



00 31634

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 00031634 00000000

Folios: 83

I. Fecha (AMD): 2000-05-03 17:11:05

N Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

ENCUENTRO

TRAMITE: 02 EVENTO: 01 ACTUACION: 01

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social

BAYER AKTIENGESSELLSCHAFT

No. de identificación

Representante Legal (Persona Jurídica)

País de Domicilio

Alemania

Departamento o Estado

Dirección

Leverkusen

Ciudad

D-51368

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre

EMILIO FERRERO

Dirección y Domicilio

Carrera 4 N° 72-35 Piso 4°

Ciudad

BOGOTA, COLOMBIA

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor (es)

1- Dr. Alexander STRAUB

2- Dr. Achim FEURER,

3 - Dr. Cristina ALONSO-ALIJA

4- Dr. Elke STAHL

5- Dr. Johannes-Peter STASCH, 6- Dr. Elisabeth PERZBORN

7- Dr. Klaus DEMBOWSKY

8- Dr. Armin KERN

Identificación

1- Moospfad 30, 42113 Wuppertal, Alemania.

2- Schlinghofener Str. 36, 51519 Odenthal, Alemania.

3- Feuerbachstr. 7, 42781 Haan, Alemania.

Dirección

4- Reuterstr. 124, 51467 Bergisch Gladbach, Alemania.

5- Alfred-Nobel-Str. 109, 42651 Solingen, Alemania.

6- Am Tescher Busch 13, 42327 Wuppertal, Alemania.

Ciudad

7- 289 Shawmut Ave., Boston, MA . 02116, Estados Unidos

8- Am Brucher Häuschen 105, 42109 Wuppertal, Alemania.

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(52) Título de la Invención

DERIVADO SUSTITUIDO DE PIRAZOL

PRIORIDAD REIVINDICADA

SI ☒

NO ☐

TIPO DE PRIORIDAD

ANDINA ☐

UNIONISTA ☒

(53) País

Fecha

No. Solicitud

DE.

04 de Mayo de 1999

199 20 352.0

Convención de París-

Para Publicar a los ☐ 6 meses

☐ 12 meses

☒ 18 meses

a partir de la fecha de la presente solicitud

COLO 0698-801-110-9
ATM/mrm-ld-792

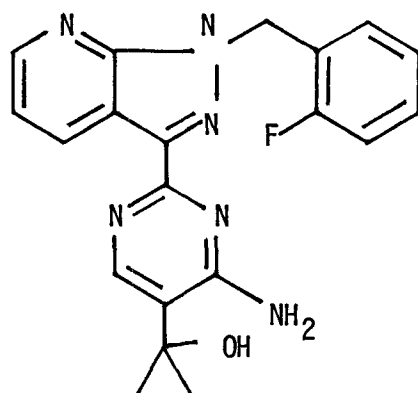
(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL

A61K31/505, 31/415

- 3 1213 2000

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a un derivado sustituido de pirazol de fórmula (I)



a un procedimiento para su obtención y a su uso como medicamento, especialmente para el tratamiento de afecciones cardiovasculares.

ANEXOS DE LA SOLICITUD

- | | |
|--|-------------------------------------|
| Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica | ☒ |
| Los poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la SIC | ☒ |
| Recibo de la tasa respectiva <i>por d. a \$608 cor.</i> | ☒ |
| Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación | ☐ |
| Si se reivindica prioridad Andina: | |
| Copia de la primera solicitud | ☐ |
| Traducción oficial | ☐ |
| Si se reivindica prioridad Unionista: | |
| Copia certificada de la primera solicitud: <i>Alcance No. 199 20-33 2.0</i> | ☒ |
| Nota: Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior | |
| Traducción simple | ☒ |
| Capítulo descriptivo | ☒ |
| Dibujos, planos necesarios | ☐ |
| Capítulo reivindicatorio | ☒ |
| Tarjeta archivo propietarios según formato | ☒ |
| Tarjeta archivo temático según formato | ☒ |
| Extracto para publicación según formato | ☒ |
| Arte final 12 x 12 cms Y 6x6 cms | ☐ |
| Otros Documentos | ☐ |

SOLICITO LA CONCESION DE LA PATENTE DE INVENCION Y DECLARO QUE LA INVENCION ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD

FIRMA

NOMBRE EMILIO FERRERO

CC. 438.019 de Usaquén

T.P.No. 31.929

Derivado sustituido de pirazol

La presente invención se refiere a un derivado sustituido de pirazol, a un procedimiento para su obtención y a su uso
5 como medicamento, especialmente como medicamento para el tratamiento de afecciones cardiovasculares.

Se sabe ya que los derivados de pirazol condensados con 1-bencil-3-(heteroarilo sustituido) inhiben la agregación de
10 trombocitos (véase el documento EP 667345 A1).

El documento WO 98/16223 describe el uso de derivados de pirazol condensados con 1-bencil-3-(heteroarilo sustituido) para el tratamiento de afecciones especiales del sistema
15 cardiovascular y sistema nervioso central.

El documento WO 98/16507 describe derivados de pirazol sustituidos con heterocicliometilos y su uso para el tratamiento de afecciones cardiovasculares.

20

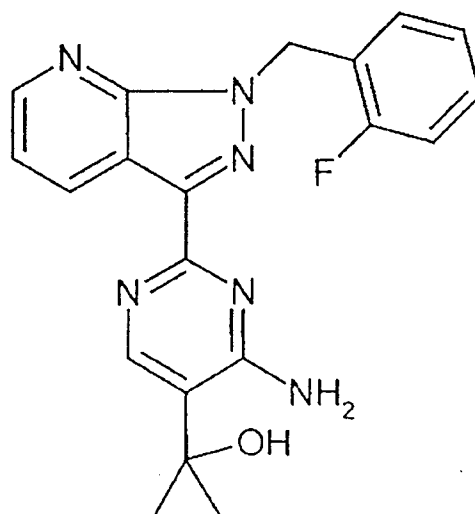
El documento WO 98/23619 describe derivados eventualmente sustituidos de pirazol para el tratamiento de afecciones cardiovasculares.

25 La presente invención se refiere a un derivado sustituido

de pirazol de fórmula (I),

5

10



(I)

así como a sus isómeros y sales.

15 El compuesto de fórmula (I) según la invención puede presentarse también en forma de sus sales. En general, se indican sus sales con bases o ácidos orgánicos o inorgánicos.

20 En el marco de la presente invención, se prefieren sales fisiológicamente aceptables. Las sales fisiológicamente aceptables de los compuestos según la invención pueden ser sales de las sustancias según la invención con ácidos minerales, ácidos carboxílicos o ácidos sulfónicos. Se
25 prefieren especialmente, por ejemplo, sales de ácido

clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido
fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico,
ácido para-toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido
naftalenosulfónico, ácido acético, ácido propiónico, ácido
5 láctico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido fumárico,
ácido maleico o ácido benzoico.

Las sales fisiológicamente aceptables pueden ser también
sales de metales o amonio del compuesto según la invención.
10 Se prefieren especialmente, por ejemplo, sales de sodio,
potasio, magnesio o calcio, así como sales de amonio, que
derivan de amoniaco o de aminas orgánicas, como por
ejemplo, etilamina, dietilamina o trietilamina,
dietanolamina o trietanolamina, diciclohexilamina,
15 dimetilaminometanol, arginina, lisina o etilendiamina.

El compuesto según la invención puede existir en formas
estereoisómeras (enantiómeras). La invención se refiere
tanto a los enantiómeros como a sus mezclas. Las formas
20 racémicas pueden separarse de forma conocida en sus
componentes individuales.

El compuesto de fórmula (I) según la invención muestra un
valioso espectro de actividad farmacológica no esperada.

Especialmente da lugar a relajación vascular, inhibición de la agregación de trombocitos y disminución de la presión sanguínea, así como a un aumento del flujo sanguíneo coronario. Estos efectos están mediados por una estimulación directa de la guanilatociclasa soluble y un aumento del cGMP intracelular. Además, el compuesto de fórmula I según la invención refuerza el efecto de las sustancias que aumentan el nivel de cGMP, como por ejemplo EDRF (factor relajante derivado del endotelio), donantes de NO, protoporfirina IX, ácido araquidónico o derivados de fenilhidrazina.

Por consiguiente puede utilizarse en medicamentos para el tratamiento de afecciones cardiovasculares, como por ejemplo para el tratamiento de hipertensión e insuficiencia cardiaca, angina de pecho estable e inestable, afecciones vasculares periféricos y cardiacos, de arritmias, para el tratamiento de enfermedades tromboembólicas e isquemias como infarto de miocardio, infarto cerebral, ataques transitorios e isquémicos, afecciones circulatorios periféricos, inhibición de la restenosis, como por terapias trombolíticas, angioplastia transluminal percutánea (PTA), angioplastia coronaria transluminal percutánea (PTCA), bypass, así como para el tratamiento de arteriosclerosis, afecciones asmáticas y enfermedades del sistema urogenital,

como por ejemplo hipertrofia de próstata, disfunción eréctil, disfunción sexual femenina e incontinencia.

El compuesto de fórmula (I) descrito en la presente invención representa también una sustancia para la lucha contra enfermedades del sistema nervioso central, que se se caracterizan por la alteración del sistema NO/cGMP. Es especialmente adecuado para la supresión del déficit cognitivo, para la mejora de las capacidades de aprendizaje y memoria y para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. También es adecuado para el tratamiento de afecciones del sistema nervioso central como estados de miedo, tensión y depresión, disfunciones sexuales producidas por el sistema nervioso central y afecciones del sueño, así como para la regularización de afecciones patológicos de la toma de productos alimenticios estimulantes, y agentes adictivos.

Además, la sustancia activa es adecuada también para la regulación de la circulación cerebral y representa por tanto un medio efectivo para la lucha contra la migraña.

También es adecuado para la profilaxis y lucha contra las secuelas de eventos de infarto cerebral (apoplejía cerebral), como ataque de apoplejía, isquemia cerebral y

trauma craneoencefálico. Asimismo, el compuesto de fórmula (I) según la invención puede utilizarse para la lucha contra los estados de dolor.

- 5 Además, la invención comprende la combinación del compuesto de fórmula (I) según la invención con nitratos orgánicos y donantes de NO.

10 Los nitratos orgánicos y donantes de NO, en el marco de la invención, son sustancias que, en general, desarrollan su efecto terapéutico mediante la liberación de NO o especies de NO. Se prefieren nitroprusiato de sodio, nitroglicerina, dinitrato de isosorbida, mononitrato de isosorbida, molsidomina y SIN-I.

15

La invención comprende además las combinaciones con compuestos que inhiben la degradación de guanosinmonofosfato cíclico (cGMP). Estos son especialmente inhibidores de las fosfodiesterasas 1, 2 y 5, nomenclatura según Beavo y
20 Reifsnnyder (1990) TIPS 11, pág. 150 a 155. Por medio de estos inhibidores se potencia el efecto del compuesto según la invención y se aumenta el efecto farmacológico deseado.

La actividad biológica del compuesto de fórmula (I) se
25 muestra en los siguientes ensayos.

Estimulación de la síntesis de NO en células primarias de endotelio

Se aislaron células primarias de endotelio de aorta de cerdo por tratamiento con una disolución de colagenasa. A continuación se cultivaron las células en medio de cultivo con CO₂ al 5%, a 37°C hasta alcanzar la confluencia. Para los experimentos, se subcultivaron las células: se pipetearon en placas de cultivo celular de 24 pocillos y se subcultivaron hasta confluencia (alrededor de 2 x 10⁵ células/pocillo). Para la estimulación de la síntesis de NO endotelial aspiró el medio de cultivo y se lavaron las células una vez con disolución de Ringer. Acto seguido se pipetearon las sustancias de ensayo a las células y se incubaron 10 minutos a 37°C/CO₂ al 5%. Después del final del tiempo de incubación, aspiró la disolución tampón y se añadió tampón de paro frío a 4°C a las células. Después se lisaron las células a lo largo de 16 horas a -20°C. A continuación se tomaron los sobrenadantes que contenían cGMP intracelular y se determinaron las concentraciones de cGMP por medio del sistema cGMP-SPA (Amersham Buchler, Braunschweig).

Compuesto I (μ M)	0,001	0,01	0,1	1,0	10
Factor de estimulación	1,8	2,6	7,8	22,4	27,2

Actividad relajante vascular in vitro

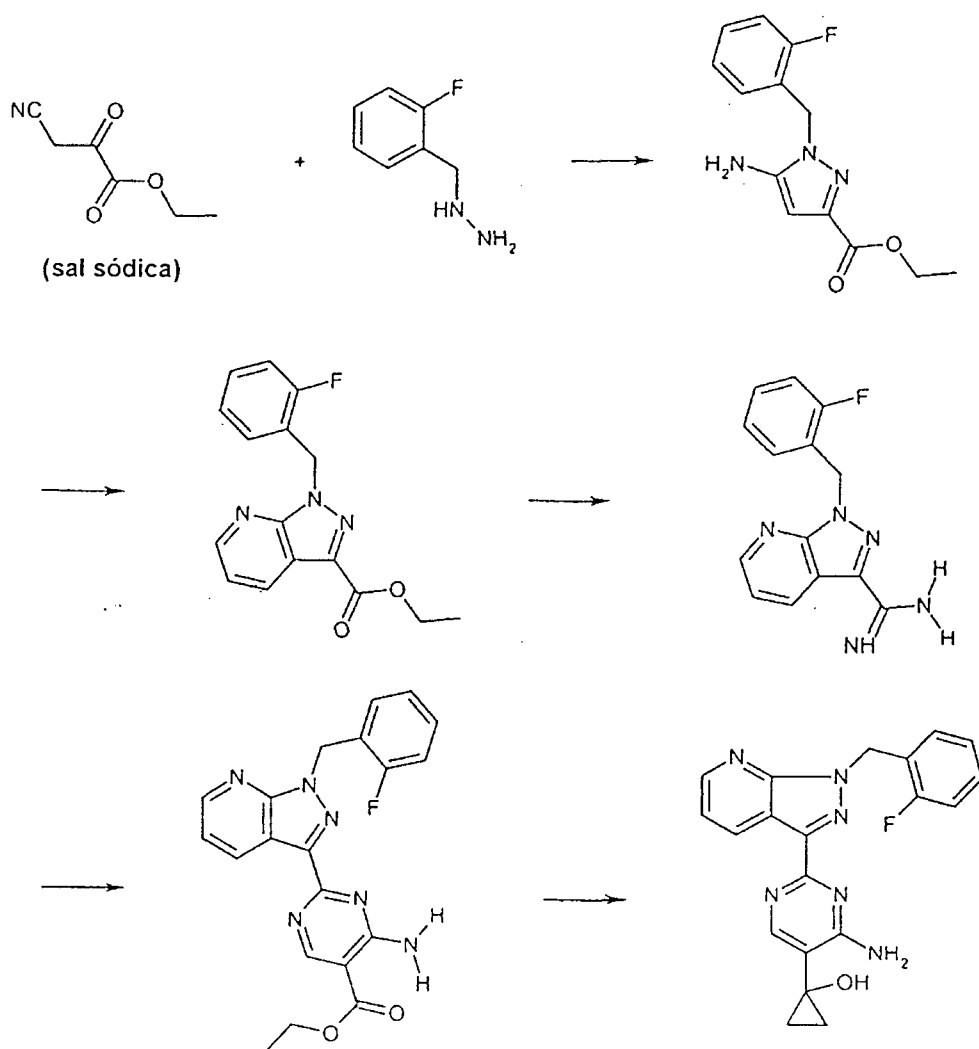
5 Se sacrificaron conejos por desnucamiento y se desangraron. Se tomó la aorta, se liberó de tejido adherido, se dividió en anillos de 1,5 mm de ancho y se dispusieron por separado bajo una tensión inicial en 5 ml de baño de órganos con disolución Krebs-Henseleit dadora de carbono calentada a 10 37°C de la siguiente composición (mM): NaCl 119, KCl 4,8, CaCl₂ x 2 H₂O 1, MgSO₄ x 7 H₂O 1,4, KH₂PO₄ 1,2, NaHCO₃ 25, glucosa 10. La potencia de contracción se determina con células UC2 Statham, se intensifica y se digitaliza con un 15 convertidor CA/CC. (DAS-1802 HC, Keithley Instruments, Munich), registrándose también paralelamente con un registrador de línea continua. Para generar una contracción se añade fenilefrina al baño de forma acumulativa en concentraciones crecientes. Después de varios ciclos de control, se analiza la sustancia investigada en cada etapa 20 a dosificaciones cada vez mayores, y se comparan el nivel de la contracción con el nivel de la última contracción conseguida en la etapa anterior. De esta manera se obtiene la concentración necesaria para reducir el nivel del valor

de control al 50% (IC_{50}). El volumen de aplicación estándar asciende a 5 μ l, la proporción de DMSO en la disolución de baño corresponde al 0,1%.

