H RMN (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm]= 1,36 (s, 6H), 2,64-2,68 (m, 2H), 2,79-2,82 (m, 2H), 5,41 (s, 2H), 7,21-7,32 (m, 3H), 7,39-7,45 (m, 1H), 8,56 (s, 1H), 12,00 (s br, 1H).

### Ejemplo 12

3-[1-(2-fluorobencil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il]-7,7-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrol[2,3-e][1,2,4]triazin-6-ona



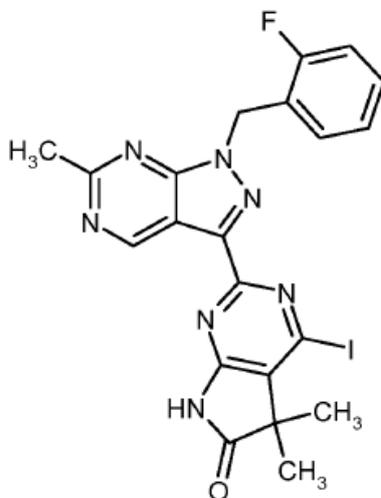
Se mezclaron 48 mg (0,06 mmoles, pureza 54 %) de 2-[3-[1-(2-fluorobencil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il]-5-hidroxi-1,2,4-triazin-6-il]-2-metilpropanoato de metilo con 0,5 ml (5,36 mmoles) de cloruro de fosforilo y la mezcla se agitó a TA durante 2,5 horas. La solución de reacción se diluyó con 10 ml de acetonitrilo seco y se agregó gradualmente gota a gota mientras se enfriaba con hielo hasta 5 ml de una solución de amoníaco acuoso al 25 %, y la mezcla se agitó a TA durante 8 horas. La mezcla de reacción se concentró en un evaporador rotatorio y el residuo se dividió entre diclorometano/agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró en un evaporador rotatorio. El residuo se purificó por medio de HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo/agua con 0,1 % de ácido clorhídrico, gradiente 20:80 → 100:0). Se obtuvieron 4,5 mg del compuesto meta (18 % de teoría).

LC-MS (Procedimiento 1):  $T_r = 0,96$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 379$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H RMN (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm]= 1,40 (s, 6H), 2,66-2,70 (m, 2H), 2,79-2,83 (m, 2H), 5,36 (s, 2H), 7,19-7,31 (m, 3H), 7,37-7,43 (m, 1H), 12,00 (s br, 1H).

### Ejemplo 13

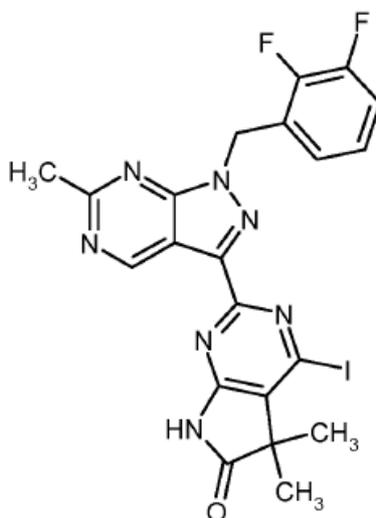
2-[1-(2-fluorobencil)-6-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-4-yodo-5,5-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona



- 5 Se mezclaron 70 mg (0,17 mmoles) de 4-amino-2-[1-(2-fluorobencil)-6-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-5,5-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona con 3,770 g (14,08 mmoles) de diyodometano y 411 mg (3,51 mmoles) de isopentil nitrito. La mezcla se agitó a 85 °C durante 8 horas. Después del enfriamiento, la mezcla se diluyó con acetonitrilo y se purificó por medio de HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo/ agua con, gradiente 30:70 → 95:5) Se obtuvieron 35 mg (24 % de teoría) del compuesto meta.
- 10 LC-MS (Procedimiento 3):  $T_r = 2,37$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 530$  (M+H)<sup>+</sup>
- Además, se obtuvieron 10 mg (14 % de teoría) de 2-[1-(2-fluorobencil)-6-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-4-yodo-5,5-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona (véase el ejemplo 20).

#### Ejemplo 14

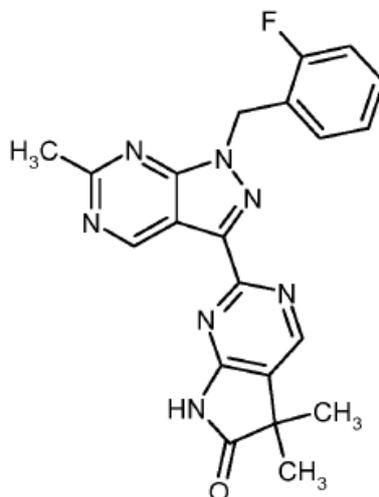
2-[1-(2,3-difluorobencil)-6-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-4-yodo-5,5-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona



- 15 Se mezclaron 150 mg (0,34 mmoles) de 4-amino-2-[1-(2,3-fluorobencil)-6-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-5,5-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona con 6,650 g (19,86 mmoles) de diyodometano y 402 mg (3,44 mmoles) de isopentil nitrito. La mezcla se agitó a 85 °C durante 8 horas. Se adicionaron 70 mg (0,69 mmoles) de trietilamina y la mezcla se llevó a ebullición nuevamente bajo reflujo a 85 °C. Después del enfriamiento, la mezcla se diluyó con acetonitrilo y se purificó por medio de HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo/ agua con, gradiente 30:70 → 95:5) Se obtuvieron 44 mg (67 % de pureza, 16 % de teoría) del compuesto meta.
- 20 LC-MS (Procedimiento 1):  $T_r = 1,14$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 548$  (M+H)<sup>+</sup>

#### Ejemplo 15

2-[1-(2-fluorobencil)-6-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-5,5-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-ona

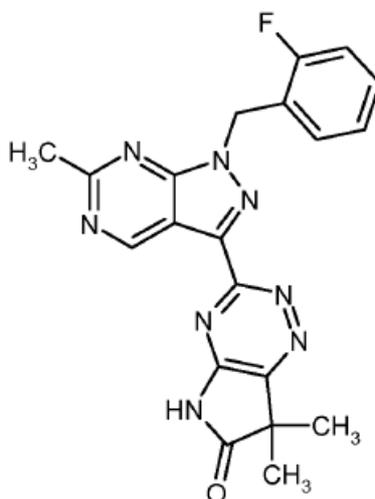


5 Se disolvieron 35 mg (0,07 mmoles) de 2-[1-(2-fluorobencil)-6-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-4-yodo-5,5-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-ona en 8 ml de DMF absoluto. Se adicionaron 50 mg del 10 % de paladio sobre carbón y se efectuó la hidrogenación a presión de hidrógeno estándar durante toda la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se concentró. El residuo se agitó con 1 ml de acetonitrilo y se filtró con succión, y los sólidos se secaron a alto vacío. Se obtuvieron 5 mg del compuesto meta (pureza 92 %; 17 % de teoría).

LC-MS (Procedimiento 1):  $T_r = 0,94$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 404$  (M+H)<sup>+</sup>

#### 10 Ejemplo 16

3-[1-(2-fluorobencil)-6-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-7,7-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrol[2,3-e][1,2,4]triazin-6-ona



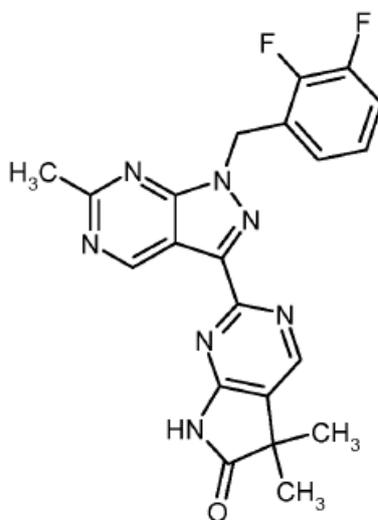
15 Se mezclaron 182 mg (0,42 mmoles) de 2-{3-[1-(2,3-difluorobencil)-6-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-5-hidroxi-1,2,4-triazin-6-il}-2-metilpropanoato de metilo con 3,8 ml (40,87 mmoles) de cloruro de fosforilo y la mezcla se agitó a TA durante 2,5 horas. La solución de reacción se diluyó con 20 ml de acetonitrilo seco y se agregó gradualmente gota a gota mientras se enfriaba con hielo hasta 40 ml de una solución de amoníaco acuoso al 25 %, y la mezcla se agitó a TA durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró en un evaporador rotatorio y el precipitado se filtró. El residuo se agitó con DMF/metanol y se filtró con succión, y los sólidos se secaron a alto vacío. Se obtuvieron 98 mg del compuesto meta (pureza 92 %; 53 % de teoría).

20 LC-MS (Procedimiento 2)  $T_r = 0,89$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 405$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H RMN (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm]= 1,45 (s, 6H), 2,81 (s, 3H), 5,81 (s, 2H), 7,16-7,31 (m, 3H), 7,36-7,42 (m, 1H), 9,71 (s, 1H), 12,21 (s, 1H).

