Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. 04-122507

54. TITULO PIRAZOLPIRIDINAS SUSTITUIDAS CON CARBAMATO

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE BAYER HEALTHCARE AG.

DOMICILIO Leverkusen, República Federal de Alemania.

74. APODERADO EMILIO FERRERO

C.C. 438.019 de Usaquén.

22. BOGOTA, D.C.,

(FORMA P-10)

55

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 04122537 02022003 Folios: 114 ión
Fecha (AMD): 2004-12-06 16:34:24
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DÉ PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

1 SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención. ☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☐ Capítulo I. ☒ Capítulo II.

2 SOLICITANTE (71)	Nombre: **BAYER HEALTHCARE AG** sociedad constituida y existente bajo las leyes de la República Federal de Alemania Dirección: D-51368 Leverkusen, República Federal de Alemania Domicilio: Leverkusen, República Federal de Alemania	**IDENTIFICACION** C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual_____ Número: _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: EMILIO FERRERO Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 Fax:: 217 92 11 E-mail: clientes@camyp.com. Domicilio: Bogotá, Colombia.	**IDENTIFICACION** C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual_____ Número: 438.019 T.P. 31.929

4 INVENTOR (ES) (72)

1. **Cristina ALONSO-ALIJA**
August-Macke-Weg 3,
42781 Haan,
República Federal de Alemania

2. **Erwin BISCHOFF**
Pahlkestr. 73,
42115 Wuppertal,
República Federal de Alemania

3. **Klaus MÜNTER**
Memeler Str. 54,
42489 Wülfrath,
República Federal de Alemania

4. **Johannes-Peter STASCH**
Alfred-Nobel-Str. 109,
42651 Solingen,
República Federal de Alemania

5. **Elke STAHL**
Reuterstr. 124,
51467 Bergisch Gladbach,
República Federal de Alemania

6. **Stefan WEIGAND**
Rückertweg 35,
42115 Wuppertal,
República Federal de Alemania

7. **Achim FEURER**
Erlbrunnenweg 5,
69259 Wilhelmsfeld,
República Federal de Alemania

5 **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. PCT/EP03/04304 Fecha: 25 de abril de 2003

Publicación Interancional No. WO 03/095451 A1 Fecha: 20 de noviembre de 2003

6 **Título (54)**

PIRAZOLPIRIDINAS SUSTITUIDAS CON CARBAMATO

7 **Clasificación Internacional (51)** C07D 471/04, A61K 31/506, A61P 9/02

8

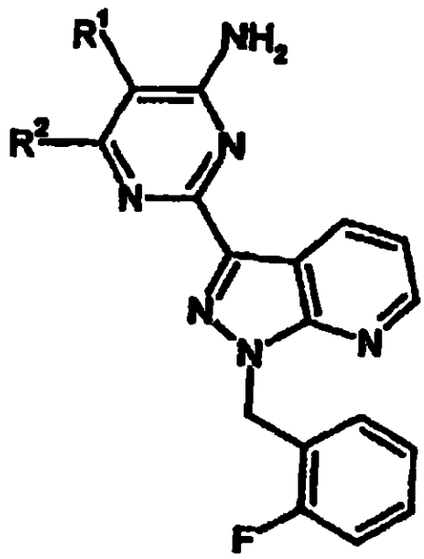
Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
SI ☒ NO ☐	DE	08 de mayo de 2002	102 20 570.1

9 **Comprobante de pago No.:** 04 – 87. 152 **Fecha:** 08 de noviembre de 2004

10 **Anexos:**

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por $ 422.000.oo.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☒ **Declaraciones.** De acuerdo con las Reglas 4.19 ítem ii y 51bis.1, párrafo a ítem II, del PCT, sobre la autorización de la compañía solicitante para solicitar y recibir una patente, como empleador de los inventores de la misma.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☒ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☒ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ **Otros:** Traducción de las declaraciones contenidas en la solicitud PCT, con relación a la autorización del solicitante a solicitar y obtener una patente como empleador de los inventores.
  Forma PCT/IB/306 que notifica el cambio de solicitante de la compañía Bayer Aktiengesellschaft a Bayer HealthCare AG.

11 FIGURA CARACTERISTICA:



(I)

12 Solicito la concesión de la patente, NOMBRE: EMILIO FERRERO

FIRMA :

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

DLM

CO

Nil-Apostille

CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTA, 8 - COLOMBIA

179

Representación y Poder con autenticación notarial y Apostille para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, lemas comerciales, licencias.

Representation and Power-of- Attorney with notarial authentication and Apostille for patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, domain names, slogans, licenses.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER- OF- ATTORNEY

14033
11348

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

domiciliado (s) en/of
51368 Leverkusen, Germany

por el presente nombramos a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4ª N° 72 35, Bogotá, Colombia, en obedecimiento 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

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and GERMAN CAVELIER, tpa. 832, 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 of its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
QUE HE TENIDO A LA VISTA
02-01-2004
EL BOTERO MEDINA
NOTARIO

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above named attorneys at law so that they may obtain the

CAVELIER ABOGADOS
WPPODE01-179 (MINUTA 12.1.1.2.5)

Le A 35 361-CO

...ncia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos ...os para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o ...s, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden ...istrativo, contencioso administrativo y judicial, así como los ...nales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes ...untos: 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, nombres de dominio, 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.

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, domain names, 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.

Dado y firmado hoy/Given and signed this 11 .February 2004

en/in Leverkusen

por/by

Firma Signature

pp. Dr. Wolfgang Ehrenstein

NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA CORRESPONDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

02 DIC 2004

JUAN ...

CAVELIER ABOGADOS
WPPODED1-179 (MINUTA 12.1.1.2.5)

6

RTIFICACION NOTARIAL (SOCIEDAD)

scrito Notario Certifica: Que la firma que antecede de _____

auténtica; que el signatario desempeña actualmente el cargo de _____
de la compañía _____
_____,
sociedad que actualmente existe y está organizada de acuerdo a las leyes de _____
_____,
que la dirección de dicha compañía es _____
_____
_____,
y que el signatario tiene facultad para otorgar este documento.

Todos los hechos anteriores le constan por haber examinado los documentos respectivos y de todo ello da fe.
Dado y firmado en _____

_____

NOTARIAL CERTIFICATION (COMPANY)

The undersigned Notary certifies: That the preceding signature of
_____
is authentic, that the signatory currently acts in the position of ___
_____
of the company _____
_____,
a company currently existing and organized under the laws of ___
_____
_____,
that the address is _____
_____
_____,
and that the signatory has the power to grant this document.

The Notary Public is aware and attests to the above facts upon examination of the corresponding documents.
Given and signed in _____

On _____

_____
El Notario Público - The Notary Public
(Firma-sello) (Signature-seal)

APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: .....
This public document
2. has been signed by .....
3. acting in the capacity of .....
4. bears the seal/stamp of .....

Certified

5. at ..... 6. the .....
7. by .....
8. No. .....
9. Seal/stamp 10. Signature

.....
.....

CONO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA-COPIA ES CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
02 DIC 2004
JUAN CARLOS LOZANO MEDINA
NOTARIO

CAVELIER ABOGADOS
WPPODE01-179 (MINUTA 12.1.1.2.5)

7

N . Secti n 259 of th d cument register for 2004

I herewith verify the signature(s) of

Dr. Wolfgang Ehrenstein

of the following business address:

Bayer HealthCare AG
Law and Patents
Patents and Licensing
Building Q 18
51368 Leverkusen, Germany

who is/are (jointly) authorised representative(s)
of Bayer HealthCare AG and is/are known personally to me

which was/were subscribed today in my presence of the previous page beneath the typewritten company name, and confirm that, having today inspected the commercial register of the legal court in Köln , is recorded in Section B as (jointly) authorised representative(s).

I verify that Dr. Wolfgang Ehrenstein involved in this Certification is active and exists as legal entity.