Compuesto I: IC_{50} = 290 nM

5

El compuesto de fórmula (I) según la invención puede obtenerse según el siguiente esquema de reacciones:

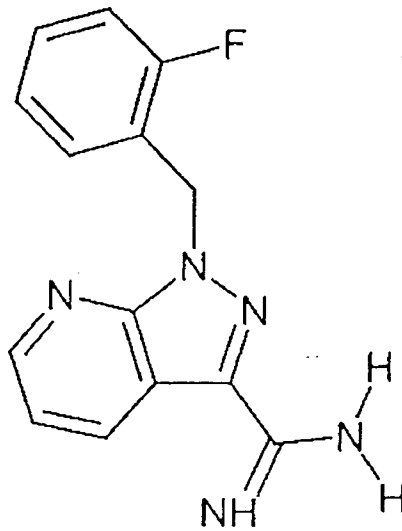


El procedimiento de obtención del compuesto de fórmula (I) según la invención se caracteriza porque se hace reaccionar

el compuesto de fórmula (II)

5

10



15

(II)

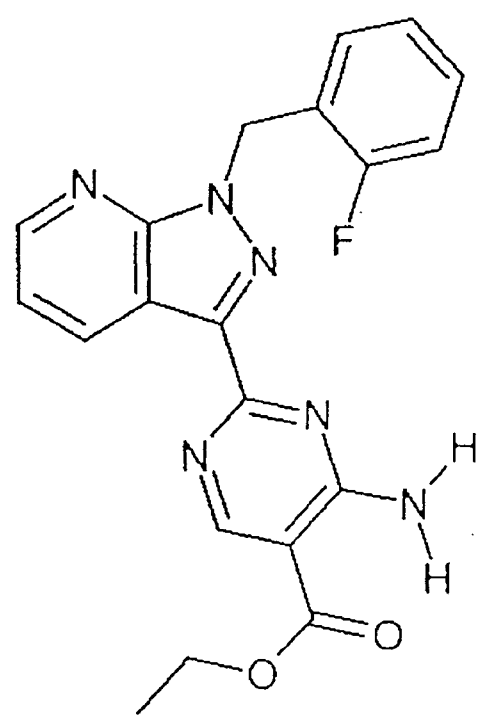
con éster etílico del ácido etoximetilencianoacético en tolueno con calentamiento, proporcionando el compuesto de fórmula (III)

20

25

5

10



(III)

15

y este se transforma a continuación, por reacción con samario elemental en presencia de diyodometano en THF con calentamiento, en el compuesto de fórmula (I).

20

El compuesto de fórmula (II) se obtiene mediante una síntesis de varias etapas a partir de la sal sódica del éster etílico del ácido cianopirúvico, conocida en la literatura, (Borsche y Manteuffel, Liebigs. Ann. Chem. 1934, 512, 97). Mediante su reacción con 2-fluorobencilhidrazina con calentamiento y atmósfera inerte en un disolvente inerte como dioxano, se obtiene el éster

25

etílico del ácido 5-amino-1-(2-fluorobencil)-pirazol-3-carboxílico, que por reacción con dimetilaminoacroleína en medio ácido en atmósfera inerte y calentamiento, se cicla al correspondiente derivado de piridina. Este derivado de piridina, éster etílico del ácido 1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carboxílico se transforma mediante una secuencia de varias etapas compuesta por: la transformación del éster en la correspondiente amida con amoniaco, la deshidratación con un agente deshidratante como anhídrido del ácido trifluoroacético al correspondiente derivado nitrilo, la reacción del derivado nitrilo con metilato de sodio y finalmente la reacción con cloruro de amonio, en el compuesto de fórmula (II).

La invención se explica con más detalle a continuación por medio de ejemplos de realización preferidos, a los cuales sin embargo no está limitada. A menos que se indique otra cosa, los datos de las cantidades siguientes se refieren a porcentaje en peso.

Abreviaturas en los ejemplos:

RT:	Temperatura ambiente
EE:	Ester etílico del ácido acético
MCPBA:	Acido meta-cloroperoxibenzoico

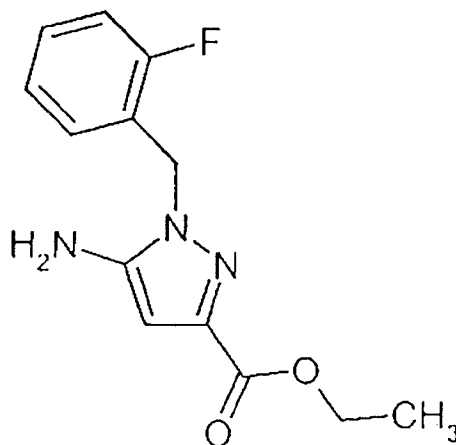
5

T1 EtOH1: Tolueno-etanol (1:1)

C1E2: Ciclohexano-éster etílico del ácido acético (1:2)

Ejemplos

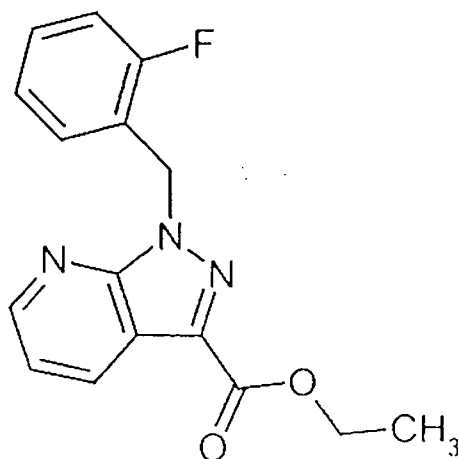
15



25

Borsche y Manteuffel, Liebigs Ann. 1934, 512, 97) en 2,5 l de dioxano con buena agitación, a temperatura ambiente en atmósfera de argón, con 111,75 g (75 ml, 0,98 mol) de ácido trifluoroacético y se agita durante 10 minutos, quedando en disolución una gran parte del reactante. Después se añaden 85,93 g (0,613 mol) de 2-fluorobencilhidrazina y se calienta durante la noche. Después de enfriar, se separan por filtración con succión los cristales precipitados de trifluoroacetato de sodio, se lavan con dioxano y la disolución en bruto se usa en la siguiente reacción.

2. Obtención del éster etílico del ácido 1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolol[3,4-b]piridin-3-carboxílico



La disolución obtenida en 1 se mezcla con 61,25 ml (60,77 g, 0,613 mol) de dimetilaminoacroleína y 56,28 ml (83,88

g, 0,736 mol) de ácido trifluoroacético y se mantiene a ebullición en atmósfera de argón durante 3 días. A continuación se elimina el disolvente por evaporación a vacío, se añade el residuo a 2 l de agua y se extrae tres veces con 1 l de ácido acético cada vez. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio y se evaporan en rotavapor. Se cromatografía sobre 2,5 kg de gel de sílice y se eluye con un gradiente de tolueno/tolueno-ácido acético (4:1). Rendimiento: 91,6 g (49,9 % del teórico en 2 etapas).

Punto de fusión: 85°C,

R_f (SiO₂, TlE1): 0,83.

3. Obtención de 1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carboxamida

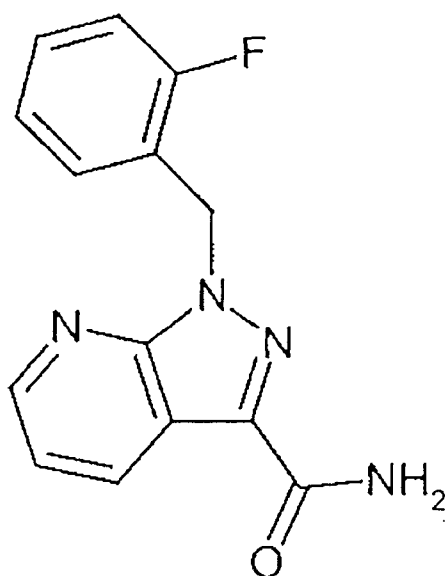
20

25

16

5

10



15

Se disponen 10,18 g (34 mmol) del éster obtenido en el ejemplo 2 en 150 ml de metanol saturado con amoniacó a 0-10°C. Se agita dos días a temperatura ambiente y a continuación se concentra a vacío.

$R_f(\text{SiO}_2, \text{TlEl})$: 0,33.

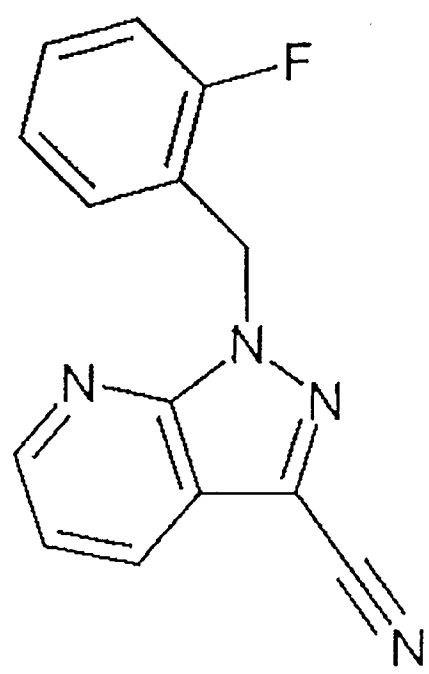
20

4. Obtención de 3-ciano-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina

25

5

10



15

20

25

Se disuelven 36,1 g (133 mmol) de 1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo [3,4-b]piridin-3-carboxamida del ejemplo 3 en 330 ml de THF y se mezclan con 27 g (341 mmol) de piridina. A continuación se añaden 47,76 ml (71,66 g, 341 mmol) de anhídrido de ácido trifluoroacético durante 10 minutos, con lo que la temperatura sube hasta 40°C. Se agita durante la noche a temperatura ambiente. A continuación se añade la mezcla de reacción a 1 l de agua y se extrae tres veces con 0,5 l de ácido acético cada vez. La fase orgánica se lava con una disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y HCl 1 N, se seca sobre MgSO₄ y se agita.

Rendimiento: 33,7 g (100% del teórico)

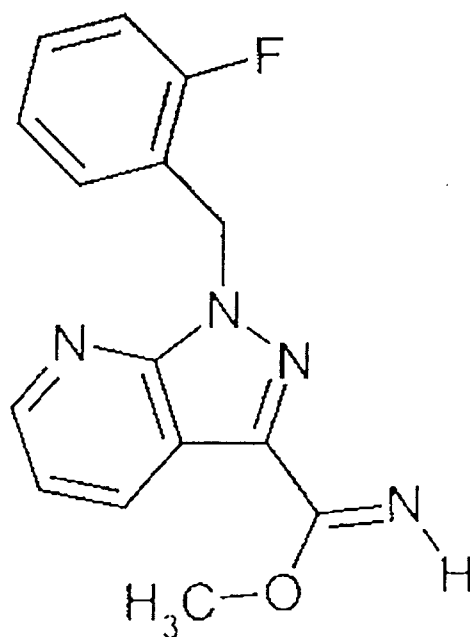
Punto de fusión: 81°C

R_f (SiO₂, TlE1): 0,74

5. Obtención de éster metílico del ácido 1-(2-
5 fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carboximídico

10

15

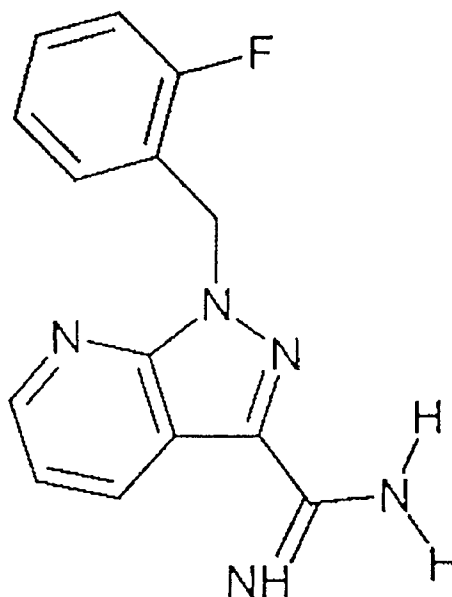


20 Se disuelven 30,37 g (562 mmol) de metilato de sodio en 1,5
l de metanol y se añaden 36,45 g (144,5 mmol) de 3-ciano-1-
(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (del ejemplo
4). Se agita dos horas a temperatura ambiente y se utiliza
la disolución obtenida directamente para la siguiente
25 etapa.

6. Obtención de 1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carboxamida

5

10



La disolución obtenida en el ejemplo 5 de éster metílico
15 del ácido 1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-
carboximídico en metanol se mezcla con 33,76 g (32,19 ml,
562 mmol) de ácido acético y 9,28 g (173 mmol) de cloruro
de amonio y se agita durante la noche a reflujo. Se elimina
el disolvente por evaporación a vacío, se tritura con
20 acetona y se separan por filtración con succión las
sustancias sólidas precipitadas. Se añade a 2 l de agua,
se mezcla con agitación con 31,8 g de carbonato de sodio
y se extrae tres veces con 1 l de acetato de etilo en
total, se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio
25 y se evapora el disolvente al vacío.

20

Rendimiento: 25,5 g (76,4% del teórico en dos etapas)

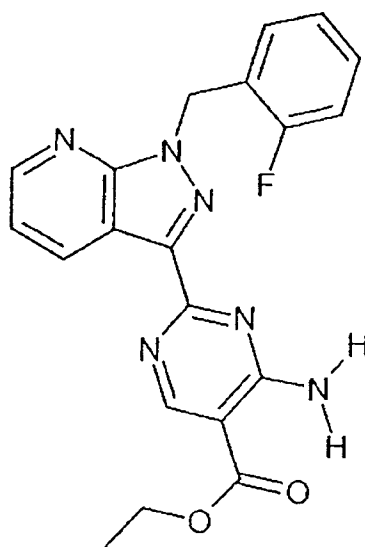
Punto de fusión: 86°C

R_f (SiO₂, TlEtOH1): 0,08

7. Obtención de 4-amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-
5 pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-pirimidincarboxilato de
etilo

10

15



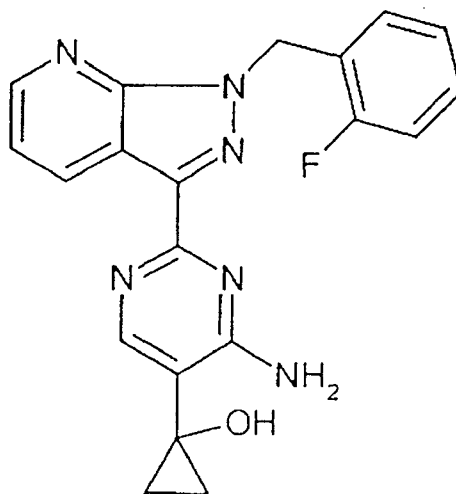
Se calientan a ebullición 10 g de 1-(2-fluorobencil)-1H-
pirazolo[3,4-b]piridin-3-carboxamida del ejemplo 6 con
20 24,8 g (146,84 mmol) de éster etílico del ácido
etoximetilencianoacético en 250 ml de tolueno durante 5
horas, se mezclan con 250 ml de tolueno y se filtran a
ebullición. Los cristales precipitados a temperatura
ambiente se disuelven de nuevo en tolueno caliente, se
25 mezclan con 30 g de gel de sílice y se evapora el

disolvente al vacío. El residuo se cromatografía sobre gel de sílice con un gradiente de tolueno a acetato de etilo. Se obtienen 3,11 g (21,3% del teórico) de cristales con un punto de fusión de 231°C.