#### Ejemplo 17

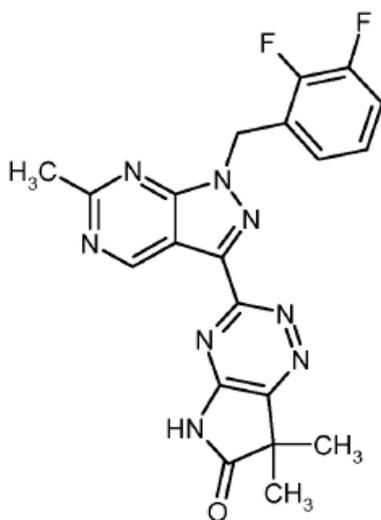
2-[1-(2,3-difluorobencil)-6-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-5,5-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-ona



5 Se disolvieron 44 mg (0,05 mmoles) de 2-[1-(2,3-difluorobencil)-6-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-4-yodo-5,5-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona en 8 ml de DMF absoluto. Se adicionaron 11 mg (0,01 mmoles) de 10 % de paladio sobre carbón y la hidrogenación se efectuó a presión de hidrógeno estándar durante 4 horas. La mezcla de reacción se filtró y se purificó por medio de HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo/agua, gradiente 20:80 → 100:0). Se obtuvieron 6 mg del compuesto meta (pureza 81 %; 21 % de teoría).  
 LC-MS (Procedimiento 1):  $T_r = 0,95$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 422$  (M+H)<sup>+</sup>  
<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1,38 (s, 6H), 2,80 (s, 3H), 5,83 (s, 2H), 7,09-7,11 (m, 1H), 7,17-7,22 (m, 1H), 7,39-7,46 (m, 1H), 8,67 (s, 1H), 9,73 (s, 1H), 11,64 (s, 1H).

#### 10 Ejemplo 18

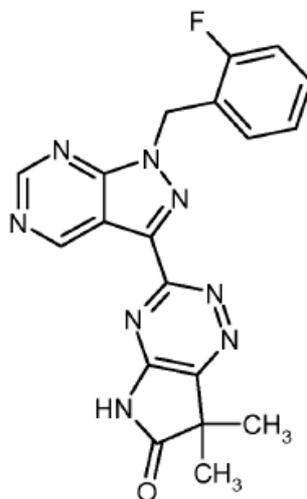
3-[1-(2,3-difluorobencil)-6-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-7,7-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazin-6-ona



15 Se mezclaron 160 mg (0,313 mmoles) de 2-{3-[1-(2,3-difluorobencil)-6-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-5-hidroxi-1,2,4-triazin-6-il}-2-metilpropanoato de metilo con 4 ml (42,913 mmoles) de cloruro de fosforilo y la mezcla se agitó a TA durante 2,5 horas. La solución de reacción se diluyó con 20 ml de acetonitrilo seco y se agregó gradualmente gota a gota mientras se enfriaba con hielo hasta 40 ml de una solución de amoníaco acuoso al 25 %, y la mezcla se agitó a TA durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró en un evaporador rotatorio y el precipitado se filtró. El residuo se agitó con etanol caliente/ agua y se filtró con succión, y los sólidos se secaron a alto vacío. Se obtuvieron  
 20 70 mg del compuesto meta (52 % de teoría).  
 LC-MS (Procedimiento 1):  $T_r = 0,92$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 423$  (M+H)<sup>+</sup>  
<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1,46 (s, 6H), 2,81 (s, 3H), 5,86 (s, 2H), 7,09-7,19 (m, 1H), 7,17-7,23 (m, 1H), 7,39-7,46 (m, 1H), 9,71 (s, 1H), 12,24 (s br, 1H).

**Ejemplo 19**

3-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-7,7-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazin-6-ona



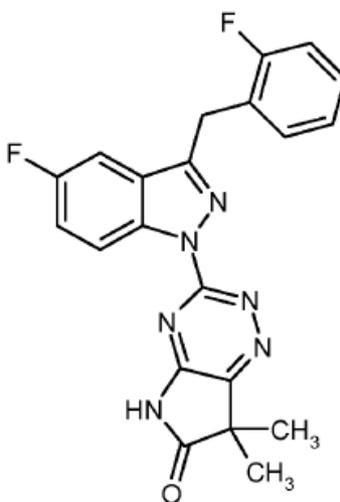
Se mezclaron 186 mg (0,438 mmoles) de 2-{3-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-5-hidroxi-1,2,4-triazin-6-il}-2-metilpropanoato de metilo con 4 ml (42,913 mmoles) de cloruro de fosforilo y la mezcla se agitó a TA durante 2,5 horas. La solución de reacción se diluyó con 20 ml de acetonitrilo seco y se adicionó gradualmente gota a gota mientras se enfriaba con hielo hasta 30 ml de una solución de amoníaco acuoso al 25 %, y la mezcla se agitó a TA durante toda la noche.. La mezcla de reacción se concentró en un evaporador rotatorio, y el precipitado se filtró. Se obtuvieron 127 mg del compuesto meta (74 % de teoría).

LC-MS (Procedimiento 2)  $T_r = 0,85$  min: EM (ESIpos):  $m/z = 391$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1,45 (s, 6H), 5,87 (s, 2H), 7,17-7,26 (m, 2H), 7,32-7,42 (m, 2H), 9,21 (s, 1H), 9,83 (s, 1H).

**Ejemplo 21**

3-[5-fluoro-3-(2-fluorobencil)-1H-indazol-1-il]-7,7-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazin-6-ona



Se disolvieron 100 mg (0,41 mmoles) del ejemplo 50A en 0,5 ml de NMP, se adicionaron 122 mg (0,614 mmoles) del ejemplo 47A y la mezcla se agitó a 80 °C durante toda la noche. De ahí en adelante, se adicionaron 50 mg (0,2 mmoles) del Ejemplo 47A y la mezcla se agitó a 100 °C durante 3 horas, luego se adicionaron 0,5 ml de NMP y 50 mg (0,2 mmoles) del ejemplo 47A y la mezcla se agitó a 100 °C durante 1 hora, y finalmente se adicionaron 26 mg (0,1 mmoles) del ejemplo 47A y la mezcla se agitó a 100 °C durante 3 horas. Después del enfriamiento, la mezcla se combinó con un lote de ensayo de 10 mg (0,041 mmoles) del ejemplo 47A, se adicionó 5 M de ácido fórmico acuoso y los sólidos precipitados se eliminaron. El filtrado se purificó por medio de HPLC preparativa (Reprosil C18, gradiente de acetonitrilo/0,01 % de ácido fórmico ac.) y las fracciones que contienen el producto se concentraron. El residuo se digirió con acetonitrilo en un baño de ultrasonido y posteriormente se filtró.

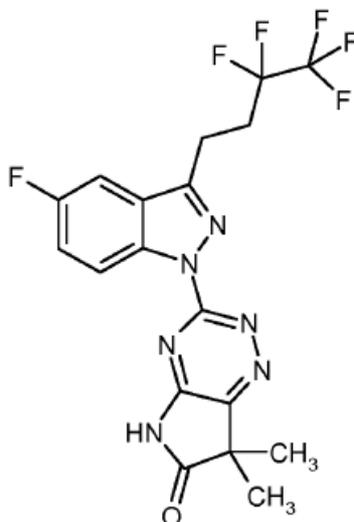
Rendimiento: 63,5 mg, sólido (35 % de teoría)

LC-MS (Procedimiento 1):  $T_r = 1,11$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 407$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H RMN(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm] = 1,45 (s, 6 H), 4,43 (s, 2 H), 7,11 - 7,25 (m, 2 H), 7,27 - 7,36 (m, 1 H), 7,44 (t, 1 H), 7,54 (t, 1 H), 7,64 (d, 1 H), 8,60 - 8,73 (m, 1 H), 12,33 (br. s, 1 H).

### Ejemplo 22

5 3-[5-fluoro-3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-1-il]-7,7-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazin-6-ona



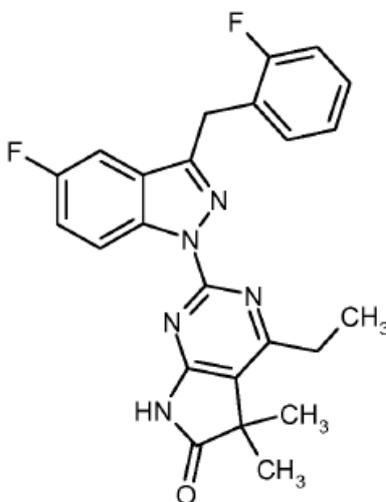
Una solución de 33,5 mg (0,06 mmoles) del ejemplo 52A en 1 ml de acetonitrilo se mezcló a 0-4 °C con una solución preenfriada de 97,6 mg (0,18 mmoles) de nitrato de amonio cesio (IV) en 0,25 ml de agua, y se agitó dentro de este intervalo de temperatura durante 1 hora y a TA durante toda la noche. Posteriormente se adicionaron otros 97,6 mg (0,18 mmoles) de nitrato de amonio cesio (IV) en forma sólida y la mezcla se agitó a TA durante 3 horas. Se adicionó acetato de etilo, la mezcla se lavó dos veces con solución de cloruro de sodio acuoso saturado, y las fases acuosas combinadas se extrajeron una vez nuevamente con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron. El residuo se purificó por medio de HPLC preparativa (Reprosil C18, gradiente de acetonitrilo/0,01 % de ácido fórmico ac.). Rendimiento: 9,7 mg (37 % de teoría)

15 LC-MS (Procedimiento 1):  $T_r = 1,14$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 445$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm] = 1,46 (s, 6 H), 2,72 - 2,94 (m, 2 H), 7,51 - 7,62 (m, 1 H), 7,85 - 7,94 (m, 1 H), 8,59 - 8,74 (m, 1 H), 12,34 (br.s., 1 H), un grupo CH<sub>2</sub> parcialmente cubierto por la señal acuosa.