Notary Public

DIRK HEIDERHOFF
NOTAR IN LEVERKUSEN

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE COGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA CONCUERDA CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
02 DIC 2004

8

URNr. 259/2004

Ich beglaubige die vor mir vollzogene Unterschrift von

Herrn Dr. Wolfgang Ehrenstein, geschäftsansässig in D 51368 Leverkusen, Bayerwerk, Germany,

- persönlich bekannt -.

Ich bescheinige aufgrund Einsicht in das Handelsregister des Amtsgerichts Köln - HRB 49894 -, daß der Genannte berechtigt ist, die Bayer HealthCare Aktiengesellschaft in Leverkusen als Prokurist einzeln zu vertreten.

Leverkusen, den 11. Februar 2004

Notar

CONSULADO GENERAL DEL CIRCULO DE BOGOTA, PARA REGISTRAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

02 DIC 2004

JUAN MANUEL BUTERO MEDINA
NOTARIO

Der Präsident des Landgerichts Köln

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Bundesrepublik Deutschland

   Diese öffentliche Urkunde

2. ist unterschrieben von Dirk Helderhoff
3. In seiner Eigenschaft als Notar
4. Sie ist versehen mit dem Siegel des Notars Dirk Helderhoff in Leverkusen

   Bestätigt

5. in Köln
6. am 04.03.2004
7. durch den Vizepräsidenten des Landgerichts Köln
8. unter Nr. 657/04
9. Stempel
10. Unterschrift

Caliebe

Der Präsident des Landgerichts Köln

CONO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

02 DIC 2004

[illegible] MEDINA

Kostenberechnung

§§ 141, 154 KostO.

Wert: [illegible]

G[illegible]	EUR	19,-
G[illegible]	EUR	19,-
Geb 5 150	Zul	13,-
Umsatz[illegible]	[illegible]	5,28
	Zus. EUR	38,28

gez.: Helderhoff, Notar

9

URNr. 300/2004

Ich beglaubige die vor mir vollzogene Unterschrift von

Herrn Dr. Frank Burkert, geschäftsansässig in D
51368 Leverkusen, Bayerwerk, Germany,

- ausgewiesen durch den Reisepass -.

Ich bescheinige aufgrund Einsicht vom heutigen Tage in das Handelsregister des Amtsgerichts Köln - HRB 49894 -, daß der Genannte berechtigt ist, die Bayer HealthCare Aktiengesellschaft in Leverkusen als Prokurist einzeln zu vertreten.

Leverkusen, den 18. Februar 2004

Notarvertreter
(Klaus Striewski)

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

02 DIC 2004

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Bundesrepublik Deutschland

Diese öffentliche Urkunde

2. ist unterschrieben von Notarassessor Klaus Striewski
3. in seiner Eigenschaft als amtlich bestellter Vertreter des Notars
4. Sie ist versehen mit dem Siegel des Notars Dirk Heiderhoff in Leverkusen

Bestätigt

5. In Köln
6. am 04.03.2004
7. durch den Vizepräsidenten des Landgerichts Köln
8. unter Nr. 658/04
9. Stempel
10. Unterschrift

Callebe

02 DIC 2004

N . Sectl n 300 of the d cum nt register for 2004

I herewith verify the signature(s) of

Dr. Frank Burkert

of the following business address:

Bayer HealthCare AG
Law and Patents
Patents and Licensing
Building Q 18
51368 Leverkusen, Germany

who is/are (jointly) authorised representative(s)
of Bayer HealthCare AG and is/are known personally to me

which was/were subscribed today in my presence of the previous page beneath the typewritten company name, and confirm that, having today inspected the commercial register of the legal court in Köln , is recorded in Section B as (jointly) authorised representative(s).

I verify that Dr. Frank Burkert involved in this Certification is active and exists as legal entity.

Deputy **Notary Public**

02 DIC 2004

TRADUCCIÓN OFICIAL 077/2004 DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLÉS Y EN ESPAÑOL, REALIZADA POR EDUARDO CALADO NOGUERA, TRADUCTOR OFICIAL APROBADO POR RESOLUCIÓN 541 DEL 27 DE FEBRERO DE 1976 POR EL MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEBIDAMENTE REGISTRADO ANTE EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES DE LA REPÚBLICA DE COLOMBIA Y MEDIANTE EL CUAL **BAYER HEALTHCARE AG**, EMPRESA DOMICILIADA EN **51368 LEVERKUSEN, ALEMANIA**, OTORGA PODER A EMILIO FERRERO, TPA 31929, GONZALO PERDOMO, TPA 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ TPA 23555 Y A GERMÁN CAVELIER, TPA 832. DADO Y FIRMADO HOY 11 DE FEBRERO DE 2004 EN LEVERKUSEN. FIRMADO: DR. WOLFGANG EHRENSTEIN

SECCIÓN 259 DEL REGISTRO DE DOCUMENTOS PARA 2004

Por la presente certifico que las firmas del Dr. Wolfgang Ehrenstein con la siguiente dirección:

BAYER HEALTHCARE AG

LAW AND PATENTS

PATENTS AND LICENSING

BUILDING Q 18

51368 LEVERKUSEN, ALEMANIA

quien es conjuntamente el representante autorizado de Bayer HealthCare Agy es una persona conocida mía, firma que fue escrita hoy en mi presencia bajo el nombre mecanografiado de la compañía y confirmo haber inspeccionado el registro comercial del juzgado de Köln, y está registrado en la Sección B como representante autorizado conjunto.

02 DIC 2004

Verifico que el Dr. Wolfgan Ehrenstein quien participa en esta certificación se encuentra activo y existe como persona jurídica.

Firmado: (ilegible)

SECCIÓN 300 DEL REGISTRO DE DOCUMENTOS PARA 2004

Por la presente certifico que las firmas del Dr. Frank Burket con la siguiente dirección:

BAYER HEALTHCARE AG

LAW AND PATENTS

PATENTS AND LICENSING

BUILDING Q 18

51368 LEVERKUSEN, ALEMANIA

quien es conjuntamente el representante autorizado de Bayer HealthCare Agy es una persona conocida mía,

firma que fue escrita hoy en mi presencia bajo el nombre mecanografiado de la compañía y confirmo haber inspeccionado el registro comercial del juzgado de Köln, y está registrado en la Sección B como representante autorizado conjunto.

Verifico que el Dr. Frank Burkert quien participa en esta certificación se encuentra activo y existe como persona jurídica.

Firmado: (ilegible)

A continuación aparecen dos apostillas numeradas respectivamente como 658/04 y 657/04 y fechadas el 04.03.2004.

COLO- 14033-841-001-6

ECN//ID-005458/WPCL002G

B gotá, 19 de marzo de 2004.

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

02 DIC 2004

JUAN [illegible] MEDINA
NOTARIO

Eduardo Calado N.

Eduardo [illegible]
TRADU[illegible]
INGLES - ESPAÑ[illegible]
Res. 54[illegible] de 19[illegible]

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE
BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
Eduardo Calado
Daguers
COINCIDE(N) CON LA FIRMA REGISTRADA POR
EL (ELLOS) EN ESTA NOTARIA
SANTAFE DE BOGOTA, 24 MAR 2004

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES
215544
Eduardo Calado
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESCRIPTO
LAS FUNCIONES ADICIONALES

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
02 DIC 2004
JUAN MAR... ...ERO MEDINA
NOTARIO

TRADUCCION OFICIAL No. 10091
de un documento escrito en Alemán, efectuada por Luz Arriaga de Herber, resolución del Ministerio de Justicia 599 del 6 de marzo 1978.-

---

Traducción de los sellos y autenticaciones que aparecen en el documento de representación y poder, escrito en español e inglés, por medio del cual la firma Bayer HealthCare AG, domiciliada en 51368 Leverkusen, Alemania, otorga poder a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia. Dado y firmado el 11 de febrero 2004 en Leverkusen, Alemania, por los señores Dr. Wolfgang Ehrenstein y Dr. Frank Burkert. Hay dos firmas ilegibles de los mencionados señores.