5

8. Obtención de 1-{4-amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ilo]-5-pirimidinil}ciclopropanol
(I)

10



15

(I)

Se recubren 300 mg de samario en atmósfera de argón con 1 ml de THF seco, se calienta a 50°C y se añade una disolución calentada de 150 mg de 4-amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-pirimidincarboxilato de etilo del ejemplo 7 y 400 mg de diyodometano en 8 ml de THF a lo largo de 70 minutos. A continuación se enfría, se trata con HCl 1 N y se extrae

20

25

con acetato de etilo. El residuo de evaporación se cromatografía sobre gel de sílice RP18 con acetonitrilo/agua como eluyentes. Se obtiene 1 mg del compuesto deseado.

5

RMN-¹H (500 MHz, metanol-d₄):z

10

15

δ _H (ppm)	Multipl icidad	J (Hz)	Inte gral	Asignación	TOCSY δ _H (ppm)
1,01	Sistema AA'BB'		2H	CH ₂ (ciclopropilo)	1,17
1,17	Sistema AA'BB'		2H	CH ₂ (ciclopropilo)	1,01
5,97	s		2H	CH ₂ (fluorobencilo)	-
7,10	ddd	8/8/1	1H	Fluorobencilo	7,12/7,26/7,33
7,12	ddd	10/8/1	1H	Fluorobencilo	7,10/7,33
7,26	ddd	8/8/2	1H	Fluorobencilo	7,10/7,33
7,33	m		1H	Fluorobencilo	7,10/7,12/7,26
7,50	dd	8/5	1H	Piridina	8,73/9,01
7,95	s'		1H	Pirimidina	-
8,73	dd	5/2	1H	Piridina	7,50/9,01
9,01	dd	8/2	1H	Piridina	7,50/9,01

20

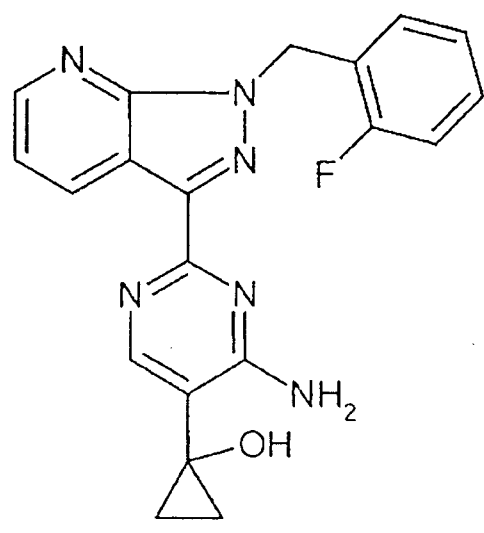
* dos singletes que se integran en un protón.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I)

5

10



(I)

15

así como sus isómeros y sales.

2. Procedimiento para la obtención del compuesto según la reivindicación 1, caracterizado porque se hace reaccionar

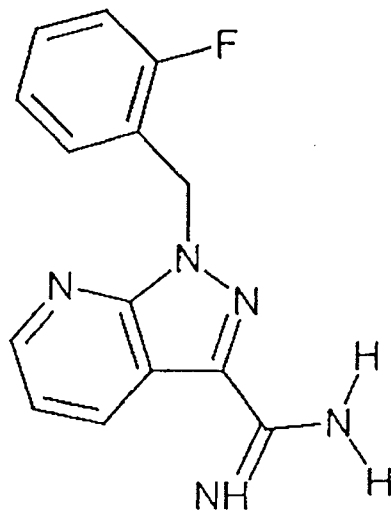
20

el compuesto de fórmula (II)

25

24

5

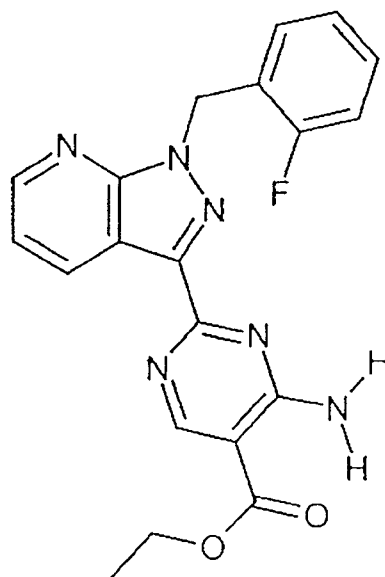


10

(II)

con éster etílico del ácido etoximetilencianoacético en
tolueno con calentamiento, proporcionando el compuesto de
fórmula (III)

15



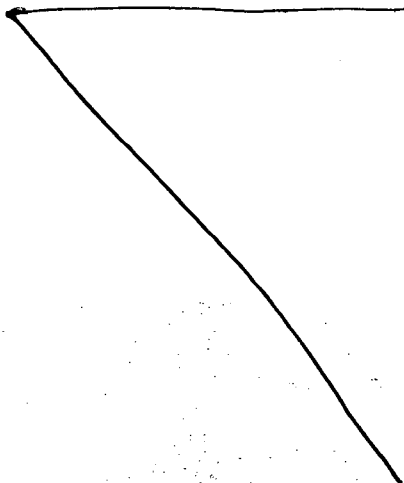
20

25

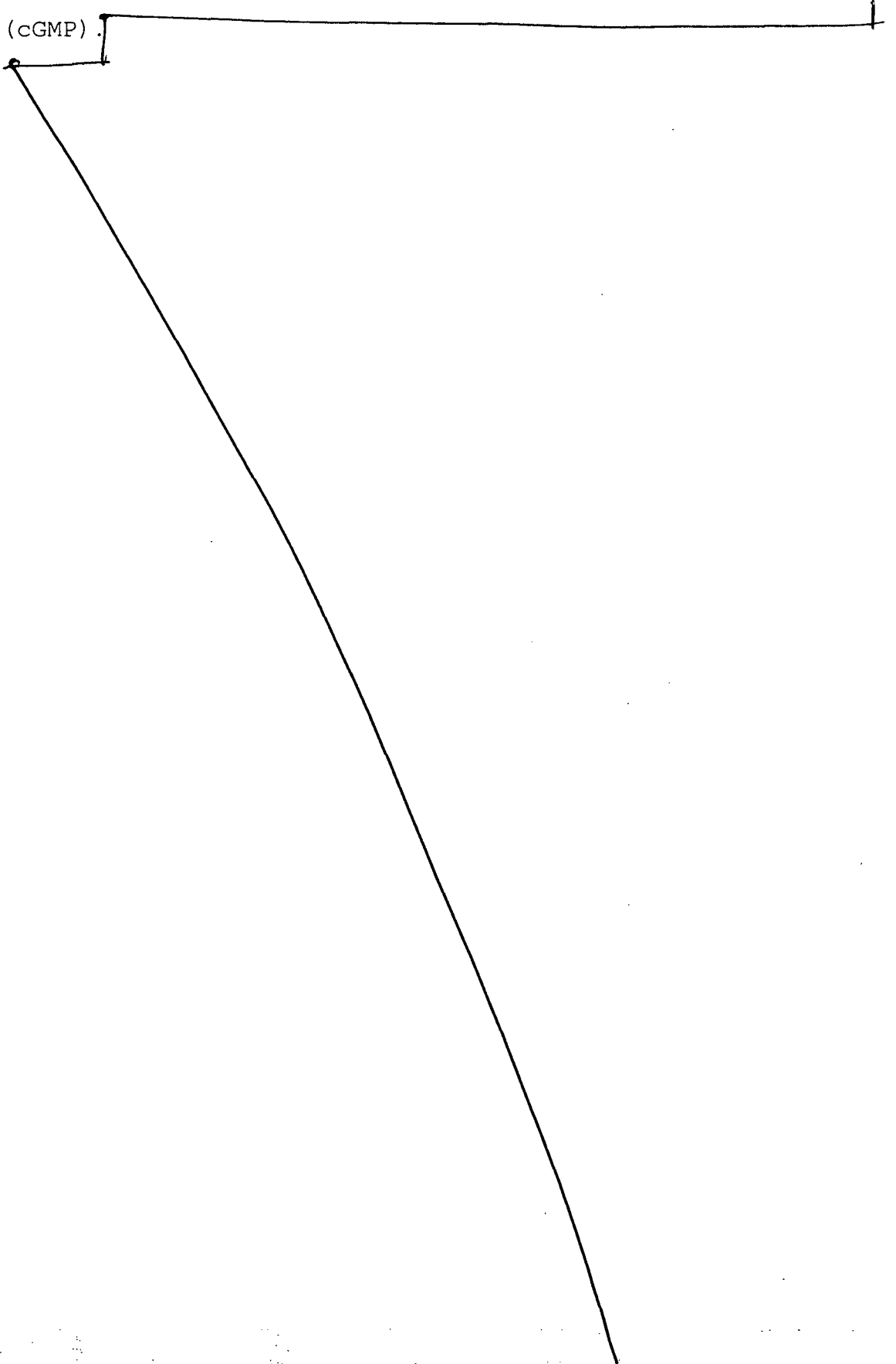
(III)

y este se transforma a continuación, por reacción con samario elemental en presencia de diyodometano en THF con calentamiento, en el compuesto de fórmula (I).

- 5 3. Medicamento que contiene el compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1.
4. Procedimiento para la obtención de medicamentos, caracterizado porque el compuesto de fórmula (I) según la
- 10 reivindicación 1, se transforma, en su caso con coadyuvantes y aditivos convencionales, en una forma de administración adecuada.
5. Medicamento que contiene el compuesto de fórmula (I)
- 15 según la reivindicación 1 en combinación con nitratos orgánicos o donantes de NO.
6. Medicamento que contiene el compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 en combinación con compuestos que
- 20 inhiben la degradación de guanosinmonofosfato cíclico (cGMP).
7. Uso del compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 para la obtención de medicamentos.

8. Uso del compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 para la obtención de medicamentos para el tratamiento de afecciones cardiovasculares.
- 5 9. Uso según la reivindicación 8, en el que se utiliza el compuesto de fórmula (I) en combinación con nitratos orgánicos o donantes de NO o en combinación con compuestos que inhiben la degradación de guanosinmonofosfato cíclico (cGMP).
- 10 10. Uso del compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 para la obtención de medicamentos para el tratamiento de afecciones tromboembólicas e isquemias.
- 15 11. Uso según la reivindicación 10, en el que se utiliza el compuesto de fórmula (I) en combinación con nitratos orgánicos o donantes de NO o en combinación con compuestos que inhiben la degradación de guanosinmonofosfato cíclico (cGMP).
- 20 12. Uso del compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 para la obtención de medicamentos para el tratamiento de disfunciones sexuales.
- 25 13. Uso según la reivindicación 12, en el que se utiliza
- 

el compuesto de fórmula (I) en combinación con nitratos orgánicos o donantes de NO o en combinación con compuestos que inhiben la degradación de guanosinmonofosfato cíclico (cGMP).



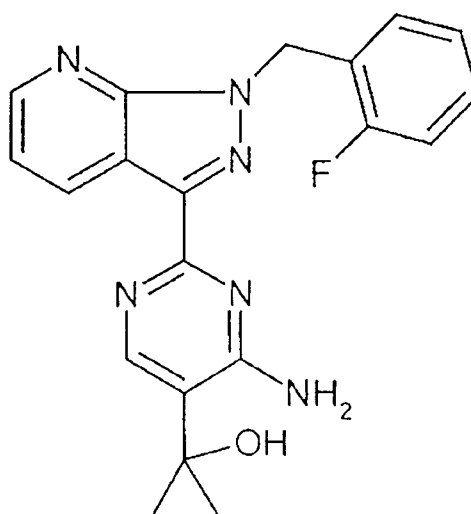
Derivado sustituido de pirazol

RESUMEN

5

La presente invención se refiere a un derivado sustituido de pirazol de fórmula (I),

10



15

(I)

a un procedimiento para su obtención y a su uso como medicamento, especialmente para el tratamiento de afecciones cardiovasculares.

20

20
0698
6028

CONSULADO DE COLOMBIA

CERTIFICACION

No. 145

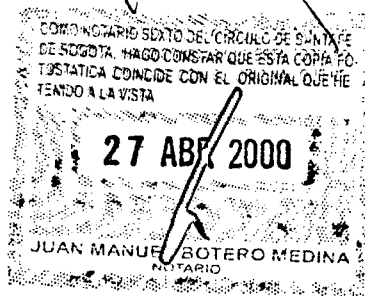
Bonn, 8 de agosto de 1996

El suscrito Segundo Secretario Encargado de las Funciones Consulares de Colombia en Bonn, vistos los documentos presentados por los interesados, CERTIFICA: Que el señor Dirk Heiderhoff quien como Notario en Leverkusen autenticó la firma de los signatarios DR. ROLF BRAUN y DR. JOACHIM GREMM del documento precedente, ejercían en la fecha las funciones indicadas y su firma corresponde a la registrada en este Consulado; que la empresa BAYER AKTIENGESSELLSCHAFT está constituida de acuerdo con las leyes de la República Federal de Alemania y cumple su objeto conforme a las mismas según el Registro Comercial HRB 1122 del Tribunal de Primera Instancia de Leverkusen; que los señores BRAUN y GREMM, quienes firmaron el documento precedente, son los representantes legales de la empresa arriba mencionada.

El suscrito Segundo Secretario Encargado de las Funciones Consulares no asume responsabilidad alguna por el contenido del documento.

Pagado el impuesto de timbre
y derechos consulares.
Valor US\$106,00 = DM\$169,60

JUAN PABLO GONZALEZ
Segundo Secretario
Encargado de las Funciones Consulares



JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.
1996 AGO 23 A 11:58
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
NO SE ASUME

CUYA FIRMA AUTENTICA EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

1. Offizier Land

N. 4, K

CAVELIER

ABOGADOS

EDIFICIO SISKI

CARRERA 4ª N° 72-35

BOGOTÁ, 8 - COLOMBIA

REPRESENTACION Y PODER

For patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, slogans.

31

Para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, lemas comerciales.

REPRESENTATION AND
POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned / Yo (nosotros), abajo firmado (s)

BAYER AKTIENGESSELLSCHAFT

of/domiciliado (s) en D-51368 Leverkusen,
GERMANY,

por el presente nombramos a GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1º del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; and LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Given and signed this/Dado y firmado hoy

31st July 1996

in/en Leverkusen

BAYER AKTIENGESSELLSCHAFT

Signature

Firma

27 ABR 2000

JUAN MANUEL BOTERO MEDINA

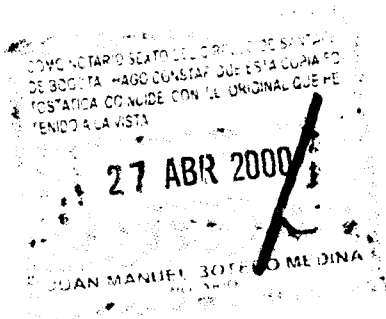
NOTARIO

LEGALIZACION

El Señor Cónsul de Colombia debe expedir un *certificado consular* sobre (1) la existencia legal de la compañía que otorga el poder, (2) que ésta ejerce su objeto social, y (3) que las personas que otorgan el poder están autorizadas para darlo. A este efecto les solicitamos que muestren al Señor Cónsul las pruebas que acreditan esos hechos (1), (2) y (3).