### Ejemplo 23

4-etil-2-[5-fluoro-3-(2-fluorobencil)-1H-indazol-1-il]-5,5-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona



20 Una solución de 50 mg (0,09 mmoles) del ejemplo 6 en 2 ml de dioxano a TA se evacuó y se llenó con argón tres veces, se adicionaron 2 mg (2,2  $\mu$ m) de complejo de [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]dicloropaldio (II) con diclorometano, y la mezcla se evacuó y se llenó nuevamente con argón. A continuación se adicionaron 340  $\mu$ l de

dietilzinc (15 % en tolueno) gota a gota dentro de aprox.2 min, y la mezcla se agitó a TA durante 10 min y a 90 °C durante 16 horas. Se adicionaron otros 500 µl de dietilzinc (15 % en tolueno) a la suspensión a TA dentro de 2 min., y la mezcla se agitó a 90 °C durante toda la noche. Este procedimiento se repitió dos veces más con 300 µl de dietilzinc (15 % en tolueno) cada vez, con la adición de otros 3 mg (3,7 µm) de complejo de [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]dicloropaladio (II) con diclorometano en la última adición medida. La mezcla de reacción se mezcló con 2 ml de agua y se agitó a TA durante 1 hora. El dioxano se eliminó a presión reducida y, después de

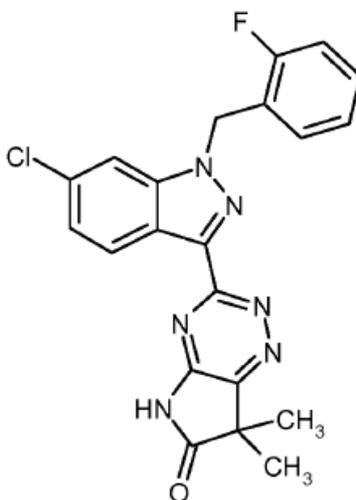
adicionar acetato de etilo y agua, los sólidos inorgánicos se filtraron. Las fase se separaron, la fase acuosa se extrajo dos veces más con acetato de etilo, y las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron. El residuo se purificó por medio de HPLC preparativa (Reprosil C18, gradiente de acetonitrilo/0,1 % de ácido fórmico ac.).

Rendimiento: 10,5 mg (26 % de teoría).

LC-MS (Procedimiento 1):  $T_r = 1,14$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 434$  (M+H)<sup>+</sup>  
<sup>1</sup>H RMN(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm] = 1,30 - 1,52 (m, 9 H), 2,81 (q, 2 H), 4,41 (s, 2 H), 7,10 - 7,25 (m, 2 H), 7,27 - 7,44 (m, 2 H), 7,46 - 7,64 (m, 2 H), 8,73 (dd, 1 H), 11,72 (br. s., 1 H).

### 15 Ejemplo 24

(Ejemplo de referencia) 3-[6-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-1-il]-7,7-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazin-6-ona



Se agitaron 198 mg de sólidos y 527 mg de sustancia bruta (teóricamente 1,28 mmoles) del ejemplo 56A en 10 ml (107,3 mmoles) de cloruro de fosforilo a temperatura ambiente durante toda la noche. El intermedio, 2-{5-cloro-3-[6-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-1,2,4-triazin-6-il}-2-metilpropanoato de metilo, fue detectado por medio de LC-MS:

LC-MS (Procedimiento 1):  $T_r = 1,39$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 473$  (M+H)<sup>+</sup>.

La mezcla de reacción se diluyó con 50 ml de acetonitrilo y lentamente se adicionó gota a gota a 0 °C hasta 70 ml de la solución de amoníaco acuoso al 33 % (elevación de la temperatura hasta 12 °C. Después de agitar a temperatura ambiente durante una noche, las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron una vez con solución de cloruro de sodio acuoso saturado, se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron a presión reducida y se purificaron por medio de HPLC preparativa (gradiente 0,05 % de ácido fórmico en agua / 20-95 % de acetonitrilo). Se obtuvieron 203,4 mg (38 % de teoría) del compuesto del título.

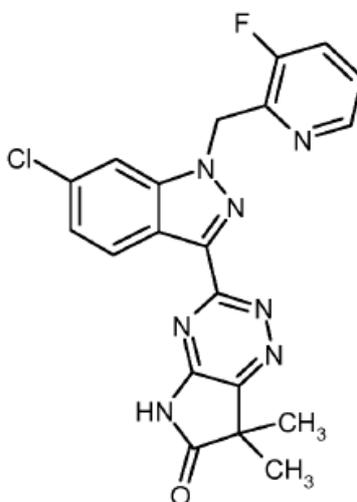
LC-MS (Procedimiento 1):  $T_r = 1,13$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 423$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H RMN (400MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1,45 (s, 6 H), 5,87 (s, 2 H), 7,10 - 7,30 (m, 3 H), 7,33 - 7,45 (m, 2 H), 8,11 (s, 1 H), 8,51 (d, 1 H), 12,15 (s, 1 H).

### Ejemplo 25

(Ejemplo de referencia)

3-{6-cloro-1-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1H-indazol-3-il}-7,7-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazin-6-ona



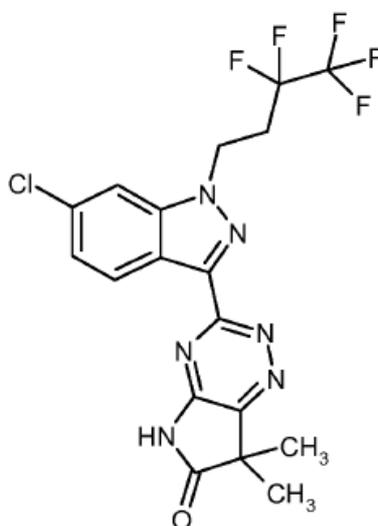
Se convirtieron 685 mg de sustancia bruta del ejemplo 60A análogo al ejemplo 24. Se obtuvieron 202 mg del compuesto del título (39 % de teoría).

LC-MS (Procedimiento 1):  $T_r = 1,01$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 424$  (M+H)<sup>+</sup>

5 <sup>1</sup>H RMN (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1,45 (s, 6 H), 6,01 (s, 2 H), 7,39 (dd, 1 H), 7,43 – 7,49 (m, 1 H), 7,73 – 7,85 (m, 1 H), 8,04 – 8,14 (m, 1 H), 8,31 (d, 1 H), 8,50 (d, 1 H), 12,13 (s, 1 H).

#### Ejemplo 26

(Ejemplo de referencia) 3-[6-cloro-3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-1-il]-7,7-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazin-6-ona



10

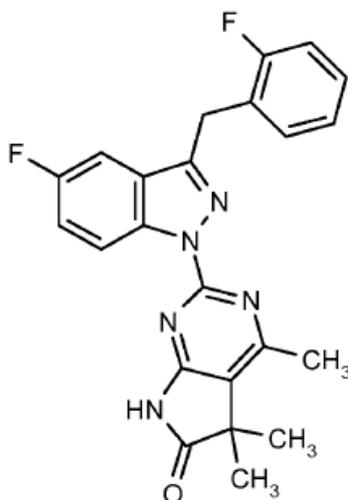
Se convirtieron 488 mg (0,99 mmoles) del ejemplo 62A (producto bruto) de forma análoga al ejemplo 24. El intermedio, 2-[5-cloro-3-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-1,2,4-triazin-6-il]-2-metilpropanoato de metilo, fue detectado por medio de LC-MS: LC-MS (Procedimiento 1):  $T_r = 1,39$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 512$  (M+H)<sup>+</sup>. Se obtuvieron 180 mg (38 % de teoría) del compuesto del título.

15 LC-MS (Procedimiento 1):  $T_r = 1,15$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 461$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H RMN (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1,46 (s, 6H), 2,85 – 3,07 (m, 2H), 4,90 (t, 2H), 7,34 – 7,44 (m, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,51 (d, 1H), 12,17 (s, 1H).

#### Ejemplo 27

2-[5-fluoro-3-(2-fluorobencil)-1H-indazol-1-il]-4,5,5-trimetil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona



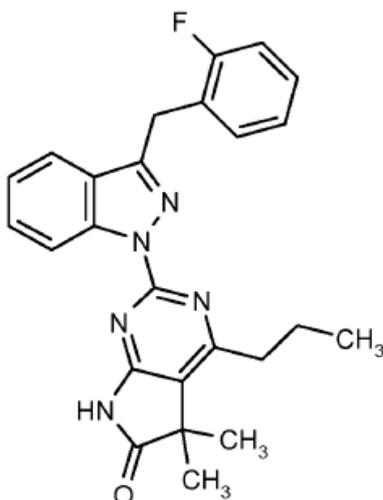
5 En argón, inicialmente se cargaron 60 mg (0,11 mmoles) del ejemplo 6 en 2 ml de dioxano, se adicionaron 2,3 mg (2,8  $\mu\text{mol}$ ) de  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se agregó 0,23 ml de una solución 2 M de dimetilzinc en tolueno gota a gota, y la mezcla se calentó en un microondas hasta 120 °C durante 3 h 25 min. Se adicionaron otros 3 mg (3,7  $\mu\text{mol}$ ) de  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y 0,23 ml de la solución 2 M de dimetilzinc en tolueno y la mezcla se agitó en el microondas a 120 °C durante 3 horas. Se adicionaron 3 ml de agua cuidadosamente y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se colocó en acetonitrilo y ácido fórmico ac. 5 M y se filtró, y el filtrado se purificó por medio de HPLC preparativa (gradiente 0,1 % de ácido fórmico en agua / 10-95 % de acetonitrilo).

Rendimiento: 20 mg (42 % de teoría)

10 LC-MS (Procedimiento 1):  $T_r = 1,21$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 420$  (M+H)<sup>+</sup>  
<sup>1</sup>H RMN (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 1,39 (s, 6H), 4,40 (s, 2H), 7,12 - 7,24 (m, 2H), 7,26 - 7,34 (m, 1H), 7,35 - 7,42 (m, 1H), 7,43 - 7,51 (m, 1H), 7,52 - 7,59 (m, 1H), 8,69 - 8,78 (m, 1H), 11,66 (br. s, 1H).