Certificación en inglés de la firma del Dr. Ehrenstein por el notario de Leverkusen, Dirk Heiderhoff.
Fdo.: firma ilegible - Sello redondo en tinta:
Dirk Heiderhoff, notario de Leverkusen

Protocolo notarial 259/2004
Certifico la autenticidad de la firma antecedentes puestas ante mí por el señor

1. Dr. Wolfgang Ehrenstein, con domicilio comercial en D-51368, Bayerwerk, Alemania,

- a quien conozco en persona -.

Certifico, por haber tenido la vista el registro de comercio del Juzgado Municipal de Colonia - HRB 49894 - que el mencionado señor está facultado, en su calidad de apoderado, para representar individualmente a la firma Bayer HealthCare Aktiengesellschaft, domiciliada en Leverkusen.

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
Resolución No.599 Minjusticia

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
02 DIC 2004
JUAN MANUEL SOTERO MEDINA
NOTARIO

Leverkusen, 11 de febrero 2004

Fdo.: firma ilegible, Notario

(Hilo y oblea notarial)

Costas

Art. 141, 154 KostO

Valor EUROS 3.000,-

Derechos Art. 32,45	EUROS 10,-
Derechos Art. 58	EUROS 10,-
Derechos Art. 150	EUROS 13,-
IVA	EUROS 5,28
Total	EUROS 38,28

Fdo.: Heiderhoff, notario

APOSTILLA

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: República Federal de Alemania

Este documento público

2. Ha sido firmado por Dirk Heiderhoff
3. Actuando en calidad de notario
4. Lleva el sello del notario Dirk Heiderhoff, notario en Leverkusen

Certificado

5. en Colonia
6. El 04.03.2004
7 por el Vicepresidente del Tribunal Regional de Colonia
8. bajo el No 657/04
9. Sello
El Presidente del
Tribunal Regional de Colonia
10. Firma
Fdo.: firma ilegible
Callebe

LUIZ ARRIAGA DE HERDER
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
Resolución No 550 Minjusticia

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
02 DIC 2004
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

MINISTERIO DE
RELACIONES [illegible]

215505

Luz Amaga

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DE SEMILLA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
[illegible] EL TEXTO

[illegible] 1:02

[illegible] NES

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA

02 DIC 2004

JUAN [illegible] LECTURO MEDINA
NOTARIO

Protocolo notarial 300/2004

Certifico la autenticidad de la firma antecedentes puestas ante mí por el señor

2. Dr. Frank Burkert, con domicilio comercial en D-51368, Bayerwerk, Alemania,

- quien se identificó con su pasaporte -.

Certifico, por haber tenido la vista el Registro de Comercio del Juzgado Municipal de Colonia - HRB 49894 - que el mencionado señor está facultado, en su calidad de apoderado, para representar individualmente a la firma Bayer HealthCare Aktiengesellschaft, domiciliada en Leverkusen.

Leverkusen, 18 de febrero 2004

Fdo.: firma ilegible,
Notario suplente
(Klaus Striewski)

(Hilo y oblea notarial)

Costas
Art. 141, 154 KostO
Valor EUROS 3.000,-

Derechos Art. 32,45	EUROS 10,-
Derechos Art. 58	EUROS 10,-
Derechos Art. 150	EUROS 13,-
IVA	EUROS 5,28
Total	EUROS 38,28

Fdo.: firma ilegible
Striewski, notario suplente

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
02 DIC 2004
JUAN MANUEL ACTERO MEDINA
NOTARIO

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
Resolución No.599 Minjusticia

16

APOSTILLA

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: República Federal de Alemania

   Este documento público

2. Ha sido firmado por el notario suplente Klaus Striewski
3. Actuando en calidad de notario suplente oficial del notario
4. Lleva el sello del notario Dirk Heiderhoff, notario en Leverkusen

Certificado

5. en Colonia 6. El 04.03.2004

7 por el Vicepresidente del Tribunal Regional de Colonia

8. bajo el No 658/04

9. Sello 10. Firma

El Presidente del Fdo.: firma ilegible

Tribunal Regional de Colonia Caliebe

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

Bogotá, 17 de marzo 2003.

LUZ ARRIAGA DE HEINBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
Resolución No.599 Ministerio

C. 3446

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

02 DIC 2004

JUAN MANUEL GONZALEZ MEDINA

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE
BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FIRMA
COINCIDE CON LA FIRMA REGISTRADA POR
EL FUNCIONARIO EN ESTA NOTARIA
SANTAFE DE BOGOTA, 24 MAR 2004

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
02 DIC 2004
C. MEDINA

PCT/EP03/04304

PATENT COOPERATION TREATY

10 Ausl.-Gr.

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and Administrative Instructions, Section 422)

To:

BAYER HEALTHCARE AG
Law and Patents
Law and Licensing
51368 Leverkusen
Germany

Bayer AG
Bayer Business Services
Law and Patents
09. Dez. 2003
EINGANG

Date of mailing (day/month/year) 01 December 2003 (01.12.03)	
Applicant's or agent's file reference LEA36099-WO	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/EP03/04304	International filing date (day/month/year) 25 April 2003 (25.04.03)

1. The following indications appeared on record concerning:

[X] the applicant [ ] the inventor [ ] the agent [X] the common representative

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
BAYER AKTIENGESELLSCHAFT 51368 Leverkusen Germany	DE	DE
	Telephone No. 49(0)214 307 1166	
	Facsimile No. 49(0)214 305 3482	
	Teleprinter No.	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

[X] the person [ ] the name [ ] the address [ ] the nationality [ ] the residence

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
BAYER HEALTHCARE AG 51368 Leverkusen Germany	DE	DE
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

3. Further observations, if necessary:
ASSIGNMENT.

4. A copy of this notification has been sent to:

[X] the receiving Office
[ ] the International Searching Authority
[ ] the International Preliminary Examining Authority
[X] the designated Offices concerned
[ ] the elected Offices concerned
[ ] other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. (41-22) 338.89.75	Authorized officer Rosana REYES (Fax : 338 89 75) Telephone No. (41-22) 338 8471

0610 14033 BAI 007 5

18

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATI NALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
20. November 2003 (20.11.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/095451 A1

not. JS

(51) Internationale Patentklassifikation[7]: C07D 471/04, A61K 31/506, A61P 9/02

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP03/04304

(22) Internationales Anmeldedatum: 25. April 2003 (25.04.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
102 20 570.1 8. Mai 2002 (08.05.2002) DE

(71) Anmelder *(für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US)*: BAYER AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; 51368 Leverkusen (DE).

(72) Erfinder; und
(75) Erfinder/Anmelder *(nur für US)*: ALONSO-ALIJA, Cristina [ES/DE]; August-Macke-Weg 3, 42781 Haan (DE). BISCHOFF, Erwin [DE/DE]; Pahlkestr. 73, 42115 Wuppertal (DE). MÜNTER, Klaus [DE/DE]; Memeler Str. 54, 42489 Wülfrath (DE). STASCH, Johannes-Peter [DE/DE]; Alfred-Nobel-Str. 109, 42651 Solingen (DE). STAHL, Elke [DE/DE]; Reuterstr. 124, 51467 Bergisch Gladbach (DE). WEIGAND, Stefan [DE/DE]; Rückertweg 35, 42115 Wuppertal (DE). FEURER, Achim [DE/DE]; Erlbrunnenweg 5, 69259 Wilhelmsfeld (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER AKTIENGESELLSCHAFT; 51368 Leverkusen (DE).