LEGALIZATION

The Colombia Consul must issue a *consular certificate* the legal existence of the company which grants the Power-of-Attorney, (2) that it is in actual exercise of its company purposes, and (3) that the persons who execute the Power of Attorney is authorized to do so. To this effect, show the Consul the evidence to prove the above facts and (3).



NOTA PARA EL SEÑOR CONSUL DE COLOMBIA: Según los artículos 65 del C. de P.C. y 480 del C. de Cr si el poderdante es una sociedad, el Señor Cónsul debe certificar que tuvo a la vista las pruebas de existencia, que ejerce su objeto social y que quien confiere el poder es su representante.

URNr: 1799/1996

Ich beglaubige die vor mir vollzogenen Unterschriften der Herren :

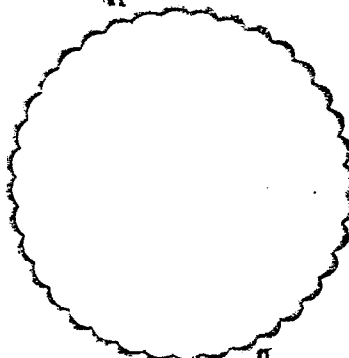
1. Dr. Rolf Braun, geschäftsansässig in D 51368
Leverkusen, Bayerwerk,
2. Dr. Joachim Gremm , geschäftsansässig in D 51368
Leverkusen, Bayerwerk,

- persönlich bekannt -.

Ich bescheinige aufgrund Einsicht vom heutigen Tage in das Handelsregister der Amtsgerichts Leverkusen - HRB 1122 -, daß die genannten Herren berechtigt sind, die Bayer Aktiengesellschaft in Leverkusen als Prokuristen gemeinschaftlich zu vertreten.

Leverkusen, den 31. Juli 1996

H. Linn
Notar

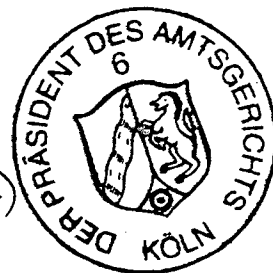
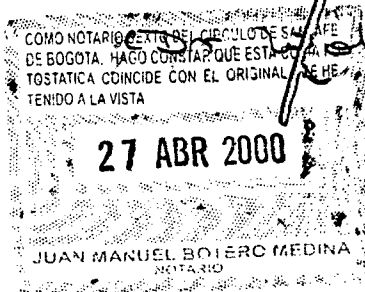


Die Echtheit der ~~verschiedenen~~ *Hand* Unterschrift des ~~Notars~~ *Dirk Schindler* in Leverkusen sowie die Echtheit des beigefügten Dienst-~~zeichens~~ - siegels werden hiermit bestätigt. Zugleich wird bescheinigt, daß der Notar zur Vornahme der ~~Anschuldung~~ *Anschuldung* befugt war.

Köln, den 02. Aug. 1996

Der Präsident des Landgerichts

R. Wahlfisch





...
...
...
...
...
...

27 ABR 2000

JUAN MANUEL BUTERO MEDINA

TRADUCCION OFICIAL No. 5424

de un documento escrito en Alemán, el cual para su identificación se sella con el sello de la traductora, lo mismo que la presente.-

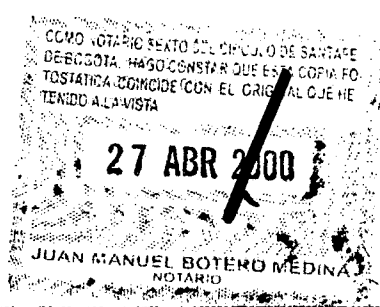
(A continuación de la representación y poder conferido a GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO tpa, 31929; y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa 23555, domiciliados en la Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia, el 31 de julio de 1996 por los señores Dr. Rolf Braun y Dr. Joachim Gremm, apoderados de la Bayer Aktiengesellschaft, Leverkusen, RFA:)

Protocolo notarial 1799/1996

Certifico la autenticidad de las firmas puestas ante mí por los señores

1. Dr. Rolf Braun, domiciliado en D 51368 Leverkusen, Bayerwerk,
2. Dr. Joachim Gremm, domiciliado en D 51368 Leverkusen, Bayerwerk,
- a quienes conozco en persona.-

1



34

Certifico por haber tenido a la vista el Registro de Comercio del Juzgado Municipal de Leverkusen - HRB 1122 - que los señores mencionados están facultados, en su calidad de apoderados, para representar conjuntamente a la Bayer Aktiengesellschaft, domiciliada en Leverkusen.

Leverkusen, 31 de julio de 1996

Fdo.: firma ilegible

Notario

(Hilo y oblea notarial en relieve:)

Dirke Heiderhoff - Notario de Leverkusen

(dorso:)

Se certifica la autenticidad de la firma antecedente del notario de Leverkusen, Dirke Heiderhoff, y la del sello oficial que la acompaña. Igualmente se certifica que el mencionado notario estaba facultado para realizar ese acto oficial.

Colonia, 02 de agosto de 1996

El Presidente del Juzgado Municipal

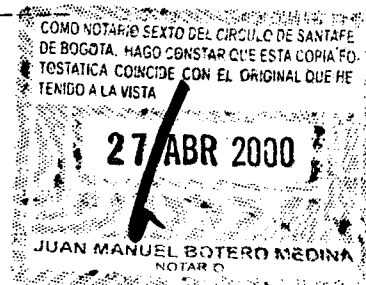
Fdo.: firma ilegible

(Dr. Wohlmich)

(sello redondo en tinata:)

El Presidente del Juzgado Municipal de Colonia

2



EN ESPAÑOL: La legalización de las firmas antecedentes por el Consulado de Colombia en Bonn bajo el No. 145 del 08 de agosto de 1996 y por el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia bajo el No. 198692 del 23 de agosto de 1996.

Pagados Impuesto de timbre y derechos consulares US\$ 106,--

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los archivos de estas oficinas para su confrontación.

Santafé de Bogotá, 2 de septiembre de 1996

COMO NOTARIO SEXTO DE SNTAFE DE BOGOTA
HAGO CONSTAR QUE LA FIRMA DE

[Signature]
C.C. COINCIDE CON LA REGISTRADA POR EL (ELLQS)
EN ESTA NOTARIA.

9 SET. 1996

SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

1996 SET 14 12:19

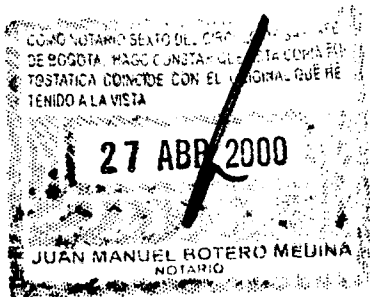
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
NO SE ASUME



DE LEGALIZACIONES
DOCUMENTO DESEMPLEADO
COPIA A LA AGENCIA EN EL
MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

205398
27 ABR 2000

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES



CAVELIER

ABOGADOS

TELEFAX: (57) (1) 2358850
CABLES CAVELEYES
TELEX: 45479

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4ª, No. 72-35
BOGOTÁ 8, COLOMBIA

CORREO ELECTRONICO MUNDIAL: CAVE
TELEFONO: (57) (1) 2120100

Señor Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Poderdante: BAYER AKTIENGESELLSCHAFT

Poder conferido el: 31-07-96

Yo, GERMAN CAVELIER, obrando en mi calidad de apoderado principal del poderdante arriba mencionado, atentamente manifiesto a Usted que sustituyo el poder que me ha sido conferido en la persona del doctor EMILIO FERRERO, Abogado con Tarjeta Profesional No. 31.929, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil ya que los otros sustitutos faltan en este momento.

Señor Jefe,



GERMAN CAVELIER

T.P.A. No. 832

C.C. No. 2.877.924 de Bogotá

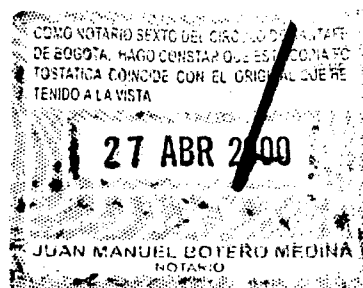
Acepto:



EMILIO FERRERO

T.P.A. No. 31.929

C.C. No. 438.019 de Usaquén



NOTARIA SEXTA DE BOGOTA
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL

Santafé de Bogotá D. C.

06 SET 1996

Ante MI JUAN MANUEL GONZALEZ MEDINA

NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA

Compareció(eron) personalmente,

[Signature] *[Signature]*

[Signature] *[Signature]*

quien(es) exhibió(eron) I.C. C.

[Signature]

y la(s) Libreta(s) Militar(es).

[Signature]

[Signature] *[Signature]*

domiciliado en Bogotá, D. C., y que la(s) firma(s) que aparece(n) en el presente documento, la(s) suja(s), y que el contenido de este documento es verdadero y en conformidad con la realidad.

[Signature]

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA PONEDE CON EL ORIGINAL QUE SE TIENDE A LA VISTA

27 MAR 2000

JUAN MANUEL GONZALEZ MEDINA

Los folios 37 y 38 son folios A 2020124
A junio 06/2000

[Signature]





Bescheinigung

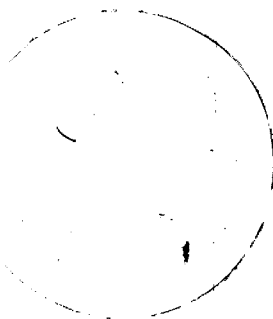
Die Bayer AG in Leverkusen/Deutschland hat eine Patentanmeldung unter der Bezeichnung

"Substituiertes Pyrazolderivat"

am 04. Mai 1999 beim Deutschen Patent- und Markenamt eingereicht.

Das angeheftete Stück ist eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlage dieser Patentanmeldung.

Die Anmeldung hat im Deutschen Patent- und Markenamt vorläufig die Symbole C 07 D 401/04 und A 61 K 31/505 der Internationalen Patentklassifikation erhalten.



München, den 17. Februar 2000

Deutsches Patent- und Markenamt

Der Präsident

Im Auftrag

Zitzenzier

Aktenzeichen: 199 20 352.0

Substituiertes Pyrazolderivat

Die vorliegende Erfindung betrifft ein substituiertes Pyrazolderivat, ein Verfahren zu
5 seiner Herstellung und seine Verwendung als Arzneimittel, insbesondere als Arznei-
mittel zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

Es ist bereits bekannt, daß 1-Benzyl-3-(substituierte heteroaryl)-kondensierte
Pyrazol-Derivate die Thrombozytenaggregation inhibieren (vgl. EP 667 345 A1).

10

WO 98/16223 offenbart die Verwendung von 1-Benzyl-3-(substituiertes-Hetaryl)-
kondensierten Pyrazolderivaten zur Behandlung von speziellen Erkrankungen des
Herz-Kreislaufsystems und des Zentralnervensystems.

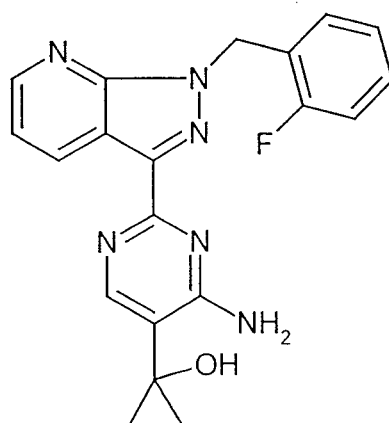
15

WO 98/16507 offenbart Heterocyclylmethyl-substituierte Pyrazolderivate und ihre
Verwendung bei der Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

WO 98/23619 offenbart ebenfalls substituierte Pyrazolderivate zur Behandlung von
Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

20

Die vorliegende Erfindung betrifft ein substituiertes Pyrazol-Derivat der Formel (I)



(I)

sowie deren Isomere und Salze.

Die erfindungsgemäße Verbindung der Formel (I) kann auch in Form ihrer Salze vor-
5 liegen. Im allgemeinen seien hier Salze mit organischen oder anorganischen Basen
oder Säuren genannt.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung werden physiologisch unbedenkliche Salze
bevorzugt. Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindung
10 können Salze des erfindungsgemäßen Stoffes mit Mineralsäuren, Carbonsäuren oder
Sulfonsäuren sein. Besonders bevorzugt sind z.B. Salze mit Chlorwasserstoffsäure,
Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethan-
sulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure,
Essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Fumarsäure,
15 Maleinsäure oder Benzoesäure.

Physiologisch unbedenkliche Salze können ebenso Metall- oder Ammoniumsalze der
erfindungsgemäßen Verbindung sein. Besonders bevorzugt sind z.B. Natrium-,
Kalium-, Magnesium- oder Calciumsalze, sowie Ammoniumsalze, die abgeleitet sind
20 von Ammoniak, oder organischen Aminen wie beispielsweise Ethylamin, Di- bzw.
Triethylamin, Di- bzw. Triethanolamin, Dicyclohexylamin, Dimethylaminoethanol,
Arginin, Lysin oder Ethylendiamin.

Die erfindungsgemäßen Verbindung kann in stereoisomeren Formen (Enantiomere)
25 existieren. Die Erfindung betrifft sowohl die Enantiomeren als auch deren Gemisch.
Die Racemformen lassen sich in bekannter Weise in die stereoisomer einheitlichen
Bestandteile trennen.

Die erfindungsgemäße Verbindung der Formel (I) zeigt ein nicht vorhersehbares,
30 wertvolles pharmakologisches Wirkspektrum.

Insbesondere führt sie zu einer Gefäßrelaxation, Thrombozytenaggregationshemmung und zu einer Blutdrucksenkung sowie zu einer Steigerung des koronaren Blutflusses. Diese Wirkungen sind über eine direkte Stimulation der löslichen Guanylatzyklase und einem intrazellulären cGMP-Anstieg vermittelt. Außerdem verstärkt die erfindungsgemäße Verbindung der Formel (I) die Wirkung von Substanzen, die den cGMP-Spiegel steigern, wie beispielsweise EDRF (Endothelium derived relaxing factor), NO-Donatoren, Protoporphyrin IX, Arachidonsäure oder Phenylhydrazinderivate.

10 Sie kann daher in Arzneimitteln zur Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen wie beispielsweise zur Behandlung des Bluthochdrucks und der Herzinsuffizienz, stabiler und instabiler Angina pectoris, peripheren und kardialen Gefäßerkrankungen, von Arrhythmien, zur Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen und Ischämien wie Myokardinfarkt, Hirnschlag, transitorisch und ischämische Attacken, 15 periphere Durchblutungsstörungen, Verhinderung von Restenosen wie nach Thrombolysetherapien, percutan transluminalen Angioplastien (PTA), percutan transluminalen Koronarangioplastien (PTCA), Bypass sowie zur Behandlung von Arteriosklerose, asthmatischen Erkrankungen und Krankheiten des Urogenitalsystems wie beispielsweise Prostatahypertrophie, erektile Dysfunktion, weibliche 20 sexuelle Dysfunktion und Inkontinenz eingesetzt werden.

Die in der vorliegenden Erfindung beschriebene Verbindung der Formel (I) stellt auch einen Wirkstoff zur Bekämpfung von Krankheiten im Zentralnervensystem dar, die durch Störungen des NO/cGMP-Systems gekennzeichnet sind. Insbesondere ist 25 sie geeignet zur Beseitigung kognitiver Defizite, zur Verbesserung von Lern- und Gedächtnisleistungen und zur Behandlung der Alzheimer'schen Krankheit. Sie eignet sich auch zur Behandlung von Erkrankungen des Zentralnervensystems wie Angst-, Spannungs- und Depressionszuständen, zentralnervös bedingten Sexualdysfunktionen und Schlafstörungen, sowie zur Regulierung krankhafter Störungen der 30 Nahrungs-, Genuß- und Suchtmittelaufnahme.

44
41

Weiterhin eignet sich der Wirkstoff auch zur Regulation der cerebralen Durchblutung und stellt somit wirkungsvolle Mittel zur Bekämpfung von Migräne dar.