### Ejemplo 28

2-[3-(2-fluorobencil)-1H-indazol-1-il]-5,5-dimetil-4-propil-5,7-dihidro-6H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-ona



15 De forma análoga al procedimiento del ejemplo 27, se hicieron reaccionar 200 mg (0,39 mmoles) del compuesto del ejemplo 3 con 3,12 ml (1,56 mmoles) de una solución 0,5M de propilzinc bromuro en THF. La purificación por medio de HPLC preparativa (gradiente 0,1 % de ácido fórmico en agua / 35-95 % de acetonitrilo). Rendimiento: 51 mg (31 % de teoría)

20 LC-MS (Procedimiento 1):  $T_r = 1,36$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 430$  (M+H)<sup>+</sup>  
<sup>1</sup>H RMN (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 1,02 (t, 3H), 1,32 - 1,46 (m, 6H), 1,87 (sxt, 2H), 2,77 (t, 2H), 4,42 (s, 2H), 7,10 - 7,24 (m, 2H), 7,26 - 7,33 (m, 2H), 7,38 (t, 1H), 7,58 (t, 1H), 7,74 (d, 1H), 8,70 (d, 1H), 11,70 (br. s, 1H).

### B. Evaluación de la eficacia farmacológica

La acción farmacológica de los compuestos de la invención se puede mostrar en los siguientes ensayos:

B-1. Efecto vasorrelajante in vitro

- Se aturden conejos mediante un golpe al cuello y se desangran. Se retira la aorta, se libera el tejido adherente y se divide en anillos de 1,5 mm de ancho los cuales se colocan de forma individual bajo pretensión en 5 ml de baños orgánicos con solución de Krebs-Henseleit rociada con carbógeno a 37 °C con la siguiente composición (cada mM):
- 5 cloruro de sodio: 119; cloruro de potasio: 4,8; dihidrato cloruro de calcio 1; heptahidrato sulfato de magnesio: 1,4; dihidrogenofosfato de potasio: 1,2; carbonato ácido de sodio: 25; glucosa: 10. La fuerza contráctil se determina con células Staham UC2, amplificadas y digitalizadas usando transductores A/D (DAS-1802 HC, Keithley Instruments Munich), y registradas en paralelo sobre registros lineales.
- 10 Para obtener una contracción, se adiciona fenilefrina al baño de forma acumulativa en concentración creciente. Después de varios ciclos de control, la sustancia a ser estudiada se adiciona en dosificación creciente cada vez en cada serie posterior, y la magnitud de la contracción se compara con la magnitud de la contracción obtenida en la última serie precedente. Esto se usa para calcular la concentración necesaria para reducir la magnitud del valor de control en 50 % (valor de IC<sub>50</sub>). El volumen de administración estándar es 5 µl; el contenido de DMSO en la solución de baño corresponde al 0,1 %.
- 15 Los valores de IC<sub>50</sub> representativos para los compuestos de la invención así como el compuesto de referencia 26, se muestran en la tabla a continuación (tabla 1):

Tabla 1:

Ejemplo No.	IC <sub>50</sub> [nM]
2	5160
5	22
8	95

Ejemplo No.	IC <sub>50</sub> [nM]
9	641
11	601
15	78

Ejemplo No.	IC <sub>50</sub> [nM]
16	340
17	292
18	1140
19	124
21	1130

Ejemplo No.	IC <sub>50</sub> [nM]
22	7730
23	8060
26	794
27	1670
28	10 000

B-2. Efecto sobre una línea celular indicativa de guanilato ciclasa recombinante

- 20 La acción celular de los compuestos de la invención se determina sobre una línea celular indicativa de guanilato ciclasa recombinante como se describe en F. Wunder et al., *Anal. Biochem.* 339, 104, -112 (2005):
- Los valores representativos (CEM = concentración efectiva mínima) para los compuestos de la invención y los compuestos de referencia 24-26, se muestran en la tabla a continuación (tabla 2):

Tabla 2:

Ejemplo No.	IC <sub>50</sub> [nM]
2	65
3	300
5	30
6	766
8	300
9	100
10	1000
11	300

Ejemplo No.	IC <sub>50</sub> [nM]
12	1000
15	100
16	300
17	300
18	300
19	100
21	100
22	1000

Ejemplo No.	IC <sub>50</sub> [nM]
23	1000
24	100
25	300

Ejemplo No.	IC <sub>50</sub> [nM]
26	300
27	300
28	1000

B-3. Medición radiotelemétrica de presión sanguínea en ratas conscientes, espontáneamente hipertensivas

5 Un sistema de telemetría que se describe a continuación disponible en el comercio de DATA SCIENCES INTERNATIONAL DSI, EEUU, se usa para la medición de la presión sanguínea en ratas conscientes.

El sistema consiste en 3 componentes principales:

- transmisores implantables (transmisor de telemetría Physiotel®).
- receptores (receptores Physiotel®) que se conectan mediante un multiplexor (matriz de intercambio de datos DSI) a un
- 10 – ordenador de adquisición de datos.

El sistema de telemetría hace posible registrar de forma continua la presión sanguínea, la frecuencia cardíaca y el movimiento corporal de los animales consciente en su hábitat usual.

Material animal

15 Las investigaciones se llevan a cabo en ratas adultas hembras espontáneamente hipertensivas (SHR Okamoto) con un peso corporal de > 200 g. Las SHR/NCrl de la Escuela de Medicina Okamoto Kyoto, 1963 eran una cruce de

ratas Wistar Kyoto macho con presión sanguínea muy elevada y ratas hembras que tienen presión sanguínea levemente elevada, y se entregaron en F13 a los Institutos Nacionales de Salud Estadounidenses.

Después de la implantación del transmisor, los animales experimentales se alojaron individualmente en jaulas Makrolon tipo 3. Tienen acceso a la alimentación estándar y al agua.

- 5 El ritmo diurno/nocturno en el laboratorio experimental se cambia por la iluminación del cuarto a las 6:00 y a las 7:00 pm.

#### Implantación del transmisor

- 10 Los transmisores de telemetría TA11 PA – C40 que se usan son implantados quirúrgicamente en condiciones asépticas en los animales experimentales al menos 14 días antes del primer uso experimental. Los animales instrumentados de esta forma se pueden usar de forma repetida después de que la herida se haya curado y el implante se haya establecido.

- 15 Para la implantación, los animales en ayunas se anestesian con pentobarbital (Nembutal, Sanofi: 50mg/kg i.p) y se afeitan y una área grande de sus abdómenes se desinfecta. Después que la cavidad abdominal ha sido abierta a lo largo de la línea alba, el catéter de medición relleno con líquido del sistema se inserta en la aorta descendiente en la dirección craneal por encima de la bifurcación y se fija con adhesivo de tejido (VetBonD TM, 3M). El alojamiento del transmisor se fija de forma intraperitoneal al músculo de la pared abdominal, y la herida se cierra capa por capa.

Se administra un antibiótico (Tardomyocel COMP, Bayer, 1 ml/kg s.c.) después de la operación para la profilaxis de la infección.

#### Sustancias y soluciones

- 20 A menos que se establezca lo contrario, las sustancias a ser estudiadas se administran por vía oral por sonda a un grupo de animales en cada caso (n = 6). De acuerdo con un volumen de administración de 5 ml/kg de peso corporal, las sustancias de prueba se disuelven en mezclas de solvente adecuadas o suspendidas en un 0,5 % de tilosa.

Un grupo de animales tratados con solvente se usa como control.

#### Procedimiento del ensayo

- 25 La unidad de medición de telemetría presente se configura para 24 animales. Cada experimento se registra bajo un número de experimento (año mes día).

A cada una de las ratas instrumentadas vivas en el sistema se le asigna una antena de recepción separada (1010, Receptor, DSI).

- 30 Los transmisores implantados pueden ser activados de forma externa por medio de una llave magnética incorporada. Son cambiados a la transmisión en la fase previa al experimento. Las señales emitidas pueden ser detectadas en línea mediante un sistema de adquisición de datos (Dataquest TM A.R.T. para WINDOWS, DSI) y se procesan en consecuencia. Los datos se almacenan en cada caso en un archivo creado para este fin y portan el número de experimento.

En el procedimiento estándar, se mide lo siguiente durante períodos de 10 segundos en cada caso:

- 35 – presión sanguínea sistólica (PSS)  
– presión sanguínea diastólica (PSD)  
– presión arterial media (PAM)  
– frecuencia cardíaca (FC)  
– actividad (ACT)

- 40 La adquisición de las mediciones se repite bajo control informático a intervalos de 5 minutos. Los datos originales obtenidos como valores absolutos se corrigen en el diagrama con la presión barométrica actualmente medida (Monitor de Referencia de Presión Ambiental, (Ambient Pressure Reference Monitor, APR-1)) y se almacenan como datos individuales. Más datos técnicos se presentan en la extensa documentación de la compañía del fabricante (DSI).

- 45 A menos que se establezca lo contrario, las sustancias de ensayo se administran a las 9:00 de la mañana el día del experimento. A continuación de la administración, los parámetros descritos anteriormente se miden durante 24 horas.

Evaluación

Al finalizar el experimento, los datos individuales adquiridos se clasifican usando el software de análisis (Dataquest TM A.R.T. TM ANALYSIS). El valor blanco se presume que es el tiempo de 2 horas antes de la administración, y por lo tanto el conjunto de datos seleccionados abarca el período desde las 7:00 de la mañana del día del experimento a las 9:00 de la mañana del día siguiente.

Los datos se regulan durante un período ajustable mediante la determinación del promedio (promedio de 15 minutos) y se transfieren como un archivo de texto a un medio de almacenamiento. Los valores medidos preclasificados y comprimidos de esta manera se transfieren a plantillas de Excel y se tabulan. Para cada día del experimento, los datos obtenidos se almacenan en un archivo dedicado que porta el número de experimento. Los resultados y los protocolos de ensayo se archivan en orden en formato de papel, clasificados por números.