(81) Bestimmungsstaaten *(national)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten *(regional)*: ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Erklärung gemäß Regel 4.17:

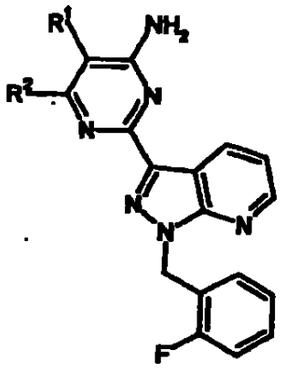
— *hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii) für die folgenden Bestimmungsstaaten AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU,*

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

LeA 36 099

(54) Title: CARBAMATE-SUBSTITUTED PYRAZOLOPYRIDINES

(54) Bezeichnung: CARBAMAT-SUBSTITUIERTE PYRAZOLOPYRIDINE



(I)

(57) Abstract: The invention relates to compounds of formula (I), wherein R^1 represents $-NR^3C(=O)OR^4$, R^2 represents hydrogen or NH_2, R^3 represents hydrogen or (C_1-C_4) alkyl and R^4 represents (C_1-C_4) alkyl, which stimulate soluble guanylate cyclase and to their production and use as medicaments, in particular as medicaments for treating cardiovascular disease and/or sexual dysfunction.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der Formel (I) (I) worin R^1 für $-NR^3C(=O)OR^4$ steht, R^2 für Wasserstoff oder NH_2 steht, R^3 für Wasserstoff oder (C_1-C_4)- Alkyl steht, R^4 für (C_1-C_4)- Alkyl steht, die die lösliche Guanylatcyclase stimulieren, ihre Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel, insbesondere als Arzneimittel zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen und/oder sexueller Dysfunktion.

WO 03/095451 A1

IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

Veröffentlicht:

— *mit internationalem Recherchenbericht*

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

Carbamat-substituierte Pyrazolopyridine

Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen, die die lösliche Guanylatcyclase stimulieren, ihre Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel, insbesondere als Arzneimittel zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen und/oder sexueller Dysfunktion.

Eines der wichtigsten zellulären Übertragungssysteme in Säugerzellen ist das cyclische Guanosinmonophosphat (cGMP). Zusammen mit Stickstoffmonoxid (NO), das aus dem Endothel freigesetzt wird und hormonelle und mechanische Signale überträgt, bildet es das NO/cGMP-System. Die Guanylatcyclasen katalysieren die Biosynthese von cGMP aus Guanosintriposphat (GTP). Die bisher bekannten Vertreter dieser Familie lassen sich sowohl nach strukturellen Merkmalen als auch nach der Art der Liganden in zwei Gruppen aufteilen: Die partikulären, durch natriuretische Peptide stimulierbaren Guanylatcyclasen und die löslichen, durch NO stimulierbaren Guanylatcyclasen. Die löslichen Guanylatcyclasen bestehen aus zwei Untereinheiten und enthalten höchstwahrscheinlich ein Häm pro Heterodimer, das ein Teil des regulatorischen Zentrums ist. Dieses hat eine zentrale Bedeutung für den Aktivierungsmechanismus. NO kann an das Eisenatom des Häms binden und so die Aktivität des Enzyms deutlich erhöhen. Hämfreie Präparationen lassen sich hingegen nicht durch NO stimulieren. Auch CO ist in der Lage, am Eisen-Zentralatom des Häms anzugreifen, wobei die Stimulierung durch CO deutlich geringer ist als die durch NO.

Durch die Bildung von cGMP und der daraus resultierenden Regulation von Phosphodiesterasen, Ionenkanälen und Proteinkinasen spielt die Guanylatcyclase eine entscheidende Rolle bei unterschiedlichen physiologischen Prozessen, insbesondere bei der Relaxation und Proliferation glatter Muskelzellen, der Plättchenaggregation und -adhäsion und der neuronalen Signalübertragung sowie bei Erkrankungen, welche auf einer Störung der vorstehend genannten Vorgänge beruhen. Unter pathophysiologischen Bedingungen kann das NO/cGMP-System supprimiert sein, was zum Beispiel

zu Bluthochdruck, einer Plättchenaktivierung, einer vermehrten Zellproliferation, endothelialer Dysfunktion, Atherosklerose, Angina pectoris, Herzinsuffizienz, Thrombosen, Schlaganfall, sexueller Dysfunktion und Myokardinfarkt führen kann.

Eine auf die Beeinflussung des cGMP-Signalweges in Organismen abzielende NO-unabhängige Behandlungsmöglichkeit für derartige Erkrankungen ist aufgrund der zu erwartenden hohen Effizienz und geringen Nebenwirkungen ein vielversprechender Ansatz.

Zur therapeutischen Stimulation der löslichen Guanylatcyclase wurden bisher ausschließlich Verbindungen wie organische Nitrate verwendet, deren Wirkung auf NO beruht. Dieses wird durch Biokonversion gebildet und aktiviert die lösliche Guanylatcyclase durch Angriffe am Eisenzentralatom des Häms. Neben den Nebenwirkungen gehört die Toleranzentwicklung zu den entscheidenden Nachteilen dieser Behandlungsweise.

In den letzten Jahren wurden einige Substanzen beschrieben, die die lösliche Guanylatcyclase direkt, d.h. ohne vorherige Freisetzung von NO stimulieren, wie beispielsweise 3-(5'-Hydroxymethyl-2'-furyl)-1-benzylindazol (YC-1, Wu et al., Blood 84 (1994), 4226; Mülsch et al., Brit. J. Pharmacol. 120 (1997), 681), Fettsäuren (Goldberg et al, J. Biol. Chem. 252 (1977), 1279), Diphenyliodonium-hexafluorophosphat (Pettibone et al., Eur. J. Pharmacol. 116 (1985), 307), Isoliquiritigenin (Yu et al., Brit. J. Pharmacol. 114 (1995), 1587) sowie verschiedene substituierte Pyrazolderivate (WO 98/16223).

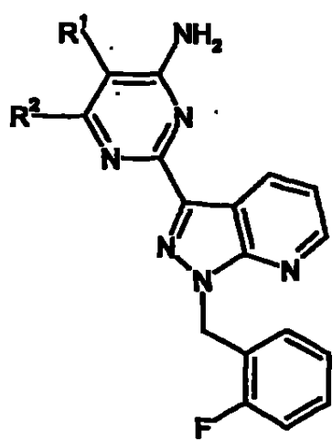
Weiterhin sind in WO 98/16507, WO 98/23619, WO 00/06567, WO 00/06568, WO 00/06569, WO 00/21954 WO 02/42299, WO 02/42300, WO 02/42301, WO 02/42302, WO 02/092596 und WO 03/004503 Pyrazolopyridinderivate als Stimulatoren der löslichen Guanylatcyclase beschrieben. Unter anderem sind dort auch Pyrazolopyridine beschrieben, die einen Pyrimidinrest in 3-Position aufweisen. Derartige Verbindungen weisen eine sehr hohe in vitro Aktivität bezüglich der Stimulation der löslichen

Guanylatcyclase auf. Allerdings zeigte es sich, dass diese Verbindungen hinsichtlich ihrer in vivo-Eigenschaften wie beispielsweise ihrem Verhalten in der Leber, ihrem pharmakokinetischen Verhalten, ihrer Dosis-Wirkungsbeziehung oder ihrem Metabolisierungsweg Nachteile aufweisen.

Es war daher die Aufgabe der vorliegenden Erfindung, weitere Pyrazolopyridinderivate bereitzustellen, welche als Stimulatoren der löslichen Guanylatcyclase wirken, aber nicht die vorstehend aufgeführten Nachteile der Verbindungen aus dem Stand der Technik aufweisen.

Diese Aufgabe wird durch die erfindungsgemäßen Verbindungen gemäß Anspruch 1 gelöst. Diese neue Klasse von Pyrazolopyridinderivaten zeichnet sich durch einen Pyrimidinrest in 3-Position aus, der ein bestimmtes Substitutionsmuster aufweist, nämlich einen Carbamatrest in 5-Position des Pyrimidinrings sowie eine Aminogruppe in 4-Position des Pyrimidinrings.