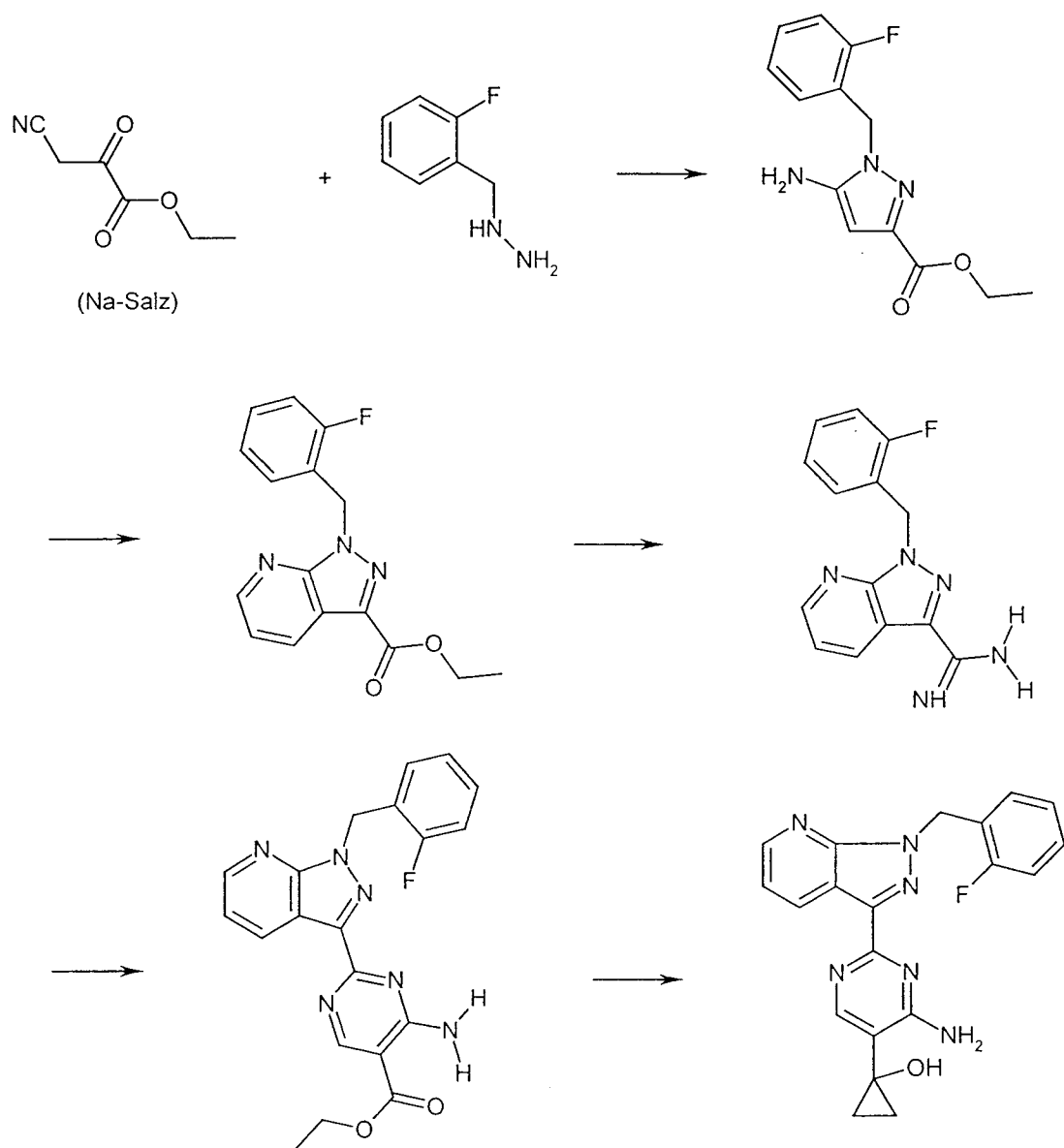
5 Auch eignet er sich zur Prophylaxe und Bekämpfung der Folgen cerebraler Infarkt-
geschehen (Apoplexia cerebri) wie Schlaganfall, cerebraler Ischämien und des
Schädel-Hirn-Traumas. Ebenso kann die erfindungsgemäße Verbindung der Formel
(I) zur Bekämpfung von Schmerzzuständen eingesetzt werden.

10 Darüber hinaus umfaßt die Erfindung die Kombination der erfindungsgemäßen Ver-
bindung der Formel (I) mit organischen Nitraten und NO-Donatoren.

Organische Nitrates und NO-Donatoren im Rahmen der Erfindung sind im allge-
meinen Substanzen, die über die Freisetzung von NO bzw. NO-Species ihre thera-
peutische Wirkung entfalten. Bevorzugt sind Natriumnitroprussid, Nitroglycerin,
15 Isosorbiddinitrat, Isosorbidmononitrat, Molsidomin und SIN-1.

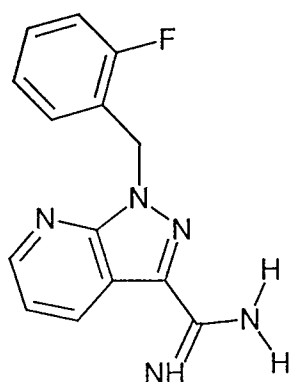
Außerdem umfaßt die Erfindung die Kombination mit Verbindungen, die den Abbau
von cyclischem Guanosinmonophosphat (cGMP) inhibieren. Dies sind insbesondere
Inhibitoren der Phosphodiesterasen 1, 2 und 5; Nomenklatur nach Beavo und
20 Reifsnyder (1990) TiPS 11 S. 150 bis 155. Durch diese Inhibitoren wird die Wirkung
der erfindungsgemäßen Verbindung potenziert und der gewünschte pharmakolo-
gische Effekt gesteigert.

Die erfindungsgemäße Verbindung der Formel (I) läßt sich gemäß folgendem
25 Reaktionsschema herstellen:

45
42

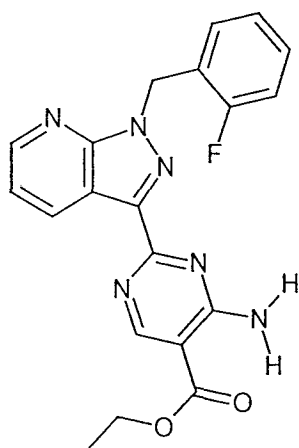
Das erfindungsgemäße Herstellungsverfahren für die Verbindung der Formel (I) ist dadurch gekennzeichnet, daß

5 die Verbindung der Formel (II)



(II)

mit Ethoxymethylcyanessigsäureethylester in Toluol unter Erhitzen zu der Verbindung der Formel (III)



(III)

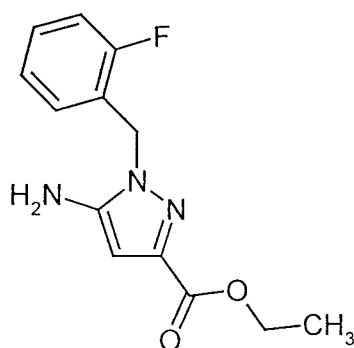
umgesetzt wird, und diese anschließend durch Reaktion mit elementarem Samarium in Gegenwart von Diiodmethan in THF unter Erwärmen in die Verbindung der Formel (I) überführt wird.

Die Verbindung der Formel (II) ist in einer mehrstufigen Synthese aus dem literaturbekannten Natriumsalz des Cyanobrenztraubensäureethylesters (Borsche und Manteuffel, Liebigs. Ann. Chem. 1934, 512, 97) erhältlich. Durch dessen Umsetzung mit 2-Fluorbenzylhydrazin unter Erhitzen und Schutzgasatmosphäre in einem inerten Lösungsmittel wie Dioxan erhält man den 5-Amino-1-(2-fluorbenzyl)-pyrazol-3-carbonsäureethylester, der durch Umsetzung mit Dimethylaminoacrolein im sauren Medium unter Schutzgasatmosphäre und Erhitzen zum entsprechenden Pyridin-

86
44

derivat cyclisiert. Dieses Pyridinderivat 1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carbonsäureethylester wird durch eine mehrstufige Sequenz, bestehend aus Überführung des Esters mit Ammoniak in das entsprechende Amid, Dehydratisierung mit einem wasserentziehenden Mittel wie Trifluoressigsäureanhydrid zum entsprechenden Nitrilderivat, Umsetzung des Nitrilderivats mit Natriumethylat und abschließende Reaktion mit Ammoniumchlorid in die Verbindung der Formel (II) überführt.

Die Erfindung wird nachstehend durch ein bevorzugtes Ausführungsbeispiel näher erläutert, auf welches sie jedoch nicht eingeschränkt ist. Soweit nicht anders angegeben, beziehen sich nachstehend alle Mengenangaben auf Gewichtsprozent.

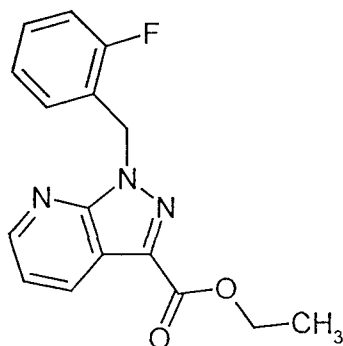
Beispiele1. Herstellung von 5-Amino-1-(2-fluorbenzyl)-pyrazol-3-carbonsäureethylester

5

100 g (0.613 mol) Natriumsalz des Cyanobrenztraubensäureethylester (Darstellung analog Borsche und Manteuffel, Liebigs Ann. 1934, 512, 97) werden unter gutem Rühren unter Argon in 2.5 l Dioxan bei Raumtemperatur mit 111.75 g (75 ml, 0.98 mol) Trifluoressigsäure versetzt und 10 min gerührt, wobei ein großer Teil des Eduktes in Lösung geht. Dann gibt man 85.93 g (0.613 mol) 2-Fluorbenzylhydrazin hinzu und kocht über Nacht. Nach Abkühlen werden die ausgefallenen Kristalle des Natriumtrifluoracetats abgesaugt, mit Dioxan gewaschen und die Lösung roh weiter umgesetzt.

15

2. Herstellung von 1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carbonsäureethyl-ester



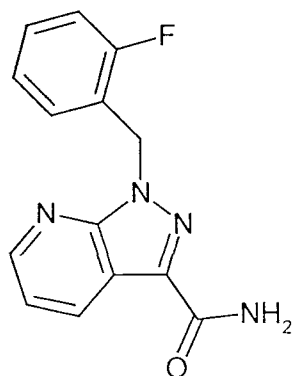
- 5 Die aus 1. erhaltene Lösung wird mit 61.25 ml (60.77 g, 0.613 mol) Dimethylaminoacrolein und 56.28 ml (83.88 g, 0.736 mol) Trifluoressigsäure versetzt und unter Argon 3 Tage lang gekocht. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum verdampft, der Rückstand in 2 l Wasser gegeben und dreimal mit je 1 l Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Magnesiumsulfat getrocknet und einrotiert. Man chromatographiert auf 2.5 kg Kieselgel und eluiert mit einem Toluol / Toluol-Essigester=4:1 -Gradienten. Ausbeute: 91.6 g (49.9 % d.Th. über zwei Stufen).
- 10

Smp. 85°C

R_f (SiO₂, TIE1): 0.83

15

3. Herstellung von 1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carboxamid

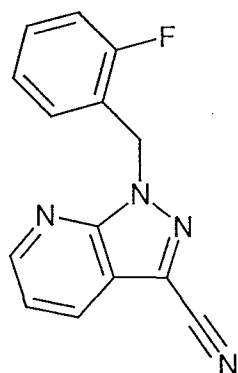


10.18 g (34 mmol) des in Beispiel 2 erhaltenen Esters werden in 150 ml mit Ammoniak bei 0 - 10°C gesättigtem Methanol vorgelegt. Man rührt zwei Tage bei Raumtemperatur und engt anschließend im Vakuum ein.

R_f (SiO₂, TIE1): 0.33

5

4. Herstellung von 3-Cyano-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin



36.1 g (133 mmol) 1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carboxamid aus Beispiel 3 werden in 330 ml THF gelöst und mit 27 g (341 mmol) Pyridin versetzt. Anschließend gibt man innerhalb von 10 min 47.76 ml (71.66 g, 341 mmol) Tri-fluoroessigsäureanhydrid hinzu, wobei die Temperatur bis auf 40°C ansteigt. Man rührt über Nacht bei Raumtemperatur. Anschließend wird der Ansatz in 1 l Wasser gegeben und dreimal mit je 0.5 l Essigester extrahiert. Die organische Phase wird mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und mit 1 N HCl gewaschen, mit MgSO₄ getrocknet und einrotiert.

15

Ausbeute: 33.7 g (100% d.Th.)

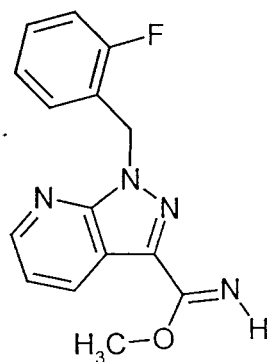
Smp: 81°C

R_f (SiO₂, TIE1): 0.74

20

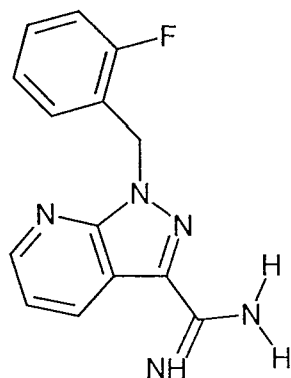
48

5. Herstellung von (2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carboximidsäuremethylester



- 5 Man löst 30.37 g (562 mmol) Natriummethylat in 1.5 l Methanol und gibt 36.45 g (144.5 mmol) 3-Cyano-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin (aus Beispiel 4) hinzu. Man rührt 2 Stunden bei Raumtemperatur und setzt die erhaltene Lösung direkt für die nächste Stufe ein.

10 6. Herstellung von 1-(2-Fluorbenzyl)1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carboxamidin



- 15 Die aus Beispiel 5 erhaltene Lösung von (2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carboximidsäuremethylester in Methanol wird mit 33.76 g (32.19 ml, 562 mmol) Eisessig und 9.28 g (173 mmol) Ammoniumchlorid versetzt und über Nacht unter Rückfluß gerührt. Man verdampft das Lösungsmittel im Vakuum, verreibt den Rückstand gut mit Aceton und saugt den ausgefallenen Feststoff ab. Man gibt in 2 l Wasser, versetzt unter Rühren mit 31.8 g Natriumcarbonat und extrahiert dreimal mit

49

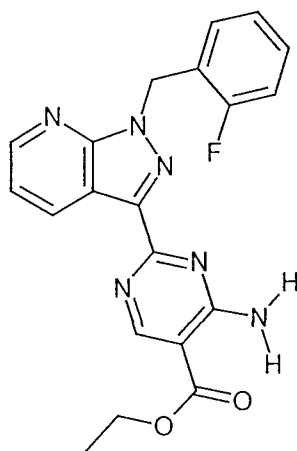
insgesamt 1 l Essigester, trocknet die organische Phase mit Magnesiumsulfat und dampft im Vakuum ein.

Ausbeute 27.5 g (76.4 % d.Th. über zwei Stufen)

Smp.: 86°C

5 R_f (SiO₂, TlEtOH1): 0.08

7. Herstellung von Ethyl 4-amino-2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-pyrimidincarboxylat



10

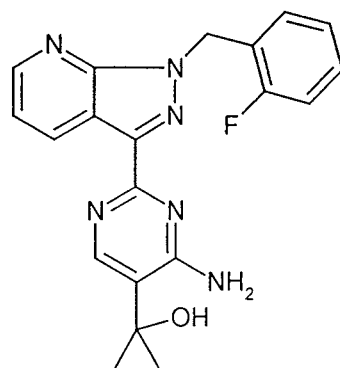
10 g 1-(2-Fluorbenzyl)1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carboxamidin aus Beispiel 6 werden mit 24.8 g (146.84 mmol) Ethoxymethylencyanessigsäureethylester in 250 ml Toluol 5 h lang gekocht, mit 250 ml Toluol versetzt und siedend heiß filtriert. Die bei Raumtemperatur ausfallenden Kristalle werden erneut in heißem

15

Toluol gelöst, mit 30 g Kieselgel versetzt und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird auf Kieselgel mit einem Toluol -> Essigestergradienten chromatographiert. Man erhält 3.11 g (21.3 % d. Th.) Kristalle mit einem Smp. von 231°C.