Literatura

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  $\beta$ -adrenergic signaling. *Cardiovasc Res* 47 (2): 203-405, 2000; Kozo Okamoto: Spontaneous hypertension in rats. *Int Rev Exp Pathol* 7: 227- 270, 1969; Maarten van den Buuse: Circadian Rhythms of Blood Pressure, Heart Rate, and Locomotor Activity in Spontaneously Hypertensive Rats as Measured With Radio-Telemetry. *Physiology & Behavior* 55(4): 783-787, 1994

B-4. Determinación de los parámetros farmacocinéticos que siguen a la administración intravenosa y oral

Los parámetros farmacocinéticos de los compuestos de la invención se determinan en ratones CD-1 machos, ratas Wistar machos y beagles hembras. La administración intravenosa en el caso de ratones y ratas se efectúa por medio de una formulación plasma/DMSO específica de la especie, y en el caso de los perros por medio de una formulación de agua/ PEG400/ etanol. En todas las especies, la administración oral de la sustancia disuelta se realiza por sonda, basado en la formulación de agua /PEG400 /etanol. La extracción de sangre de las ratas se simplifica insertando un catéter de silicona en la *Vena jugularis externa* derecha antes de la administración de la sustancia. La operación se efectúa al menos un día antes del experimento con anestesia de isofluran y la administración de un analgésico (atropina/rimadil (3/1) 0,1 ml s.c.). Se extrae la sangre (en general más de 10 lapsos de tiempo) dentro de una ventana de tiempo que incluye los lapsos de tiempo terminales de al menos 24 hasta un máximo de 72 horas después de la administración de la sustancia. Cuando se extrae la sangre, se pasa a tubos heparinizados. A continuación se obtiene el plasma sanguíneo por centrifugación y se almacena opcionalmente a -20 °C hasta su posterior procesamiento.

Se adiciona un estándar interno (el cual puede ser una sustancia químicamente no relacionada) a las muestras de los compuestos de la invención, las muestras de calibración y los delimitadores, y sigue la precipitación de la proteína por medio de acetonitrilo en exceso. La adición de una solución amortiguadora a las condiciones LC, y el mezclado en vórtex son seguidos de la centrifugación a 1000 g. El sobrenadante se analiza por medio de LC-MS/MS usando columnas de fase inversa C18 y mezclas de eluyentes variables. Las sustancias se cuantifican mediante las alturas o áreas de pico de los cromatogramas iónicos extraídos de los experimentos de control iónico seleccionados específicos.

Las concentraciones de plasmas/ diagramas de tiempo determinados se usan para calcular los parámetros farmacocinéticos tales como AUC,  $C_{max}$ ,  $t_{1/2}$  (vida media terminal), MRT (tiempo de residencia medio) y CL (aclaramiento), usando un programa de cálculo farmacocinético.

Dado que la cuantificación de la sustancia se realiza en plasma, es necesario determinar la distribución de la sangre/ el plasma a fin de poder ajustar los parámetros farmacocinéticos en consecuencia. A este fin, se incuban una cantidad definida de sustancia en sangre entera heparinizada de la especie en cuestión en un mezclador a rodillo basculante durante 20 min. Después de la centrifugación a 1000g, se mide la concentración en plasma (por medio de LC-MS/EM: véase anterior) y se determina calculando la relación del valor  $C_{sangre}/C_{plasma}$ .

B-5. Estudio metabólico

Para determinar el perfil metabólico de los compuestos de la invención, se incuban con enzimas P450 (CYP) de citocromo humano recombinante, microsomas hepáticos o hepatocitos frescos primarios de varias especies animales (por ej., ratas, perros), y además de origen humano, a fin de obtener y comparar la información sustancialmente acerca del metabolismo completo de la fase I y la fase II, y acerca de las enzimas involucradas en el metabolismo.

Los compuestos de la invención se incuban con una concentración de aproximadamente 0,1-10  $\mu$ M. A este fin, se prepararon soluciones de reserva de los compuestos de la invención que tienen una concentración de 0,01-1 mM en acetonitrilo, y luego se pipetearon con dilución 1:100 en la mezcla de incubación. Los microsomas hepáticos y las enzimas recombinantes se incubaron a 37 °C en 50 mM de buffer de fosfato de potasio pH 7,4 con y sin sistema generador de NADPH que consiste en 1 mM de NADP<sup>+</sup>, 10 mM de glucosa-6-fosfato y 1 unidad de glucosa-6-fosfato dehidrogenasa. Los hepatocitos primarios se incubaron en suspensión en medio Williams E, de igual modo a 37 °C.

Después de un tiempo de incubación de 0 a 4 horas, las mezclas de incubación se terminaron con acetonitrilo (concentración final aprox. 30 %) y la proteína se centrifugó a aprox. 15 000 x g. Las muestras terminadas de este modo se analizaron o bien directamente o almacenadas a -20 °C hasta el análisis.

5 El análisis se efectúa por medio de cromatografía líquida de alta resolución con detección ultravioleta y espectrometría de masa (HPLC-UV-EM/EM). A este fin, los sobrenadantes de las muestras de incubación se cromatografiaron con columnas de fase inversa C18 adecuadas y mezclas de eluyente variables de acetonitrilo y 10 mM de solución de formiato de amonio acuoso o 0,05 % de ácido fórmico. Los cromatogramas UV junto con los datos de espectrometría de masa fueron útiles para la identificación, elucidación estructural y estimación cuantitativa del metabolito, y para la evaluación metabólica cuantitativa del compuesto de la invención en las mezclas de incubación.

10 **B-6. Inhibición de la fosfodiesterasa 5 humana (PDE5)**

15 Las preparaciones de PDE5 se obtienen a partir de plaquetas humanas por ruptura (Microfluidizer®, 80.000 kPa, 3 pases), seguido de centrifugación (75 000 g, 60 min, 4 °C) y cromatografía por intercambio iónico del sobrenadante sobre una columna Mono Q 10/10 (gradiente de cloruro de sodio lineal, elución con una solución 0,2-0,3M de cloruro de sodio en buffer (20 mM de Hepes pH 7,2, 2 mM de cloruro de magnesio). Las fracciones que tienen actividad de PDE5 se combinan (preparación de PDE5) y se almacenan a -80 °C.

20 Para determinar su acción in vitro en la PDE5 humana, las sustancias de ensayo se disuelven en 100 % de DMSO y se diluyen en serie. Típicamente, las series de dilución (1:3) desde 200 µM hasta 0,091 µM se preparan (concentraciones finales resultantes en el ensayo: 4 µM a 0,0018 µM). E cada caso se colocan 2 µl de las soluciones de la sustancia diluida en los pocillos de placas de microtítulo (Isoplate-96 /200W; Perkin Elmer). A continuación, se adicionan 50 µl de una dilución de la preparación de PDE5 descrita anteriormente. La dilución de la preparación de PDE5 se seleccionada de modo que, durante la incubación posterior, menos que el 70 % del sustrato se convierte (dilución típica: 1: 100; buffer de dilución: 50 mM de tris/ácido clorhídrico pH 7,5, 8,3 mM de cloruro de magnesio, 1,7 mM de EDTA, 0,2 % de BSA). El sustrato, [8-<sup>3</sup>H] guanosina ciclia3',5'-monofosfato (1 µCi/µl; Perkin Elmer) se diluye 1:2000 con buffer de ensayo (50 mM tris/ácido clorhídrico pH 7,5, 8,3 mM de cloruro de magnesio, 1,7 mM de EDTA) hasta una concentración de 0,0005µCi/µl. Por la adición de 50 µl (0,025 µCi) del sustrato diluido, la reacción de la enzima se inicia finalmente. Las mezclas de ensayo se incuban a temperatura ambiente durante 60 min, y la reacción se termina agregando 25 µl de una suspensión de 18 mg/ml de perlas de proximidad de centelleo de itrio e nagua (perlas de fosfodiesterasa para ensayos de SPA, RPNQ 0150, Perkin Elmer) Las placas de microtítulo se cierran con una película y se dejan asentar a temperatura ambiente durante 60 min. A continuación, las placas se analizan durante 30 segundos por pocillo en un contador de centelleo Microbeta (Perkin Elmer). Los valores de IC<sub>50</sub> se determinan usando el diagrama gráfico de la concentración de sustancia contra el porcentaje de inhibición de la PDE5.

35 Los valores de IC<sub>50</sub> representativos para los compuestos de la invención y los compuestos de referencia 24-26, se reproducen en la tabla a continuación (tabla 3):

Tabla 3:

Ejemplo No.	IC <sub>50</sub> [nM]
2	3700
3	690
5	440
6	690
8	400

Ejemplo No.	IC <sub>50</sub> [nM]
9	85
10	480
11	4000
12	3500
15	310

(continuación)

Ejemplo No.	IC <sub>50</sub> [nM]		Ejemplo No.	IC <sub>50</sub> [nM]
16	64		23	440
17	230		24	25
18	16		25	160
19	370		26	95
21	75		27	340
22	530		28	450

#### B-7. Determinación de los efectos protectores de órganos en un experimento a largo plazo en ratas

5 Los efectos protectores de órganos de los estimuladores de los GCs se mostraron en un modelo de hipertensión de "bajo óxido nítrico (NO) /alta renina" terapéutica mente relevante en ratas. El procedimiento del estudio se basó en la publicación recientemente publicada (Sharkovska Y, Kalk P, Lawrenz B, Godes M, Hoffmann LS, Wellkisch K, Geschka S, Relle K, Hoher B, Stasch JP. NO-independent stimulation of soluble guanylate cyclase reduces target organ damage in low- and high-renin models of hypertension. J. Hypertension. 2010; 28: 1666-1675). Esto involucró el tratamiento de ratas transgénicas con renina (TGR(mRen2)27) a las cuales se les había administrado inhibidor de NO sintasa L-NAME a través del agua potable de forma simultánea con un estimulador o vehículo de GCs durante 10 varias semanas. Los parámetros hemodinámicos y renales se determinaron durante el período de tratamiento. Al final del estudio a largo plazo, la protección de órganos (riñón, pulmón, corazón, aorta) se mostró mediante estudios histopatológicos, biomarcadores, análisis de expresión y parámetros plasmáticos cardiovasculares.