Im einzelnen betrifft die vorliegende Erfindung Verbindungen der Formel (I)



(I),

worin

R^1 für $-NR^3C(=O)OR^4$ steht,

R^2 für Wasserstoff oder NH_2 steht,

R^3 für Wasserstoff oder (C_1-C_4)-Alkyl steht,

R^4 für (C_1-C_6)-Alkyl steht,

sowie Salze, Isomere und Hydrate davon.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), bei denen

R^1 für $-NR^3C(=O)OR^4$ steht,

R^2 für Wasserstoff oder NH_2 steht,

R^3 für (C_1-C_4)-Alkyl steht,

R^4 für (C_1-C_4)-Alkyl steht,

sowie Salze, Isomere und Hydrate davon.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), bei denen

R^1 für $-NR^3C(=O)OR^4$ steht,

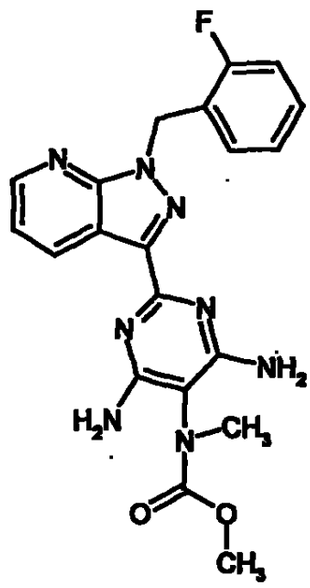
R^2 für NH_2 steht,

R^3 für Methyl oder Ethyl steht,

R^4 für Methyl, Ethyl oder Isopropyl steht,

sowie Salze, Isomere und Hydrate davon.

Insbesondere bevorzugt ist die Verbindung Methyl-4,6-diamino-2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-pyrimidinyl(methyl)carbamat aus Beispiel 8:



Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) können auch in Form ihrer Salze vorliegen. 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 können Salze der erfindungsgemäßen Stoffe mit Mineralsäuren, Carbonsäuren oder Sulfonsäuren sein. Besonders bevorzugt sind z.B. Salze mit Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure oder Benzoesäure.

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

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in tautomeren Formen vorliegen. Dies ist dem Fachmann bekannt, und derartige Formen sind ebenfalls vom Umfang der Erfindung umfasst.

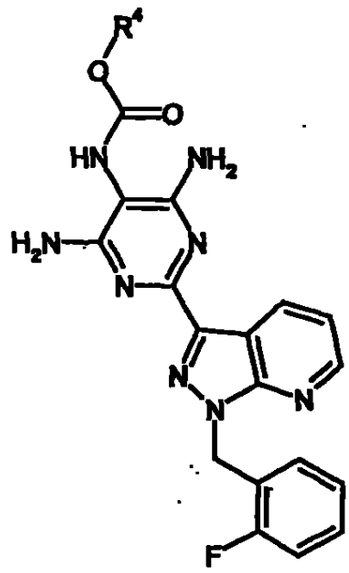
Weiterhin können die erfindungsgemäßen Verbindungen in Form ihrer möglichen Hydrate vorkommen.

Alkyl steht für einen linearen oder verzweigten Alkylrest mit in der Regel 1 bis 6, vorzugsweise 1 bis 4, besonders bevorzugt 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, beispielhaft und vorzugsweise für Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, tert.-Butyl, n-Pentyl und n-Hexyl.

Halogen steht im Rahmen der Erfindung für Fluor, Chlor, Brom und Iod.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist auch ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I). Diese können hergestellt werden

[A] durch Umsetzung von Verbindungen der Formel (Ia)



(Ia),

worin

R^4 wie vorstehend definiert ist,

mit Verbindungen der Formel (II)

$$R^3\text{-}X^1 \quad (II),$$

worin

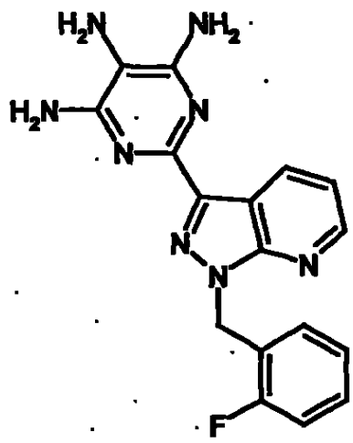
R^3 wie vorstehend definiert ist und

X^1 für eine Abgangsgruppe wie beispielsweise Halogen, bevorzugt Iod, oder Mesylat steht,

gegebenenfalls in einem organischen Lösungsmittel unter Kühlung zu Verbindungen der Formel (I),

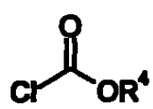
oder

[B] durch Umsetzung der Verbindung der Formel (III)



(III),

mit Verbindungen der Formel (IV)



(IV),

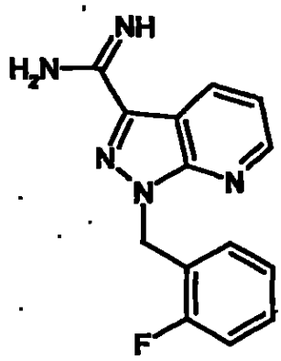
worin

R^4 wie vorstehend definiert ist,

gegebenenfalls in einem organischen Lösungsmittel zu Verbindungen der Formel (Ia),

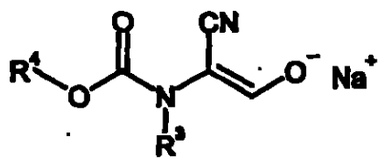
oder

[C] durch Umsetzung der Verbindung der Formel (V)



(V)

mit Verbindungen der Formel (VI)

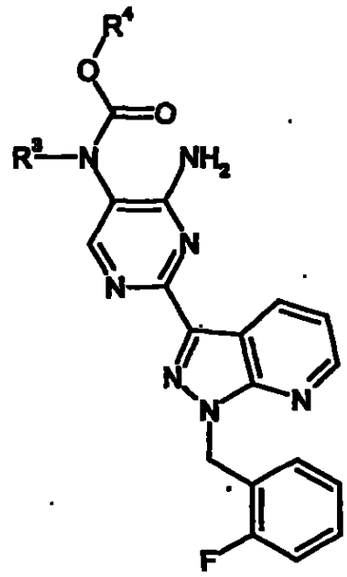


(VI),

worin

R^3 und R^4 wie vorstehend definiert sind,

gegebenenfalls in einem organischen Lösungsmittel unter Erhitzen zu Verbindungen der Formel (Ib)



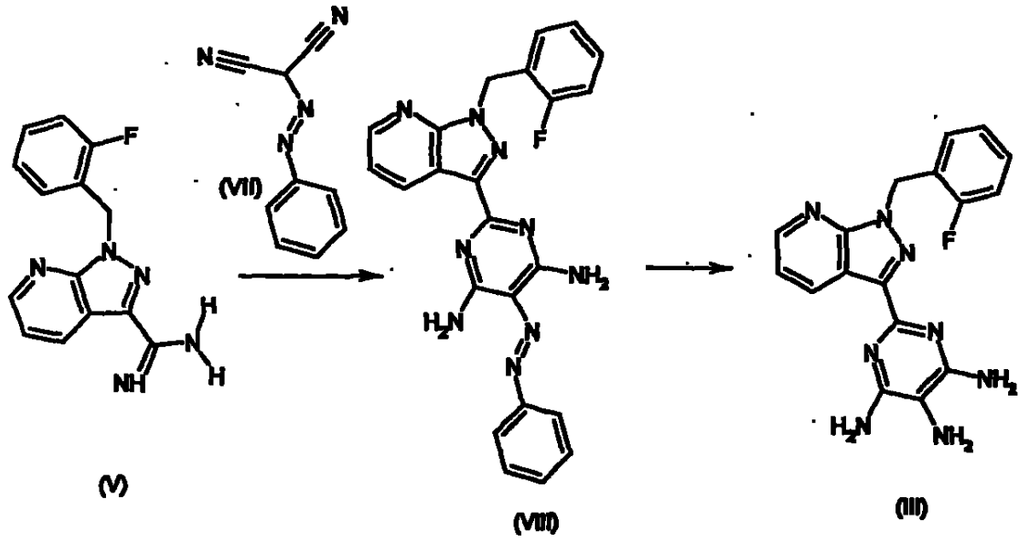
(Ib),

worin

R^3 und R^4 wie vorstehend definiert sind.

Die Verbindungen der Formel (II) und (IV) sind kommerziell erhältlich, literaturbekannt oder können auf dem Fachmann bekannte Weise dargestellt werden.