82
50

8. Herstellung von 1-{4-Amino-2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-pyrimidinyl}cyclopropanol (I)



(I)

5 Man überschichtet unter Argon 300 mg Samarium mit 1 ml trockenem THF, erwärmt auf 50°C und gibt eine erwärmte Lösung von 150 mg Ethyl 4-amino-2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-pyrimidincarboxylat aus Beispiel 7 und 400 mg Diiodmethan in 8 ml THF innerhalb von 70 min hinzu. Anschließend wird abgekühlt, mit 1N HCl behandelt und mit Essigester extrahiert. Der Eindampfrückstand wird auf RP18 Kieselgel mit Acetonitril/Wasser als Eluenten chromatographiert. Man erhält 1 mg der Zielverbindung

10

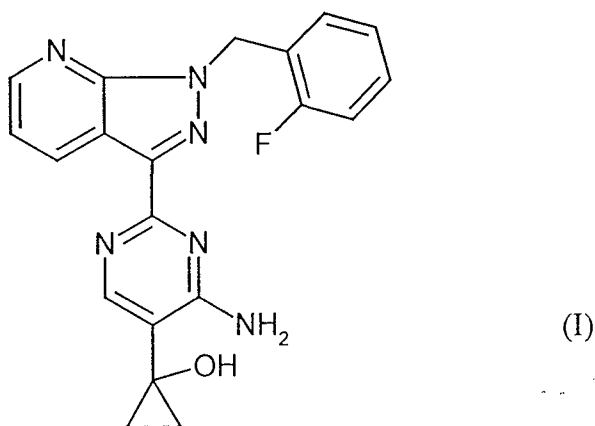
¹H-NMR (500 MHz, d₄-Methanol):

δ _H [ppm]	Multiplizität	J [Hz]	Integral	Zuordnung	TOCSY δ _H [ppm]
1,01	AA'BB'-System		2H	CH ₂ (Cyclopropyl)	1,17
1,17	AA'BB'-System		2H	CH ₂ (Cyclopropyl)	1,01
5,97	s		2H	CH ₂ (Fluorbenzyl)	-
7,10	ddd	8/8/1	1H	Fluorbenzyl	7,12/7,26/7,33
7,12	ddd	10/8/1	1H	Fluorbenzyl	7,10/7,33
7,26	ddd	8/8/2	1H	Fluorbenzyl	7,10/7,33
7,33	m		1H	Fluorbenzyl	7,10/7,12/7,26
7,50	dd	8/5	1H	Pyridin	8,73/9,01
7,95	s *		1H	Pyrimidin	-
8,73	dd	5/2	1H	Pyridin	7,50/9,01
9,01	dd	8/2	1H	Pyridin	7,50/9,01

* zwei Singulets, die zu einem Proton integrieren.

Patentansprüche:

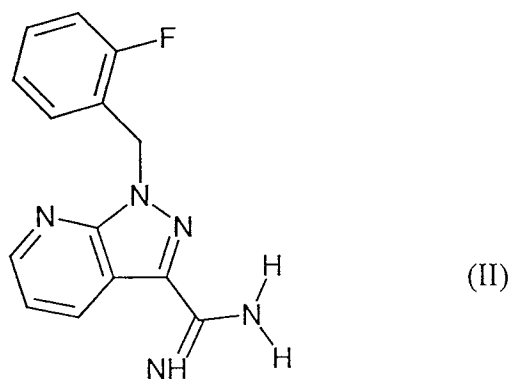
1. Verbindung der Formel (I)



sowie deren Isomere und Salze.

2. Verfahren zur Herstellung der Verbindung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß

die Verbindung der Formel (II)



mit Ethoxymethylencyanessigsäureethylester in Toluol unter Erhitzen zu der Verbindung der Formel (III)

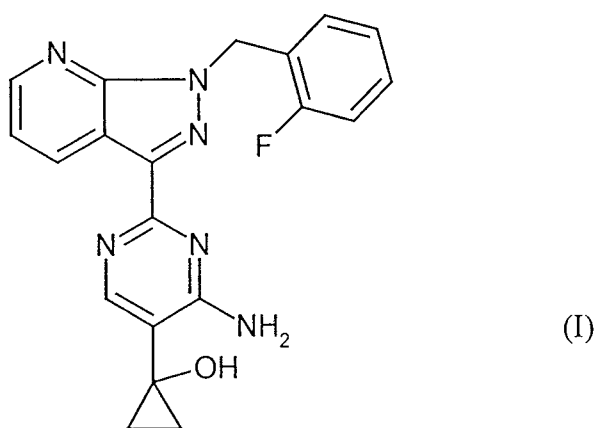
53

8. Verwendung der Verbindung der Formel (I) gemäß Anspruch 1 bei der Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen.
- 5 9. Verwendung nach Anspruch 8, wobei die Verbindung der Formel (I) in Kombination mit organischen Nitraten oder NO-Donatoren oder in Kombination mit Verbindungen, die den Abbau von cyclischen Guanosinmonophosphat (cGMP) inhibieren, eingesetzt wird.
- 10 10. Verwendung der Verbindung der Formel (I) gemäß Anspruch 1 bei der Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen und Ischämien.
- 15 11. Verwendung nach Anspruch 10, wobei die Verbindung der Formel (I) in Kombination mit organischen Nitraten oder NO-Donatoren oder in Kombination mit Verbindungen, die den Abbau von cyclischen Guanosinmonophosphat (cGMP) inhibieren, eingesetzt wird.
- 20 12. Verwendung der Verbindung der Formel (I) gemäß Anspruch 1 bei der Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von sexueller Dysfunktion.
- 25 13. Verwendung nach Anspruch 12, wobei die Verbindung der Formel (I) in Kombination mit organischen Nitraten oder NO-Donatoren oder in Kombination mit Verbindungen, die den Abbau von cyclischen Guanosinmonophosphat (cGMP) inhibieren, eingesetzt wird.

Substituiertes Pyrazolderivat

Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein substituierte Pyrazolderivat der Formel (I),



ein Verfahren zu seiner Herstellung und seine Verwendung als Arzneimittel, insbesondere als Arzneimittel zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

5A
55

TRADUCCION: Se traduce la carátula la descripción y las reivindicaciones anexas a una copia de la solicitud de patente Alemana No. 199 20 352.0 escrita en Aleman para el invento denominado: **DERIVADO SUSTITUIDO DE PIRAZOL.**

(emblema)

CERTIFICACION

La Compañía **BAYER AKTIENGESELLSCHAFT** domiciliada en Leverkusen/Alemania ha presentado una solicitud de patente titulada: **DERIVADO SUSTITUIDO DE PIRAZOL..**

El día 4 de Mayo de 1999 en la Oficina de patentes de Alemania. El documento que se acompaña es una copia fiel y exacta del original de esta solicitud de patente.

En la oficina de patentes de Alemania se asignaron provisionalmente a la solicitud los números C07D 401/04 y A61K 31/505 de la clasificación internacional de patentes.

Munich, el día 17 de Febrero de 2000.

EL PRESIDENTE DEL REGISTRO ALEMAN DE PATENTES

Por orden

(firma ilegible)

Im Auftrag

Zitzenzier

((Al lado izquierdo estampilla acuñada del Registro Alemán de Patentes y cinta en los colores de la bandera nacional de Alemania))

No. de expediente : 199 20 352.0

A 9161

Derivado sustituido de pirazol

La presente invención se refiere a un derivado sustituido de pirazol, a un procedimiento para su obtención y a su uso
5 como medicamento, especialmente como medicamento para el tratamiento de afecciones cardiovasculares.

Se sabe ya que los derivados de pirazol condensados con 1-bencil-3-(heteroarilo sustituido) inhiben la agregación de
10 trombocitos (véase el documento EP 667345 A1).

El documento WO 98/16223 describe el uso de derivados de pirazol condensados con 1-bencil-3-(heteroarilo sustituido) para el tratamiento de afecciones especiales del sistema
15 cardiovascular y sistema nervioso central.

El documento WO 98/16507 describe derivados de pirazol sustituidos con heterocicliometilos y su uso para el tratamiento de afecciones cardiovasculares.

20

El documento WO 98/23619 describe derivados eventualmente sustituidos de pirazol para el tratamiento de afecciones cardiovasculares.

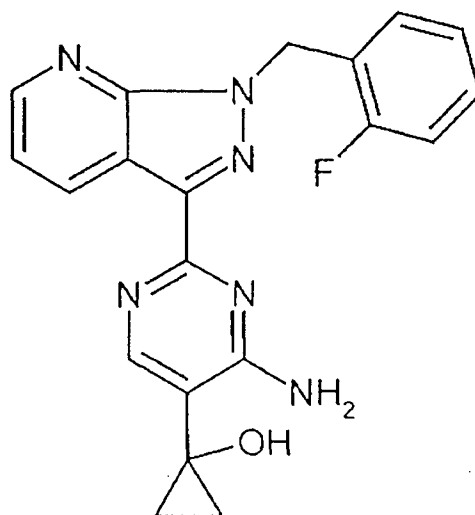
25 La presente invención se refiere a un derivado sustituido

27
57

2

de pirazol de fórmula (I),

5



10

(I)

así como a sus isómeros y sales.

15 El compuesto de fórmula (I) según la invención puede presentarse también en forma de sus sales. En general, se indican sus sales con bases o ácidos orgánicos o inorgánicos.

20 En el marco de la presente invención, se prefieren sales fisiológicamente aceptables. Las sales fisiológicamente aceptables de los compuestos según la invención pueden ser sales de las sustancias según la invención con ácidos minerales, ácidos carboxílicos o ácidos sulfónicos. Se
25 prefieren especialmente, por ejemplo, sales de ácido

68
58

clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido
fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico,
ácido para-toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido
naftalenosulfónico, ácido acético, ácido propiónico, ácido
5 láctico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido fumárico,
ácido maleico o ácido benzoico.

Las sales fisiológicamente aceptables pueden ser también
sales de metales o amonio del compuesto según la invención.
10 Se prefieren especialmente, por ejemplo, sales de sodio,
potasio, magnesio o calcio, así como sales de amonio, que
derivan de amoniaco o de aminas orgánicas, como por
ejemplo, etilamina, dietilamina o trietilamina,
dietanolamina o trietanolamina, diciclohexilamina,
15 dimetilaminometanol, arginina, lisina o etilendiamina.

El compuesto según la invención puede existir en formas
estereoisómeras (enantiómeras). La invención se refiere
tanto a los enantiómeros como a sus mezclas. Las formas
20 racémicas pueden separarse de forma conocida en sus
componentes individuales.

El compuesto de fórmula (I) según la invención muestra un
valioso espectro de actividad farmacológica no esperada.

Especialmente da lugar a relajación vascular, inhibición de la agregación de trombocitos y disminución de la presión sanguínea, así como a un aumento del flujo sanguíneo coronario. Estos efectos están mediados por una
 5 estimulación directa de la guanilatociclasa soluble y un aumento del cGMP intracelular. Además, el compuesto de fórmula I según la invención refuerza el efecto de las sustancias que aumentan el nivel de cGMP, como por ejemplo EDRF (factor relajante derivado del endotelio), donantes
 10 de NO, protoporfirina IX, ácido araquidónico o derivados de fenilhidrazina.

Por consiguiente puede utilizarse en medicamentos para el tratamiento de afecciones cardiovasculares, como por
 15 ejemplo para el tratamiento de hipertensión e insuficiencia cardíaca, angina de pecho estable e inestable, afecciones vasculares periféricos y cardíacos, de arritmias, para el tratamiento de enfermedades tromboembólicas e isquemias como infarto de miocardio, infarto cerebral, ataques
 20 transitorios e isquémicos, afecciones circulatorios periféricos, inhibición de la restenosis, como por terapias trombolíticas, angioplastia transluminal percutánea (PTA), angioplastia coronaria transluminal percutánea (PTCA), bypass, así como para el tratamiento de arteriosclerosis,
 25 afecciones asmáticas y enfermedades del sistema urogenital,

como por ejemplo hipertrofia de próstata, disfunción eréctil, disfunción sexual femenina e incontinencia.

El compuesto de fórmula (I) descrito en la presente invención representa también una sustancia para la lucha contra enfermedades del sistema nervioso central, que se se caracterizan por la alteración del sistema NO/cGMP. Es especialmente adecuado para la supresión del déficit cognitivo, para la mejora de las capacidades de aprendizaje y memoria y para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. También es adecuado para el tratamiento de afecciones del sistema nervioso central como estados de miedo, tensión y depresión, disfunciones sexuales producidas por el sistema nervioso central y afecciones del sueño, así como para la regularización de afecciones patológicos de la toma de productos alimenticios estimulantes, y agentes adictivos.

Además, la sustancia activa es adecuada también para la regulación de la circulación cerebral y representa por tanto un medio efectivo para la lucha contra la migraña.

También es adecuado para la profilaxis y lucha contra las secuelas de eventos de infarto cerebral (apoplejía cerebral), como ataque de apoplejía, isquemia cerebral y

trauma craneoencefálico. Asimismo, el compuesto de fórmula (I) según la invención puede utilizarse para la lucha contra los estados de dolor.

- 5 Además, la invención comprende la combinación del compuesto de fórmula (I) según la invención con nitratos orgánicos y donantes de NO.

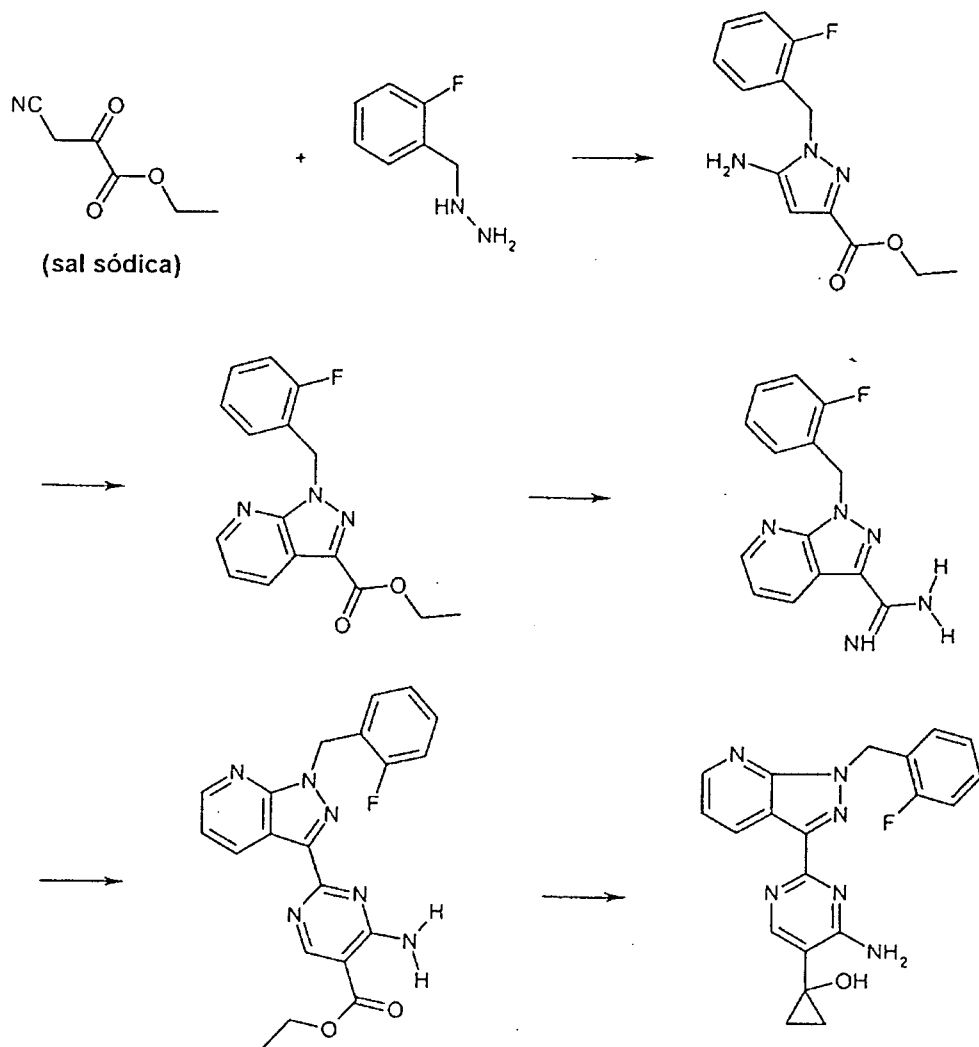
10 Los nitratos orgánicos y donantes de NO, en el marco de la invención, son sustancias que, en general, desarrollan su efecto terapéutico mediante la liberación de NO o especies de NO. Se prefieren nitroprusiato de sodio, nitroglicerina, dinitrato de isosorbida, mononitrato de isosorbida, molsidomina y SIN-I.