#### C. Ejemplos de realización para las composiciones farmacéuticas

15 Los compuestos de la invención se pueden convertir a formulaciones farmacéuticas de la siguiente forma:

##### **Comprimido:**

##### Composición:

100 mg del compuesto de la invención, 50 mg de lactosa (monohidrato), 50 mg de almidón de maíz (natural), 10 mg de polivinilpirrolidona (PVP 25) (BASF, Ludwigshafen, Alemania), y 2 mg de estearato de magnesio.

20 Peso del comprimido 212 mg, diámetro 8 mm, radio de curvatura 12 mm.

##### Producción:

La mezcla del compuesto de la invención, lactosa y almidón se granula con una solución al 5 % (p/p) del PVP en agua. Los gránulos se secan y se mezclan con el estearato de magnesio durante 5 minutos. Esta mezcla se presiona con una prensa de compresión convencional (para el formato del comprimido véase lo anterior). El valor de la guía usada para la presión es una fuerza de presión de 15 kN.

##### **Suspensión para administración oral:**

##### Composición:

1000 mg del compuesto de la invención, 1000 mg de etanol (96 %), 400 mg de Rhodigel\* (goma xantano de FMC, Pennsylvania, EE.UU) y 99 g de agua.

30 Una única dosis de 100 mg del compuesto de la invención corresponde a 10 ml de suspensión oral.

Producción:

El Rhodigel se suspende en etanol; el compuesto de la invención se adiciona a la suspensión. Se adiciona agua mientras se agita. La mezcla se agita durante aprox. 6 horas hasta que la expansión del Rhodigel haya finalizado.

**Solución para administración oral:**

5 Composición:

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

Producción:

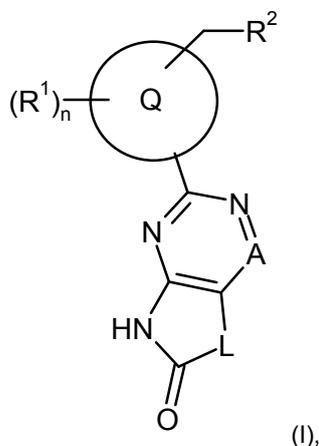
10 El compuesto de la invención se suspende en la mezcla de polietilenglicol y polisorbato mientras se agita. La operación de agitación continúa hasta que se haya completado la disolución del compuesto de la invención.

**Solución i.v.:**

15 El compuesto de la invención se disuelve en una concentración por debajo de la solubilidad de saturación en un solvente fisiológicamente aceptable (por ej., solución salina isotónica, solución de glucosa 5 % y/o solución de PEG 400 30 %). La solución se somete a filtración estéril y se distribuye en recipientes para inyección estériles y libres de pirógeno.

## REIVINDICACIONES

1. Compuesto de la fórmula I



en la cual

5 A representa nitrógeno o CR<sup>3</sup>  
donde

R<sup>3</sup> representa hidrógeno, flúor, difluorometilo, trifluorometilo, metilo, etilo, ciclopropilo o ciclobutilo,

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

10 # representa el sitio de unión al grupo carbonilo,

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

m representa un número 0,

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

15 R<sup>4B</sup> representa hidrógeno, flúor, difluorometilo, trifluorometilo, metilo, etilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo  
o un grupo de la fórmula -M-R<sup>6</sup>,

donde metilo y etilo pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del  
grupo de flúor, ciano, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, difluorometoxi y trifluorometoxi,

donde R<sup>4B</sup> representa hidrógeno, difluorometilo, trifluorometilo, metilo, etilo, ciclopropilo, ciclobutilo,  
ciclopentilo o un grupo de la fórmula -M-R<sup>6</sup>, cuando R<sup>4A</sup> representa hidroxilo,

20 y donde

M representa un enlace,

R<sup>6</sup> representa -(C=O)-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, fenilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo o pirimidinilo.

donde

r significa el número 1,

25 R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> representan cada uno de ellos independientemente hidrógeno o ciclopropilo,

y

donde fenilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo y pirimidinilo pueden cada uno de ellos a su vez estar  
sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de flúor, difluorometilo,

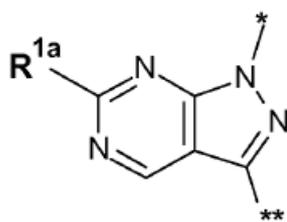
30 trifluorometilo, metilo, etilo, isopropilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,1,2,2,2-pentafluoroetilo, ciclopropilo, ciclobutilo,  
ciclopropilmetilo y ciclobutilmetilo,

o

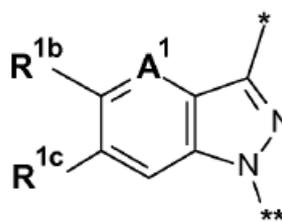
R<sup>4A</sup> y R<sup>4B</sup> junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un anillo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo,  
azetidínilo, tetrahidrofurano, pirrolidinilo o tetrahidropirano,

35 donde el anillo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, azetidínilo, tetrahidrofurano, pirrolidinilo y tetrahidropirano  
pueden estar cada uno de ellos sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí  
del grupo de flúor y metilo,

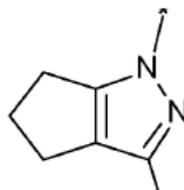
el anillo Q representa un grupo de la fórmula



(a-1)



(b-1a)



(l-1a)

donde

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

\*\* representa el sitio de unión al anillo pirimidina o triazina,

A<sup>1</sup> representa N o CH,

R<sup>1</sup> representa halógeno, ciano, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxilo, oxo o alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

n representa un número 0,

R<sup>1a</sup> representa hidrógeno o metilo,

R<sup>1b</sup> representa hidrógeno, flúor o cloro, cuando A<sup>1</sup> representa CH,

R<sup>1b</sup> representa hidrógeno, cuando A<sup>1</sup> representa N,

R<sup>1c</sup> representa hidrógeno o flúor,

R<sup>2</sup> 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, donde fenilo está sustituido con 1 a 3 sustituyentes flúor,

y

donde piridilo puede estar sustituido con 1 sustituyente flúor,

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

2. Compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en la cual

A representa nitrógeno o CR<sup>3</sup>,

donde

R<sup>3</sup> representa hidrógeno,

L representa un grupo  $\#-\text{CR}^{4A}\text{R}^{4B}-(\text{CR}^{5A}\text{R}^{5B})_m-\#\#$ ,

donde

# representa el sitio de unión al grupo carbonilo,

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

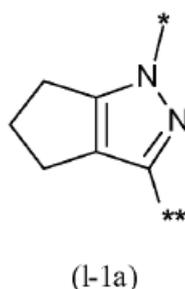
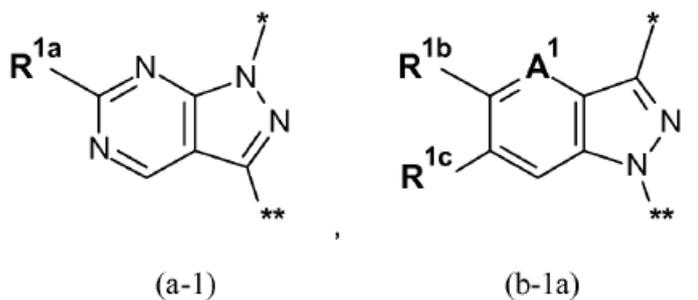
m representa un número 0,

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

R<sup>4B</sup> representa hidrógeno, flúor, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo o metilo,

donde R<sup>4B</sup> representa hidrógeno, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo o metilo, cuando R<sup>4A</sup> representa hidroxilo,

el anillo Q representa un grupo de la fórmula



donde

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

\*\* representa el sitio de unión al anillo de pirimidina o triazina,

5  $\text{A}^1$  representa N o CH,

$\text{R}^{1a}$  representa hidrógeno o metilo,

$\text{R}^{1b}$  representa hidrógeno, flúor o cloro, cuando  $\text{A}^1$  representa CH,

$\text{R}^{1c}$  representa hidrógeno, cuando  $\text{A}^1$  representa N,

10  $\text{R}^2$  representa 3,3,3-trifluoroprop-1-ilo, 2,2,3,3,3-pentafluoroprop-1-ilo, fenilo o piridilo,

donde fenilo está sustituido con 1 a 3 sustituyentes flúor,

y

donde piridilo puede estar sustituido con 1 sustituyente flúor,

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

15 3. Compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en la cual

A representa nitrógeno o  $\text{CR}^3$ ,

donde

$\text{R}^3$  representa hidrógeno,

20 L representa un grupo  $\#-\text{CR}^{4A}\text{R}^{4B}-(\text{CR}^{5A}\text{R}^{5B})_m-\#\#$ ,

donde

# representa el sitio de unión al grupo carbonilo,

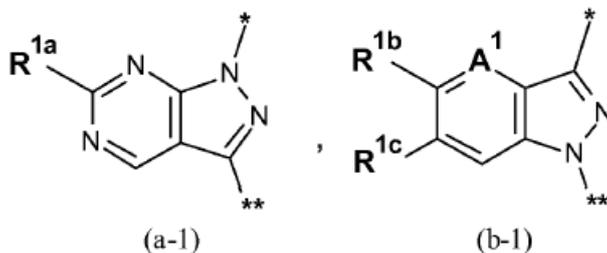
## representa el sitio de unión al anillo pirimidina o triazina,

m representa un número 0,

25  $\text{R}^{4A}$  representa metilo,

$\text{R}^{4B}$  representa metilo,

el anillo Q representa un grupo de la fórmula



donde

- \* representa el sitio de unión a  $-\text{CH}_2-\text{R}^2$ ,
- \*\* representa el sitio de unión al anillo de pirimidina o triazina,
- A<sup>1</sup> representa N o CH,
- R<sup>1a</sup> representa hidrógeno o metilo,
- R<sup>1b</sup> representa hidrógeno, flúor o cloro, cuando A<sup>1</sup> representa CH,
- R<sup>1b</sup> representa hidrógeno, cuando A<sup>1</sup> representa N,
- R<sup>1c</sup> representa hidrógeno o flúor,
- R<sup>2</sup> representa 2,2,3,3,3-pentafluoroprop-1-ilo, fenilo o piridilo,  
donde fenilo está sustituido con 1 o 2 sustituyentes flúor, y  
donde piridilo puede estar sustituido con 1 sustituyente flúor,