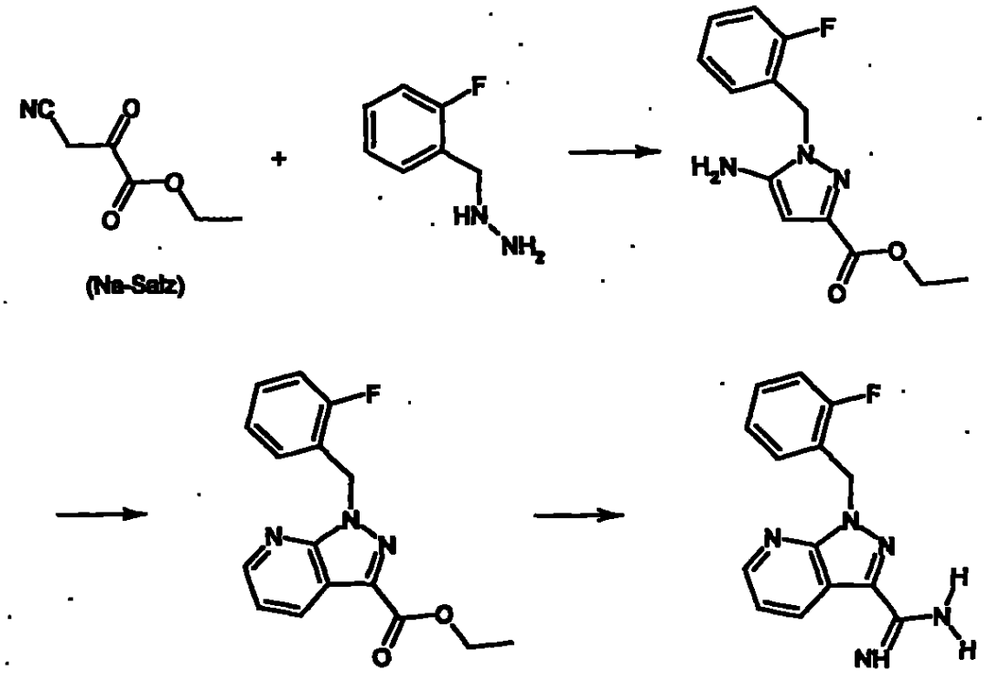
Die Verbindung der Formel (III) lässt sich gemäß folgendem Reaktionsschema herstellen:



Verbindung (III) ist in einer zweistufigen Synthese durch Umsetzung von Verbindung (V) mit Verbindung (VII) zu Verbindung (VIII) entsprechend dem Verfahrensschritt [C] und anschließende Hydrierung der Verbindung (VIII) mit wässrigem Raney-Nickel erhältlich. Die Hydrierung kann in einem organischen Lösungsmittel, beispielsweise Dimethylformamid, vorzugsweise bei erhöhtem Druck, beispielsweise bei 50 bis 70 bar, vorzugsweise bei 65 bar, und Rühren der Reaktionslösung für mehrere Stunden, beispielsweise für 22 Stunden, bei erhöhter Temperatur, beispielsweise bei 40 bis 80°C, vorzugsweise bei 60°C bis 65°C, durchgeführt werden.

Die Verbindung (VII) kann analog L. F. Cavalieri, J. F. Tanker, A. Bendich, J. Am. Chem. Soc., 1949, 71, 533 dargestellt werden.

Die Verbindung (V) lässt sich gemäß folgendem Reaktionsschema herstellen:



Verbindung (V) 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 in einer Schutzgasatmosphäre in einem inerten Lösungsmittel wie Dioxan erhält man 5-Amino-1-(2-fluorbenzyl)-pyrazol-3-carbonsäureethylester, das durch Umsetzung mit Dimethylaminoacrolein im sauren Medium unter Schutzgasatmosphäre und Erhitzen zum entsprechenden Pyridinderivat cyclisiert werden kann. 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 (V) überführt.

Die Verbindungen der Formel (VI) können nach dem Fachmann bekannten Methoden aus den entsprechenden Carbamaten durch Reaktion mit Ameisensäureethylester synthetisiert werden. Die Carbamate können analog Q. Li. Chu, T. W. Daniel, A.

Claiborne, C. S. Cooper, C. M. Lee, J. Med. Chem. 39 (1996) 3070-3088 hergestellt werden.

Die Umsetzung der Verbindungen der Formeln (Ia) und (II) zu Verbindungen der Formel (I) kann durch Einsatz der Reaktanden in äquimolaren Mengen in einem organischen Lösungsmittel, beispielsweise Dimethylformamid oder Tetrahydrofuran, vorzugsweise in Gegenwart von 1 bis 2 Äquivalenten, vorzugsweise 1.1 bis 1.5 Äquivalenten einer Base, wie beispielsweise Natriumhydrid oder Natrium-*N,N*-bistrimethylsilylamid, vorzugsweise bei Normaldruck und Rühren der Reaktionslösung für wenige Stunden, beispielsweise für 1 Stunde, unter Kühlung, beispielsweise bei -10°C bis Raumtemperatur, vorzugsweise bei 0°C, durchgeführt werden.

Die Umsetzung der Verbindungen der Formeln (III) und (IV) zu den Verbindungen der Formel (Ia) kann durch Einsatz der Reaktanden in äquimolaren Mengen in einem organischen Lösungsmittel, beispielsweise einer organischen Base, vorzugsweise Pyridin, vorzugsweise bei Normaldruck und Rühren der Reaktionslösung für mehrere Stunden, beispielsweise für 12 Stunden, bei 0°C bis Raumtemperatur, vorzugsweise bei Raumtemperatur, durchgeführt werden.

Die Umsetzung von Verbindungen der Formeln (V) und (VI) zu Verbindungen der Formel (Ib) bzw. von Verbindungen der Formeln (V) und (VII) zu Verbindungen der Formel (VIII) kann durch Einsatz der Reaktanden in äquimolaren Mengen beziehungsweise unter Verwendung der Verbindung der Formel (VI) im leichten Überschuss in einem organischen Lösungsmittel wie beispielsweise in einem Kohlenwasserstoff wie Toluol oder Xylol oder in N,N-Dimethylformamid, vorzugsweise in Gegenwart von 2-3 Äquivalenten, vorzugsweise 2 Äquivalenten einer Base, wie beispielsweise Triethylamin oder Natriummethanolat, vorzugsweise bei Normaldruck und Rühren der Reaktionslösung für mehrere Stunden, beispielsweise für 9 Stunden, bei erhöhter Temperatur, beispielsweise bei 80-160°C, vorzugsweise bei 100-150°C, insbesondere bei 110°C, durchgeführt werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) zeigt ein nicht vorhersehbares, wertvolles pharmakologisches Wirkspektrum.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) bewirken eine Gefäßrelaxation und eine Hemmung der Thrombozytenaggregation und führen zu einer Blutdrucksenkung sowie zu einer Steigerung des koronaren Blutflusses. Diese Wirkungen sind über eine direkte Stimulation der löslichen Guanylatzyklase und einen intrazellulären cGMP-Anstieg vermittelt. Außerdem verstärken die erfindungsgemäßen Verbindungen 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 Phenylhydrazinderivaten.