15

La invención comprende además las combinaciones con compuestos que inhiben la degradación de guanosinmonofosfato cíclico (cGMP). Estos son especialmente inhibidores de las fosfodiesterasas 1, 2 y 5, nomenclatura
20 según Beavo y Reifsnnyder (1990) TIPS 11, pág. 150 a 155. Por medio de estos inhibidores se potencia el efecto del compuesto según la invención y se aumenta el efecto farmacológico deseado.

- 25 El compuesto de fórmula (I) según la invención puede

obtenerse según el siguiente esquema de reacciones:

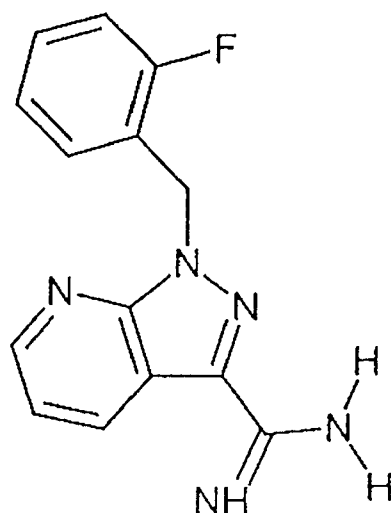


El procedimiento de obtención del compuesto de fórmula (I) según la invención se caracteriza porque se hace reaccionar el compuesto de fórmula (II)

85
63

8

5

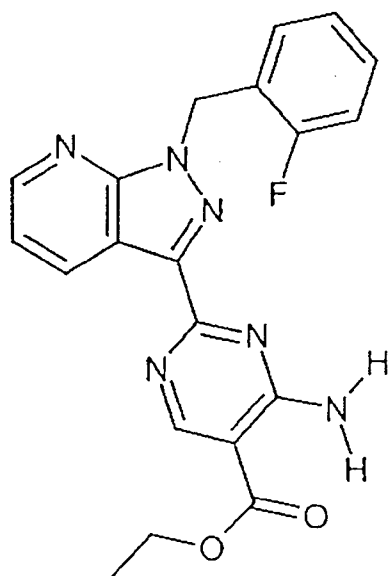


10

(II)

con éster etílico del ácido etoximetilencianoacético en
tolueno con calentamiento, proporcionando el compuesto de
fórmula (III)

15



20

25

(III)

y este se transforma a continuación, por reacción con samario elemental en presencia de diyodometano en THF con calentamiento, en el compuesto de fórmula (I).

5 El compuesto de fórmula (II) se obtiene mediante una síntesis de varias etapas a partir de la sal sódica del éster etílico del ácido cianopirúvico, conocida en la literatura, (Borsche y Manteuffel, Liebigs. Ann. Chem. 1934, 512, 97). Mediante su reacción con 2-
10 fluorobencilhidrazina con calentamiento y atmósfera inerte en un disolvente inerte como dioxano, se obtiene el éster etílico del ácido 5-amino-1-(2-fluorobencil)-pirazol-3-carboxílico, que por reacción con dimetilaminoacroleína en medio ácido en atmósfera inerte y calentamiento, se cicla
15 al correspondiente derivado de piridina. Este derivado de piridina, éster etílico del ácido 1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carboxílico se transforma mediante una secuencia de varias etapas compuesta por: la transformación del éster en la correspondiente amida con
20 amoniaco, la deshidratación con un agente deshidratante como anhídrido del ácido trifluoroacético al correspondiente derivado nitrilo, la reacción del derivado nitrilo con metilato de sodio y finalmente la reacción con cloruro de amonio, en el compuesto de fórmula (II).

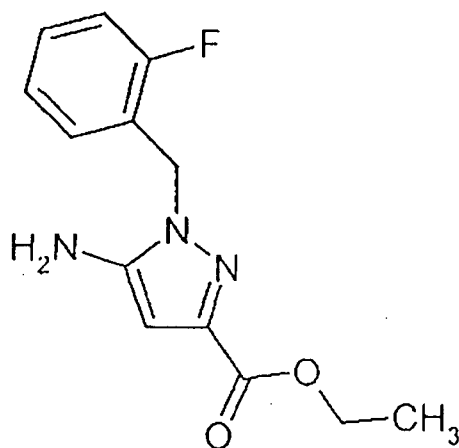
25

67
65

La invención se explica con más detalle a continuación por medio de ejemplos de realización preferidos, a los cuales sin embargo no está limitada. A menos que se indique otra cosa, los datos de las cantidades siguientes se refieren a porcentaje en peso.

Ejemplos

1. Obtención del éster etílico del ácido 5-amino-1-(2-fluorobencil)-pirazol-3-carboxílico

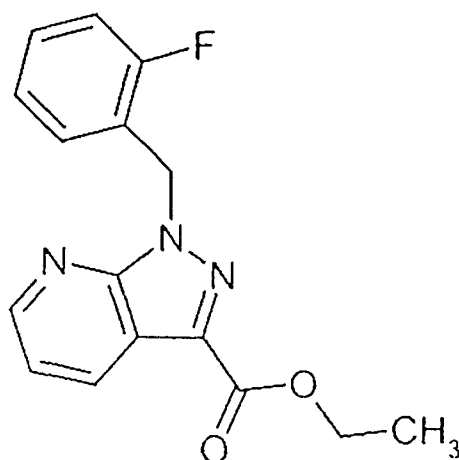


Se mezclan 100 g (0,613 mol) de la sal sódica del éster etílico del ácido cianopirúvico (síntesis análoga a la de Borsche y Manteuffel, Liebigs Ann. 1934, 512, 97) en 2,5 l de dioxano con buena agitación, a temperatura ambiente en atmósfera de argón, con 111,75 g (75 ml, 0,98 mol) de ácido trifluoroacético y se agita durante 10 minutos,

quedando en disolución una gran parte del reactante. Después se añaden 85,93 g (0,613 mol) de 2-fluorobencilhidrazina y se mantiene a ebullición durante la noche. Después de enfriar, se separan por filtración con succión los cristales precipitados de trifluoroacetato de sodio, se lavan con dioxano y la disolución en bruto se usa en la siguiente reacción.

2. Obtención del éster etílico del ácido 1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolol[3,4-b]piridin-3-carboxílico

15



La disolución obtenida en 1 se mezcla con 61,25 ml (60,77 g, 0,613 mol) de dimetilaminoacroleína y 56,28 ml (83,88 g, 0,736 mol) de ácido trifluoroacético y se mantiene a ebullición en atmósfera de argón durante 3 días. A continuación se elimina el disolvente por evaporación a vacío, se añade el residuo a 2 l de agua y se extrae tres

84
67

12

veces con 1 l de ácido acético cada vez. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio y se evaporan en rotavapor. Se cromatografía sobre 2,5 kg de gel de sílice y se eluye con un gradiente de tolueno/tolueno-ácido acético (4:1). Rendimiento: 91,6 g (49,9 % del teórico en 2 etapas).

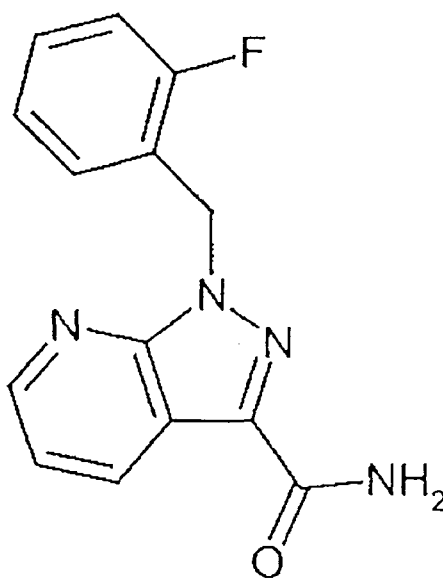
Punto de fusión: 85°C,

R_f(SiO₂, TlE1): 0,83.

10 3. Obtención de 1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carboxamida

15

20



25

Se disponen 10,18 g (34 mmol) del éster obtenido en el ejemplo 2 en 150 ml de metanol saturado con amoníaco a 0-10°C. Se agita dos días a temperatura ambiente y a

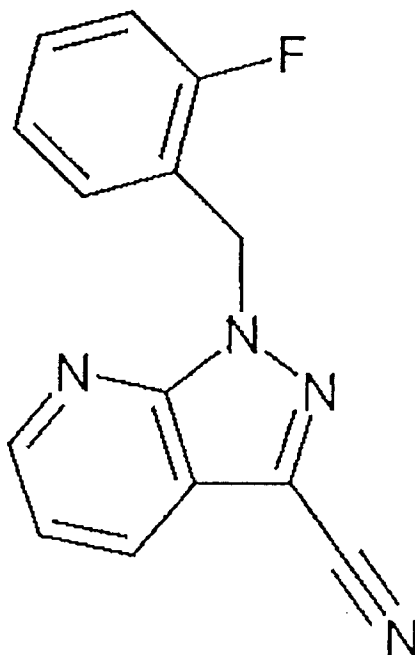
continuación se concentra a vacío.

$R_f(\text{SiO}_2, \text{TlE1}) : 0,33$.

4. Obtención de 3-ciano-1-(2-fluorobencil)-1H-
5 pirazolo[3,4-b]piridina

10

15



20

25

Se disuelven 36,1 g (133 mmol) de 1-(2-fluorobencil)-1H-
pirazol[3,4-b]piridin-3-carboxamida del ejemplo 3 en 330
ml de THF y se mezclan con 27 g (341 mmol) de piridina. A
continuación se añaden 47,76 ml (71,66 g, 341 mmol) de
anhídrido de ácido trifluoroacético durante 10 minutos, con
lo que la temperatura sube hasta 40°C. Se agita durante la
noche a temperatura ambiente. A continuación se añade la

mezcla de reacción a 1 l de agua y se extrae tres veces con 0,5 l de ácido acético cada vez. La fase orgánica se lava con una disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y HCl 1 N, se seca sobre MgSO₄ y se evapora en rotavapor.

5 Rendimiento: 33,7 g (100% del teórico)

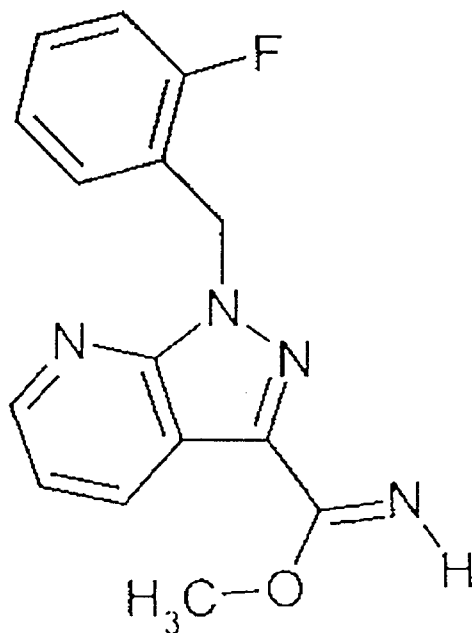
Punto de fusión: 81°C

R_f (SiO₂, TlEl): 0,74

10 5. Obtención de éster metílico del ácido (2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carboximídico

15

20



25 Se disuelven 30,37 g (562 mmol) de metilato de sodio en 1,5

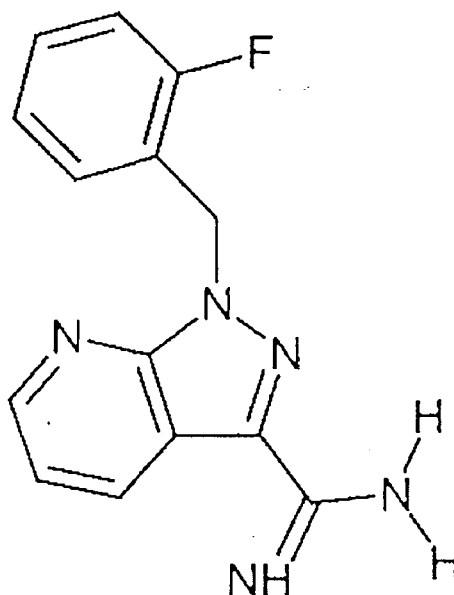
22
70

1 de metanol y se añaden 36,45 g (144,5 mmol) de 3-ciano-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (del ejemplo 4). Se agita dos horas a temperatura ambiente y se utiliza la disolución obtenida directamente para la siguiente etapa.

6. Obtención de 1-(2-fluorobencil)1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carboxamida

10

15



20

25

La disolución obtenida en el ejemplo 5 de éster metílico del ácido (2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carboximídico en metanol se mezcla con 33,76 g (32,19 ml, 562 mmol) de ácido acético y 9,28 g (173 mmol) de cloruro de amonio y se agita durante la noche a reflujo. Se elimina el disolvente por evaporación a vacío, se tritura con

73
71

16

acetona y se separan por filtración con succión las sustancias sólidas precipitadas. Se añade a 2 l de agua, se mezcla con agitación con 31,8 g de carbonato de sodio y se extrae tres veces con 1 l de acético de etilo en total, se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio y se evapora el disolvente al vacío.

Rendimiento: 25,5 g (76,4% del teórico en dos etapas)

Punto de fusión: 86°C

R_f (SiO₂, TlEtOH1): 0,08

10

7. Obtención de 4-amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-pirimidincarboxilato de etilo

15

20

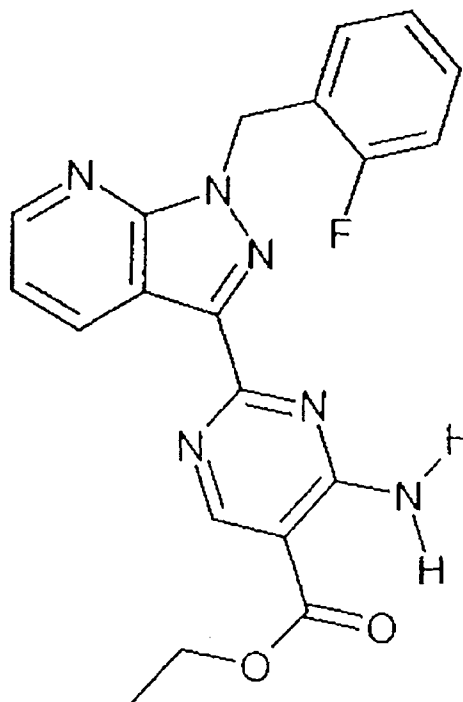
25

78
72

17

5

10



15

20

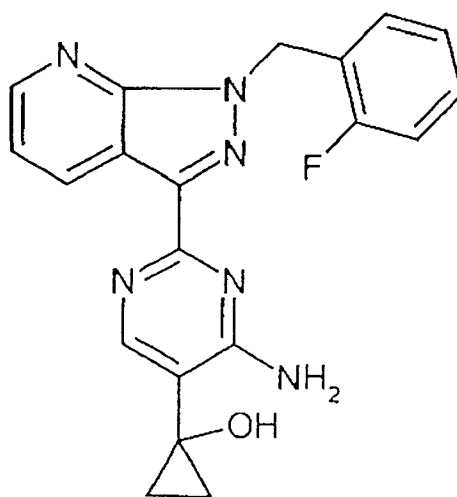
25

Se calientan a ebullición 10 g de 1-(2-fluorobencil)1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carboxamidina del ejemplo 6 con 24,8 g (146,84 mmol) de éster etílico del ácido etoximetilencianoacético en 250 ml de tolueno durante 5 horas, se mezclan con 250 ml de tolueno y se filtran a ebullición. Los cristales precipitados a temperatura ambiente se disuelven de nuevo en tolueno caliente, se mezclan con 30 g de gel de sílice y se evapora el disolvente al vacío. El residuo se cromatografía sobre gel de sílice con un gradiente de tolueno a acetato de etilo. Se obtienen 3,11 g (21,3% del teórico) de cristales con un punto de fusión de 231°C.