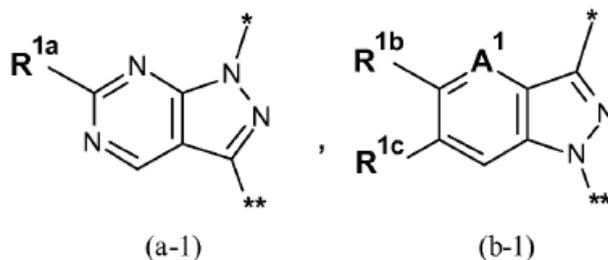
así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

4. Compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, 2 o 3, en la cual

- A representa nitrógeno,
- L representa un grupo  $\#-\text{CR}^{4A}\text{R}^{4B}-(\text{CR}^{5A}\text{R}^{5B})_m-\#\#\#$ ,
- donde

- # representa el sitio de unión al grupo carbonilo,
- ### representa el sitio de unión al anillo triazina,
- m representa un número 0,
- R<sup>4A</sup> representa metilo,
- R<sup>4B</sup> representa metilo,

el anillo Q representa un grupo de la fórmula

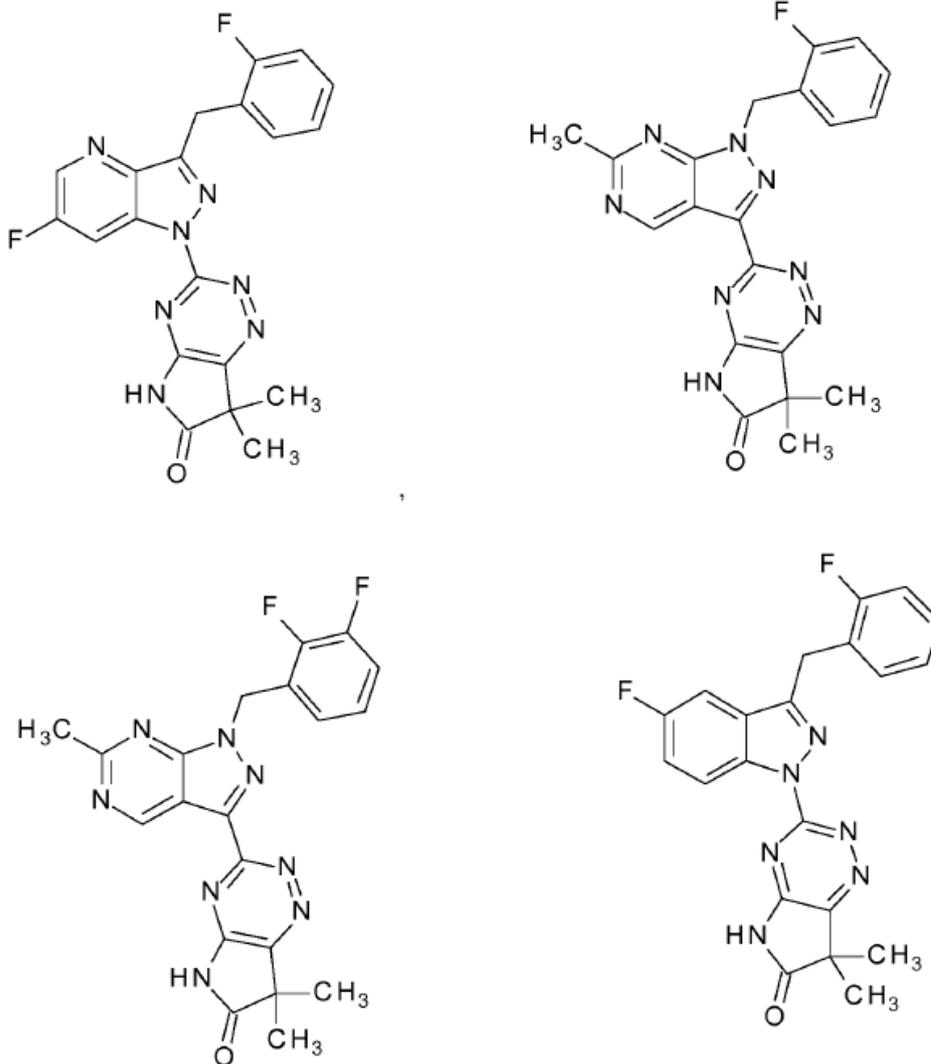


donde

- \* representa el sitio de unión a  $-\text{CH}_2-\text{R}^2$ ,
- \*\* representa el sitio de unión al anillo de triazina,
- A<sup>1</sup> representa N o CH,
- R<sup>1a</sup> representa hidrógeno o metilo,
- R<sup>1b</sup> representa hidrógeno, flúor o cloro, cuando A<sup>1</sup> representa CH,
- R<sup>1b</sup> representa hidrógeno, cuando A<sup>1</sup> representa N,
- R<sup>1c</sup> representa hidrógeno o flúor,
- R<sup>2</sup> representa fenilo,  
donde fenilo está sustituido con 1 o 2 sustituyentes flúor,

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

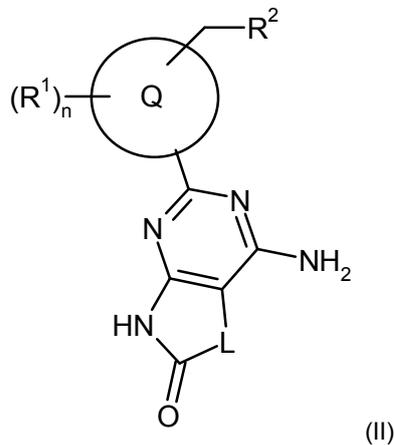
5. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, que se seleccionan de



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

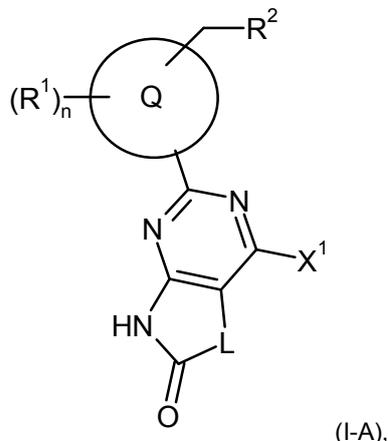
6. Procedimiento para preparar compuestos de la fórmula (I) como se define en las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado porque**

- 5 [A] Se hace reaccionar, un compuesto de fórmula (II)



en la cual n, L, Q, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> tienen cada uno de ellos los significados dados en las reivindicaciones 1 a 5,

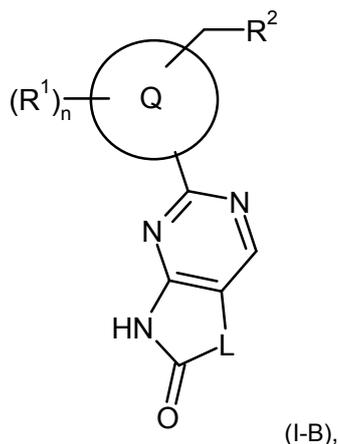
posteriormente este con isopentil nitrato y un halógeno equivalente dando un compuesto de la fórmula (I-A)



en la cual n, L, Q, R¹ y R² tienen cada uno de ellos los significados dados en las reivindicaciones 1 a 5 y

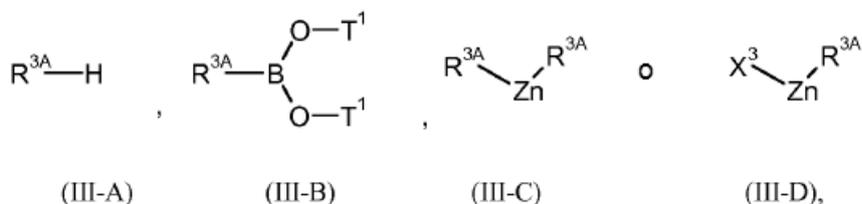
X¹ representa bromo o yodo,

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



en la cual n, L, Q, R¹ y R² tienen cada uno de ellos los significados dados en las reivindicaciones 1 a 5,

- 10 o [C] un compuesto de la fórmula (I-A) se hace reaccionar en un solvente inerte en presencia de un catalizador de metal de transición adecuado con un compuesto de la fórmula (III-A), (III-B) o (III-C)