Sie können 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, transistorischen und ischämischen Attacken, peripheren 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, erektiler Dysfunktion, weiblicher sexueller Dysfunktion, Osteoporose, Glaukom, pulmonaler Hypertonie, Gastroparese und Inkontinenz eingesetzt werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) sind auch zur Bekämpfung von Krankheiten im Zentralnervensystem geeignet, die durch Störungen des NO/cGMP-Systems gekennzeichnet sind. Insbesondere sind sie geeignet zur Verbesserung der Wahrnehmung, Konzentrationsleistung, Lernleistung oder Gedächtnisleistung nach kognitiven Störungen, wie sie insbesondere bei Situationen/Krankheiten/Syndromen auftreten wie „Mild cognitive impairment", Altersassoziierte Lern- und Gedächtnis-

störungen, altersassoziierten Gedächtnisverlusten, vaskulärer Demenz, Schädel-Hirn-Trauma, Schlaganfall, Demenz, die nach Schlaganfällen auftritt („post stroke dementia"), post-traumatischem Schädel-Hirn-Trauma, allgemeinen Konzentrationsstörungen, Konzentrationsstörungen bei Kindern mit Lern- und Gedächtnisproblemen, Alzheimerscher Krankheit, Demenz mit Lewy-Körperchen, Demenz mit Degeneration der Frontallappen einschliesslich des Pick's Syndroms, Parkinsonscher Krankheit, progressiver nuclear palsy, Demenz mit corticobasaler Degeneration, Amyolateralsklerose (ALS), Huntingtonscher Krankheit, Multipler Sklerose, Thalamischer Degeneration, Creutzfeld-Jacob-Demenz, HIV-Demenz, Schizophrenie mit Demenz oder Korsakoff-Psychose. Sie eignen sich auch zur Behandlung von Erkrankungen des Zentralnervensystems wie Angst-, Spannungs- und Depressionszuständen, zentralnervös bedingten Sexualdysfunktionen und Schlafstörungen, sowie zur Regulierung krankhafter Störungen der Nahrungs-, Genuss- und Suchtmittelaufnahme.

Weiterhin eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) auch zur Regulation der cerebralen Durchblutung und stellen somit wirkungsvolle Mittel zur Bekämpfung von Migräne dar.

Auch eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) zur Prophylaxe und Bekämpfung der Folgen cerebraler Infarktgeschehen (Apoplexia cerebri) wie Schlaganfall, cerebraler Ischämien und des Schädel-Hirn-Traumas. Ebenso können sie zur Bekämpfung von Schmerzzuständen eingesetzt werden.

Zudem besitzen die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) antiinflammatorische Wirkung und können daher als entzündungshemmende Mittel eingesetzt werden.

Darüber hinaus umfasst die vorliegende Erfindung auch die Kombination mindestens einer erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) mit einem oder mehreren organischen Nitraten oder NO-Donatoren.

Organische Nitrate und NO-Donatoren im Rahmen der Erfindung sind im allgemeinen Substanzen, die über die Freisetzung von NO bzw. NO-Species ihre therapeutische Wirkung entfalten. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Natriumnitroprussid, Nitroglycerin, Isosorbiddinitrat, Isosorbidmononitrat, Molsidomin und SIN-1.

Außerdem umfasst die vorliegende Erfindung auch die Kombination mit einer oder mehreren Verbindungen, die den Abbau von cyclischem Guanosinmonophosphat (cGMP) inhibieren. Dies sind vorzugsweise Inhibitoren der Phosphodiesterasen 1, 2 und 5; Nomenklatur nach Beavo und Reifsnyder (1990) TiPS 11 S. 150 bis 155. Besonders bevorzugt sind hierbei Inhibitoren der Phosphodiesterase 5 (PDE V-Hemmer), insbesondere eine der Verbindungen Sildenafil (Viagra™, EP-A 0 463 756, WO 94/28902), Vardenafil (WO 99/24433) oder Tadalafil (WO 95/19978). Durch diese Inhibitoren wird die Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen potenziert und der gewünschte pharmakologische Effekt gesteigert.

Biologische Untersuchungen

Gefäßrelaxierende Wirkung in vitro

Kaninchen werden durch Nackenschlag betäubt und entblutet. Die Aorta wird entnommen, von anhaftendem Gewebe befreit, in 1,5 mm breite Ringe geteilt und einzeln unter einer Vorspannung in 5 ml-Organbäder mit 37°C warmer, carbogen-begaster Krebs-Henseleit-Lösung folgender Zusammensetzung (mM) gebracht: NaCl: 119; KCl: 4,8; $CaCl_2$ x 2 H_2O: 1; $MgSO_4$ x 7 H_2O: 1,4; KH_2PO_4: 1,2; $NaHCO_3$: 25; Glucose: 10. Die Kontraktionskraft wird mit Statham UC2-Zellen erfasst, verstärkt und über A/D-Wandler (DAS-1802 HC, Keithley Instruments München) digitalisiert sowie parallel auf Linienschreiber registriert. Zur Erzeugung einer Kontraktion wird Phenylephrin dem Bad kumulativ in ansteigender Konzentration zugesetzt. Nach mehreren Kontrollzyklen wird die zu untersuchende Substanz in jedem weiteren Durchgang in jeweils steigender Dosierung untersucht und die Höhe der Kontraktion mit der Höhe der im letzten Vordurchgang erreichten Kontraktion verglichen. Daraus wird die Konzentration errechnet, die erforderlich ist, um die Höhe des Kontrollwertes um 50 % zu reduzieren (IC_{50}). Das Standardapplikationsvolumen beträgt 5 µl, der DMSO-Anteil in der Badlösung entspricht 0,1 %.

Der IC_{50}-Wert für die Verbindung aus Beispiel 1 beträgt 670 nM, der entsprechende Wert für die Verbindung aus Beispiel 8 beträgt 500 nM.

Kaninchen-Modell

Adulte, männliche Chinchilla-Kaninchen mit einem Gewicht von 3 - 5 kg werden nach Lieferung mehrere Tage in Einzelhaltung adaptiert. Sie haben freien Zugang zu Wasser und können zwei Stunden pro Tag Futter zu sich nehmen. Die Tiere werden in einem 10/14 Stunden Tag-Nacht Rhythmus gehalten (Licht an, ab 8.00 Uhr), die Raumtemperatur beträgt 22 - 24°C.

Pro Behandlungsgruppe werden drei bis sechs Tiere verwendet und direkt vor Versuchsbeginn gewogen. Für die i.v. Gabe werden die Substanzen in Transcutol (GATTEFOSSE GmbH) gelöst und im Verhältnis 3/7 mit einer 20%igen Cremophorlösung (Cremophor (BASF), Wasser) verdünnt. Es wird ein Volumen von 0,5 ml/kg in die Ohrvene injiziert. Wasserlösliche Substanzen werden in 0,9 % Kochsalzlösung injiziert.

Für die orale Gabe werden die Testsubstanzen in einer Mischung von Glycerin: Wasser: Polyethylenglycol 6:10:9.69 gelöst und in einem Volumen von 1 ml/kg mit der Schlundsonde appliziert.

Unter Ruhebedingungen ist der Kaninchenpenis in der Schamregion nicht sichtbar und von der Penishaut vollständig bedeckt. Die Erektion wird gewertet, indem man die Länge des hervortretenden Penis mit einer Schiebelehre misst. Die Messung wird 5, 10, 15, 30, 45, 60 und120 Minuten nach Substanzgabe durchgeführt, nach oraler Gabe zusätzlich auch noch nach 3, 4, 5 und 6 Stunden. Die Tiere werden dazu jedes Mal aus dem Käfig geholt, am Nackenfell und den Hinterläufen festgehalten, auf den Rücken gedreht und gemessen. Entsprechende Lösungsmittelkontrollen werden durchgeführt. (vergleiche Literatur: E. Bischoff, K. Schneider, Int. J. of Impotence Res. 2001, 13, 230-235; E. Bischoff, U. Niewoehner, H. Haning, M. Es Sayed, T. Schenke, K. H. Schlemmer, The Journal of Urology, 2001, 165, 1316-1318; E. Bischoff, Int. J. Impotence Res. 2001, 13, 146-148).

Die minimale effektive Dosis der Verbindung aus Beispiel 8 beträgt bei oraler Gabe 0.03 mg/kg (unter gleichzeitiger Gabe von 0.2 mg/kg i. V. Natriumnitroprussid SNP).

Bestimmung pharmakokinetischer Kenngrößen nach intravenöser und oraler Gabe

Die zu untersuchende Substanz wird Tieren (z.B. Maus, Ratte, Hund) intravenös als Lösung appliziert, die orale Applikation erfolgt als Lösung oder Suspension über eine Schlundsonde. Nach Substanzgabe wird den Tieren zu festgelegten Zeitpunkten Blut entnommen, dieses wird heparinisiert und anschließend wird daraus durch Zentrifugation Plasma gewonnen. Die Substanz wird im Plasma über LC/MSMS analytisch quantifiziert. Aus den so ermittelten Plasmakonzentrations-Zeit-Verläufen werden die pharmakokinetischen Kenngrößen mittels eines validierten pharmakokinetischen Rechenprogramms berechnet.