8. Obtención de 1-{4-amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ilo]-5-pirimidinil}ciclopropanol
(I)

5

10



(I)

Se recubren 300 mg de samario en atmósfera de argón con 1
15 ml de THF seco, se calienta a 50°C y se añade una
disolución calentada de 150 mg de 4-amino-2-[1-(2-
fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-
pirimidincarboxilato de etilo del ejemplo 7 y 400 mg de
diyodometano en 8 ml de THF a lo largo de 70 minutos. A
20 continuación se enfría, se trata con HCl 1 N y se extrae
con acetato de etilo. El residuo de evaporación se
cromatografía sobre gel de sílice RP18 con
acetonitrilo/agua como eluyentes. Se obtiene 1 mg del
compuesto deseado.

25

76
74

RMN-¹H (500 MHz, metanol-d₄):

	δ _H (ppm)	Multipl icidad	J (Hz)	Inte gral	Asignación	TOCSY δ _H (ppm)
5	1,01	Sistema AA'BB'		2H	CH ₂ (ciclopropilo)	1,17
	1,17	Sistema AA'BB'		2H	CH ₂ (ciclopropilo)	1,01
	5,97	s		2H	CH ₂ (fluorobencilo)	-
	7,10	ddd	8/8/1	1H	Fluorobencilo	7,12/7,26/7,33
	7,12	ddd	10/8/1	1H	Fluorobencilo	7,10/7,33
10	7,26	ddd	8/8/2	1H	Fluorobencilo	7,10/7,33
	7,33	m		1H	Fluorobencilo	7,10/7,12/7,26
	7,50	dd	8/5	1H	Piridina	8,73/9,01
	7,95	s*		1H	Pirimidina	-
	8,73	dd	5/2	1H	Piridina	7,50/9,01
15	9,01	dd	8/2	1H	Piridina	7,50/9,01

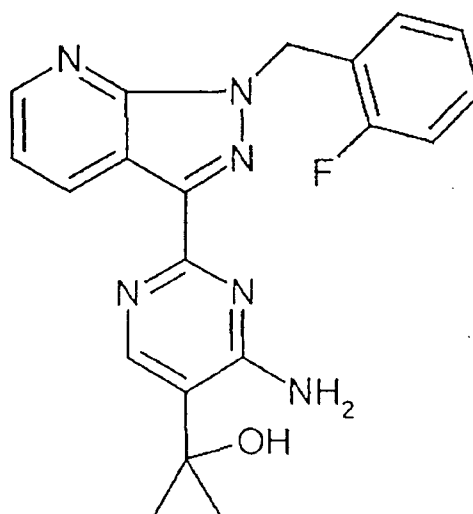
* dos singletes que se integran en un protón.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I)

5

10



(I)

15

así como sus isómeros y sales.

2. Procedimiento para la obtención del compuesto según la reivindicación 1, caracterizado porque se hace reaccionar

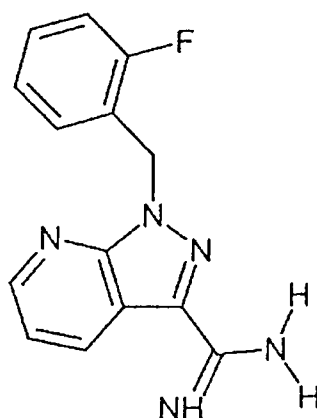
20

el compuesto de fórmula (II)

25

21

5

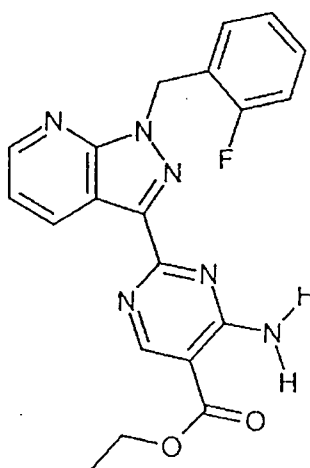


10

(II)

con éster etílico del ácido etoximetilencianoacético en
tolueno con calentamiento, proporcionando el compuesto de
fórmula (III)

20



25

(III)

49
77

y este se transforma a continuación, por reacción con samario elemental en presencia de diyodometano en THF con calentamiento, en el compuesto de fórmula (I).

5 3. Medicamento que contiene el compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1.

4. Procedimiento para la obtención de medicamentos, caracterizado porque el compuesto de fórmula (I) según la
10 reivindicación 1, se transforma, en su caso con coadyuvantes y aditivos convencionales, en una forma de administración adecuada.

5. Medicamento que contiene el compuesto de fórmula (I)
15 según la reivindicación 1 en combinación con nitratos orgánicos o donantes de NO.

6. Medicamento que contiene el compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 en combinación con compuestos que
20 inhiben la degradación de guanosinmonofosfato cíclico (cGMP).

7. Uso del compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 para la obtención de medicamentos.

8. Uso del compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 para la obtención de medicamentos para el tratamiento de afecciones cardiovasculares.

5 9. Uso según la reivindicación 8, en el que se utiliza el compuesto de fórmula (I) en combinación con nitratos orgánicos o donantes de NO o en combinación con compuestos que inhiben la degradación de guanosinmonofosfato cíclico (cGMP).

10

10. Uso del compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 para la obtención de medicamentos para el tratamiento de afecciones tromboembólicas e isquemias.

15

11. Uso según la reivindicación 10, en el que se utiliza el compuesto de fórmula (I) en combinación con nitratos orgánicos o donantes de NO o en combinación con compuestos que inhiben la degradación de guanosinmonofosfato cíclico (cGMP).

20

12. Uso del compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 para la obtención de medicamentos para el tratamiento de disfunciones sexuales.

25

13. Uso según la reivindicación 12, en el que se utiliza

87

79

el compuesto de fórmula (I) en combinación con nitratos orgánicos o donantes de NO o en combinación con compuestos que inhiben la degradación de guanosinmonofosfato cíclico (cGMP).

82
80

Derivado sustituido de pirazol

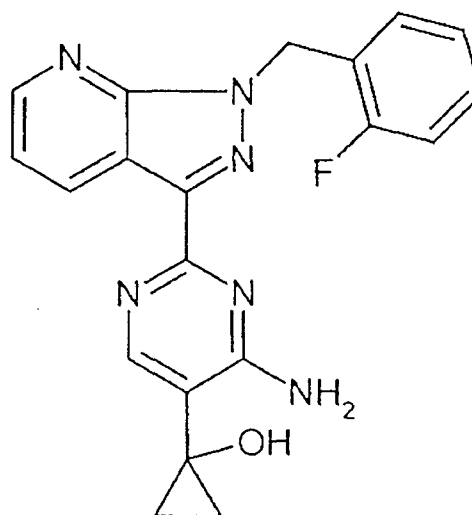
RESUMEN

5

La presente invención se refiere a un derivado sustituido de pirazol de fórmula (I),

10

15



(I)

a un procedimiento para su obtención y a su uso como medicamento, especialmente para el tratamiento de afecciones cardiovasculares.

20



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 00331634 00000000

Folios: 83

Fecha (AMD): 2000-05-03 17:11:05

Trasite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAR

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 25,510
FECHA : ABRIL 24 DE 2000

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	Ing. PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00024-	746753	22,815,500.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	608,000.00
1	TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	608,000.00
	TOTAL :	\$ 608,000.00

SON: SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador: 334 12 21
Fax: 281 31 25
Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia

82

Industria y Comercio

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

D E N C I A

Radicacion : 00031634 00000000

Folios: 83

Fecha (AMD): 2000-05-03 17:11:05

Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REQUISITOS MINIMOS PAI

PATENTE DE INVENCION []

MODELO DE UTILIDAD []

- Nombre e identificación del Solicitante []
- Nombre e identificación del Inventor []
- Título o nombre de la Invención []
- Descripción []
- Reivindicaciones []
- Resumen []
- Comprobante de Pago []

COMPLETA [☒]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- Nombre e identificación del peticionario []
- Nombre e identificación del inventor o diseñador []
- Indicación del género de productos para los cuales debe utilizarse []
- Representación gráfica []
- Comprobante de pago []

COMPLETA []

INCOMPLETA []


Firma Responsable

Fecha: _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
Conmutador: 334 12 21-2-3-4
Fax: 281 31 25 e-mail: info@sic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia

**DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
PRIMER EXAMEN DE FORMA**

430

2000-05-04

EXPEDIENTE 00-31634

Practicado el examen jurídico de acuerdo con lo establecido en el art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de Patente de Invención:

- | | | |
|--|-----------------------------|---|
| SI ☒ | NO ☐ | NO APLICABLE ☐ Presentó los poderes necesarios en forma correcta (Decisión 344, art. 14-a). |
| SI ☒ | NO ☐ | NO APLICABLE ☐ Acreditó, en forma correcta, la existencia y representación de la persona jurídica solicitante (art. 14-c de la Decisión 344; literal g) del art. 4 del Decreto 117/94). |
| SI ☒ | NO ☐ | NO APLICABLE ☐ Presentó, en forma correcta el comprobante de pago por la tasa de presentación establecida (art. 13-f de la Decisión 344 y la Resolución 02 del 4 de enero del 2000). |
| SI ☒ | NO ☐ | EXTEMPORANEAMENTE ☐ Reivindicó prioridad, dentro del plazo y de acuerdo con lo previsto en el Artículo 4 del Convenio de París. |
| SI ☒ | NO ☐ | NO APLICABLE ☐ Presentó copia, certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, al momento de radicar la solicitud nacional. |
| SI ☒ | NO ☐ | NO APLICABLE ☐ Presentó la traducción del capítulo reivindicatorio de la solicitud de la cual se reivindica prioridad (Art. 4, D-3 Convenio de París; Concepto: 5 de enero de 1999 S.I.C.). |
| SI ☒ | NO ☐ | CUMPLE LOS REQUISITOS JURIDICOS |

En consecuencia, se conceptúa que esta solicitud:

- | | | |
|--|-----------------------------|--|
| SI ☒ | NO ☐ | Se ajusta a los aspectos FORMALES indicados en la Decisión 344 y por tanto, |
| SI ☒ | NO ☐ | Se recomienda PUBLICAR el extracto correspondiente. |

Santafé de Bogotá, D.C., 04 de mayo del 2000.

EXAMINADOR JURIDICO

1º EXAMEN DE FORMA

Radicación nº00-31634

430
2000-06-07

CONCEPTO TÉCNICO Nº 870

IPC: A61K31/505, 31/415

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención**:

- | | |
|--|--|
| SI ☒ NO ☐ | Contiene la identificación correcta del inventor (Art.8, Art.13-a). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene la identificación correcta del solicitante (Artículo 13-a). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene el resumen con el objeto y finalidad de la invención en forma correcta (Art.13-e). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene el título o nombre de la invención en forma correcta (Art.13-b). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene la descripción clara y completa de la invención (Art.13-c). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene los dibujos correctos (Art.14-c junto con el literal d) del Art. 4 del Dto. 117 del 94). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene las unidades de medida en el sistema exigido (Art.14-c junto con el Decreto 3464 del 26 de diciembre de 1980). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene una o más reivindicaciones, en forma correcta, que precisen la materia para la cual se solicita la protección mediante la patente (Art.13-d). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene el extracto de acuerdo con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94. |
| SI ☐ NO ☐ | Contiene el arte final del dibujo característico de acuerdo con el literal c) del artículo 4 y el artículo 27 del Dto. 117 /94. |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene la tarjeta del Archivo Temático [formato P-104] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene la tarjeta del Archivo de Propietarios [formato P-105] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94). |
| SI ☒ NO ☐ | CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS |

OBSERVACIONES Y OTROS: SI ☐ NO ☒ ver hoja(s) anexa(s)

Santa Fe de Bogotá, D.C., 07 de junio de 2000

202012

Expediente 00-31634

416

2002-00-30

Auto 2133

LA JEFE DE DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TENIENDO EN CUENTA:

PRIMERO: Que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en los artículos 13 y 14 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena y los artículos 3 y 4 del Decreto 117 de 1994.

SEGUNDO: Que el solicitante hizo manifestación expresa pidiendo que la solicitud sea publicada a los 18 meses contados a partir de la fecha de presentación de la solicitud, esto es el día 3 de Noviembre del 2001.

DISPONE:

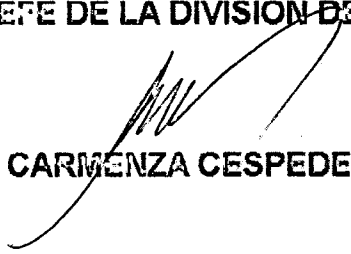
ARTICULO PRIMERO: Reconocer personería al doctor EMILIO FERRERO, como apoderado del solicitante, en los términos y para los efectos del poder conferido.

ARTICULO SEGUNDO: Enviar el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial, conforme lo establece el artículo 23 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena, teniendo en cuenta la oportunidad señalada.

CUMPLASE

Dado en Santafé de Bogotá D.C., a los _____.

LA JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES,


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL

Santafé de Bogotá D.C., 4 Mayo-03 el extracto de esta solicitud fue publicado en el N° 521 (de fecha 30-04-02) de la Gaceta de la Propiedad Industrial. El término hábil señalado por la ley expiró el 29-01-03 y SI NO X se presentaron observaciones por parte de terceros.



1º EXAMEN DE FORMA

Radicación nº00-31634

430
2000-06-07

CONCEPTO TÉCNICO Nº 870

IPC: A61K31/505, 31/415

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención**:

- | | |
|--|--|
| SI ☒ NO ☐ | Contiene la identificación correcta del inventor (Art.8, Art.13-a). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene la identificación correcta del solicitante (Artículo 13-a). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene el resumen con el objeto y finalidad de la invención en forma correcta (Art.13-e). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene el título o nombre de la invención en forma correcta (Art.13-b). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene la descripción clara y completa de la invención (Art.13-c). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene los dibujos correctos (Art.14-c junto con el literal d) del Art. 4 del Dto. 117 del 94). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene las unidades de medida en el sistema exigido (Art.14-c junto con el Decreto 3464 del 26 de diciembre de 1980). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene una o más reivindicaciones, en forma correcta, que precisen la materia para la cual se solicita la protección mediante la patente (Art.13-d). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene el extracto de acuerdo con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94. |
| SI ☐ NO ☐ | Contiene el arte final del dibujo característico de acuerdo con el literal c) del artículo 4 y el artículo 27 del Dto. 117 /94. |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene la tarjeta del Archivo Temático [formato P-104] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene la tarjeta del Archivo de Propietarios [formato P-105] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94). |
| SI ☒ NO ☐ | CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS |

OBSERVACIONES Y OTROS: SI ☐ NO ☒ ver hoja(s) anexa(s)

Santa Fe de Bogotá, D.C., 07 de junio de 2000

202012

Copia