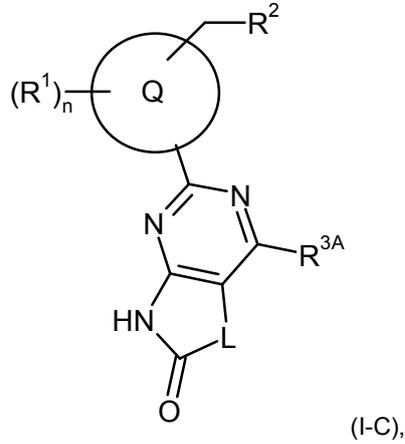


en las que

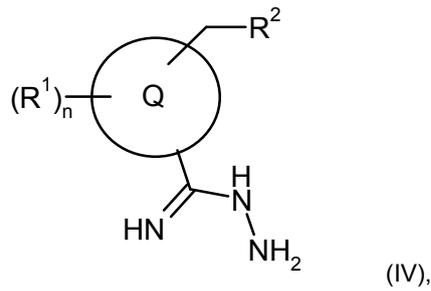
- 15 R³ᴬ representa halógeno, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₄), alqueno (C₂-C₄), alquino (C₂-C₄), ciclopropilo, ciclobutilo, fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros,  
 en donde alquilo (C₁-C₄), alqueno (C₂-C₄), alquino (C₂-C₄), fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros pueden estar cada uno de ellos sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo que comprende flúor, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₄), difluorometoxi, trifluorometoxi, alcoxi (C₁-C₄), alcoxycarbonilo (C₁-C₄), ciclopropilo y ciclobutilo,  
 20 T¹ representa hidrógeno o alquilo (C₁-C₄), o ambos radicales R¹¹ juntos forman un puente -C(CH₃)₂-C(CH₃)₂-

y

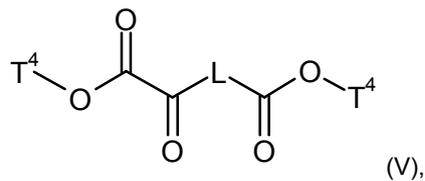
X<sup>3</sup> representa bromo o yodo,  
para dar un compuesto de la fórmula (I-C)



- 5 en la cual n, L, Q, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3A</sup> tienen cada uno de ellos los significados dados anteriormente,  
o  
[D] se hace reaccionar en un solvente inerte en presencia de una base adecuada con hidrazina hidrato para dar un compuesto de la fórmula (IV)



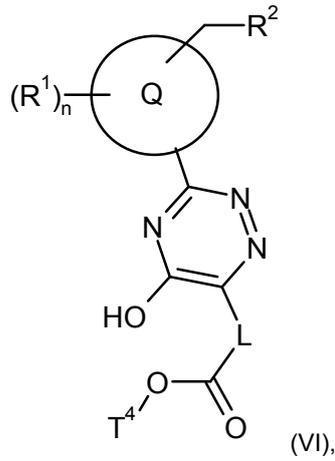
- 10 en la cual n, L, Q, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> tienen cada uno de ellos los significados dados en las reivindicaciones 1 a 5, posteriormente este se hace reaccionar en un solvente inerte con un compuesto de la fórmula (V)



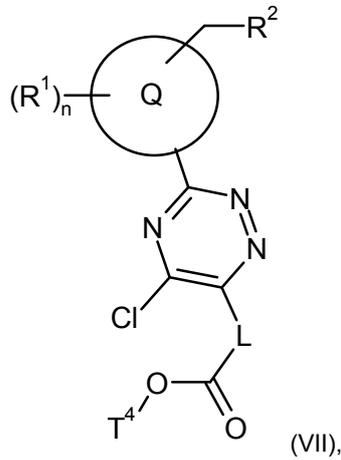
en la cual L tiene el significado dado en las reivindicaciones 1 a 5 y

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

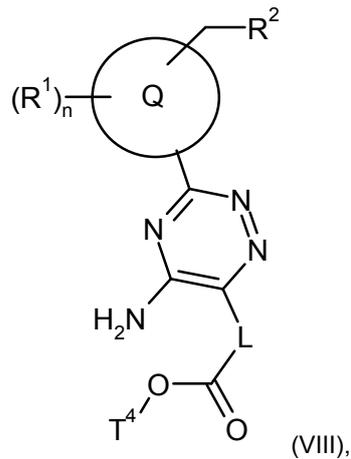
- 15 para dar un compuesto de la fórmula (VI)



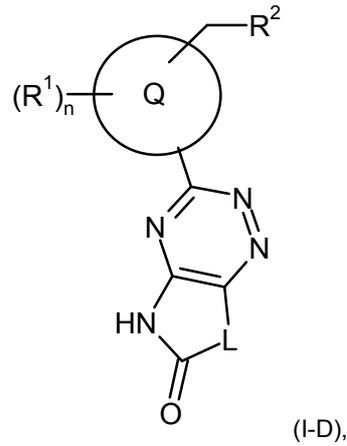
en la cual n, L, Q, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y T<sup>4</sup> tienen cada uno de ellos los significados dados anteriormente, este posteriormente con cloruro de fosforilo se convierte en un compuesto de la fórmula (VII)



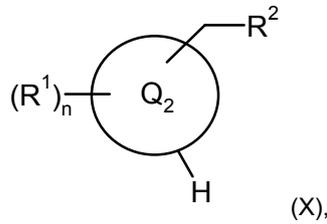
5 en la cual n, L, Q, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y T<sup>4</sup> tienen cada uno de ellos los significados dados anteriormente, y este se hace reaccionar directamente con amoníaco para dar un compuesto de la fórmula (VIII)



10 en la cual n, L, Q, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y T<sup>4</sup> tienen cada uno de ellos los significados dados anteriormente, y finalmente se ciclan en un solvente inerte, opcionalmente en presencia de una base adecuada, para dar un compuesto de la fórmula (I-D)

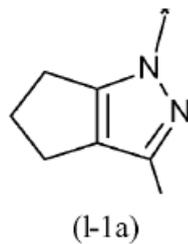
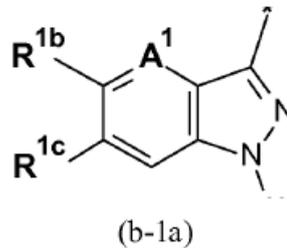
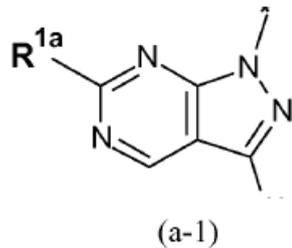


en la cual n, L, Q, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> tienen cada uno de ellos los significados dados en las reivindicaciones 1 a 5,  
o  
[E] un compuesto de la fórmula (X)



5

en la cual n, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> tienen cada uno de ellos los significados dados en las reivindicaciones 1 a 5 y el anillo Q<sup>2</sup> representa un grupo de la fórmula

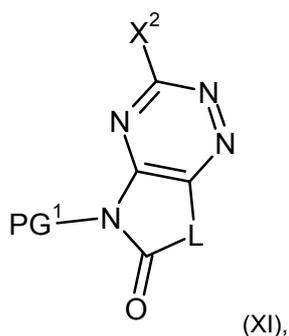


10 donde

\* representa el sitio de unión a -CH<sub>2</sub>-R<sup>2</sup>,

\*\* representa el sitio de unión al átomo de hidrógeno, donde R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup> y R<sup>1c</sup> y A<sup>1</sup> tienen cada uno de ellos los significados dados en las reivindicaciones 1 a 5,

15 se hace reaccionar en un solvente inerte, dado el caso en presencia de una base adecuada, con un compuesto de la fórmula (XI)

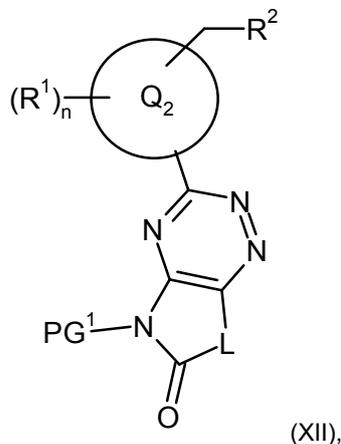


en la cual L tiene el significado dado en la reivindicaciones 1 a 5,

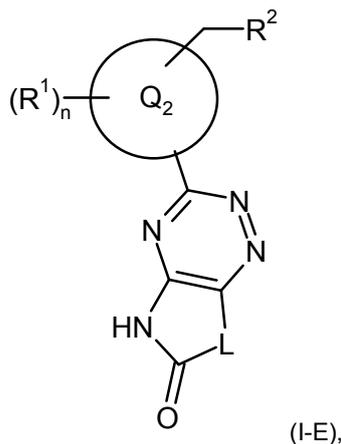
X<sup>2</sup> representa cloro o bromo y

PG<sup>1</sup> representa un grupo protector amino adecuado, especialmente p-metoxibencilo,

5 para dar un compuesto de la fórmula (XII)



en la cual n, L, Q<sub>2</sub>, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y PG<sup>1</sup> tienen cada uno de ellos los significados dados anteriormente,  
el grupo protector PG<sup>1</sup> es con posterioridad separado del mismo para dar un compuesto de la fórmula (I-E)



10 en la cual n, L, Q<sub>2</sub>, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> tienen cada uno de ellos los significados dados anteriormente,

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

7. Compuesto de la fórmula (I) como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades.

15 8. Uso de un compuesto de la fórmula (I) como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para la producción de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de insuficiencia cardíaca, angina de pecho, hipertensión, hipertensión pulmonar, isquemias, trastornos vasculares, insuficiencia renal, trastornos

tromboembólicos, trastornos fibróticos y arteriosclerosis.

9. Medicamento que contiene un compuesto de la fórmula (I) como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en combinación con un excipiente inerte, no tóxico y adecuado desde el punto de vista farmacéutico.

5 10. Medicamento que contiene un compuesto de la fórmula (I) como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en combinación con un principio activo adicional seleccionado del grupo que consiste en nitratos orgánicos, donantes de NO, inhibidores de GMPc-PDE, agentes antitrombóticos, agentes hipotensivos y modificadores del metabolismo lipídico.

10 11. Medicamento de acuerdo con las reivindicaciones 9 o 10 para el tratamiento y/o la profilaxis de insuficiencia cardíaca, angina de pecho, hipertensión, hipertensión pulmonar, isquemias, trastornos vasculares, insuficiencia renal, trastornos tromboembólicos, trastornos fibróticos y arteriosclerosis.