Nach oraler Gabe von 0.3 und 1.0 mg/kg (als Lösung in Solutol:EtOH:Wasser 1:1:8) in der Ratte zeigt die Verbindung aus Beispiel 8 die folgenden Plasma Konzentrationen (AUC):

AUCnorm (0.3 mg/kg) = 0.326 [kg*h/L]

AUCnorm (1.0 mg/kg) = 0.548 [kg*h/L]

Inhibition von Cytochrom P450-Enzymen

Das Potential der Inhibition von P-450 Isoenzymen, die für den Metabolismus wichtig sind, wird automatisiert im 96-well Format untersucht. Hierbei werden zwei verschiedene Assays verwendet.

Bei dem auf Bildung von fluoreszierenden Metaboliten basierenden Assay werden rekombinante Enzyme (z.B. CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 oder 3A4) und im allgemeinen Fluorescein- oder Coumarin-Teilstrukturen enthaltene Substrate eingesetzt. Es werden jeweils eine Substratkonzentration und 8 Konzentrationen des potentiellen Inhibitors verwendet. Nach Inkubation mit dem jeweiligen rekombinanten CYP Enzym wird mittels Fluoreszenzreader das Ausmaß an fluoreszierenden Metaboliten im Vergleich zur Kontrolle (ohne Inhibitor) ermittelt und ein IC_{50}-Wert berechnet [Anal. Biochem. 248, 188 (1997)].

Beim 2. Assay werden als Enzymquelle humane Lebermikrosomen und als CYP Isoform-selektive Substrate Phenacetin (CYP1A2), Diclofenac (CYP2C9), Dextromethorphan (CYP2D6) und Midazolam (CYP3A4) verwendet. Die Bildung des jeweiligen Metaboliten wird mittels LC-MS/MS gemessen. Unter Annahme kompetitiver Inhibition werden aus der Verminderung der Metabolitenbildung im Vergleich zur Kontrolle K_i-Werte berechnet (1 Substrat-, 3 Inhibitorkonzentrationen).

Induktion von Cytochrom P450-Enzymen in humanen Leberzellkulturen

Zur Untersuchung des Nebenwirkungspotentials der erfindungsgemäßen Substanzen bezüglich einer Induktion von Cytochrom P450-Enzymen werden primäre humane Hepatozyten mit einer Zelldichte von 2,5 x 10^5 Zellen zwischen zwei Schichten von Collagen in 24 well-Mikrotiterplatten bei 37°C bei 5 % CO_2 8 Tage kultiviert. Das Zellkulturmedium wird täglich gewechselt.

Nach 48 Stunden in Kultur werden die Hepatozyten über 5 Tage in Doppelbestimmung mit unterschiedlichen Konzentrationen der Testsubstanzen im Vergleich mit den Induktoren Rifampicin (RIF; 50 µM), Omeprazol (OME; 100 µM) und Phenobarbital (PB; 2 mM) behandelt. Die Endkonzentrationen der Testsubstanzen liegen bei 0,01 - 10 µg/ml.

Von den Zellkulturen wird der induktive Effekt der Testsubstanzen auf die Cytochrom (CYP) P450-Enzyme 1A2, 2B6, 2C19 und 3A4 durch Zugabe der Substrate 7-Ethoxyresorufin (CYP1A2), [^{14}C]-S-Mephenytoin (CYP2B6 und 2C19) und [^{14}C]-Testosteron (CYP3A4) am Tag 8 bestimmt. Von den so gemessenen Enzymaktivitäten CYP1A2, 2B6, 2C19 und 3A4 behandelter Zellen im Vergleich zu unbehandelten Zellen wird das induktive Potential der Testsubstanzen ermittelt. Die folgende Tabelle 1 zeigt die Ergebnisse der Verbindung aus Beispiel 8 im Vergleich mit den Induktoren RIF, PB und OME:

Tabelle 1: induktiver Effekt auf Leberenzymaktivitäten in humanen Hepatozytenkulturen nach 8 Tagen Inkubation (normiert)

	Konzentration	CYP1A2	CYP2B6	CYP2C19	CYP3A4
Kontrolle	0	1,0	1,0	1,0	1,0
RIF	50 µM	n.b.	5,15	15,21	9,15
PB	2000 µM	n.b.	14,69	4,00	6,70
OME	100 µM	28,57	1,54	1,61	1,45
Beispiel 8	0,01 µg/ml	0,76	1,92	1,30	1,37
	0,1 µg/ml	0,70	1,62	1,30	1,60
	1,0 µg/ml	0,90	1,85	1,12	1,51
	10 µg/ml	1,38	2,54	1,97	3,47

n.b. = nicht bestimmt

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel, die mindestens eine erfindungsgemäße Verbindung, vorzugsweise zusammen mit einem oder mehreren pharmakologisch unbedenklichen Hilfs- oder Trägerstoffen enthalten, sowie deren Verwendung zu den zuvor genannten Zwecken.

Der Wirkstoff kann systemisch und/oder lokal wirken. Zu diesem Zweck kann er auf geeignete Weise appliziert werden, wie z.B. oral, parenteral, pulmonal, nasal, sublingual, lingual, buccal, rectal, transdermal, conjunctival, topisch oder als Implantat.

Für diese Applikationswege kann der Wirkstoff in geeigneten Applikationsformen verabreicht werden.

Für die orale Applikation eignen sich bekannte, den Wirkstoff schnell und/oder modifiziert abgebende Applikationsformen, wie z.B. Tabletten (nicht überzogene sowie überzogene Tabletten, z.B. mit magensaftresistenten Überzüge versehene Tabletten oder Filmtabletten), Kapseln, Dragees, Granulate, Pellets, Pulver, Emulsionen, Suspensionen, Lösungen und Aerosole.

Die parenterale Applikation kann unter Umgehung eines Resorptionsschrittes geschehen (intravenös, intraarteriell, intrakardial, intraspinal oder intralumbal) oder unter Einschaltung einer Resorption (intramuskulär, subcutan, intracutan, percutan, oder intraperitoneal). Für die parenterale Applikation eignen sich als Applikationsformen u.a. Injektions- und Infusionszubereitungen in Form von Lösungen, Suspensionen, Emulsionen, Lyophilisaten und sterilen Pulvern.

Für die sonstigen Applikationswege eignen sich z.B. Inhalationsarzneiformen (u.a. Pulverinhalatoren, Nebulizer), Nasentropfen / -lösungen, Sprays; lingual, sublingual oder buccal zu applizierende Tabletten oder Kapseln, Suppositorien, Ohren- und Augenpräparationen, Vaginalkapseln, wässrige Suspensionen (Lotionen, Schüttelmixturen), lipophile Suspensionen, Salben, Cremes, Milch, Pasten, Streupuder oder Implantate wie beispielsweise Stents.

Die Wirkstoffe können in an sich bekannter Weise in die angeführten Applikationsformen überführt werden. Dies geschieht unter Verwendung inerter nichttoxischer, pharmazeutisch geeigneter Hilfsstoffe. Hierzu zählen u.a. Trägerstoffe (z.B. mikrokristalline Cellulose), Lösungsmittel (z.B. flüssige Polyethylenglycole), Emulgatoren (z.B. Natriumdodecylsulfat), Dispergiermittel (z.B. Polyvinylpyrrolidon), synthetische und natürliche Biopolymere (z.B. Albumin), Stabilisatoren (z.B. Antioxidantien wie Ascorbinsäure), Farbstoffe (z.B. anorganische Pigmente wie Eisenoxide) oder Geschmacks- und/oder Geruchskorrigentien. Der Wirkstoff kann gegebenenfalls in einem oder mehreren der oben angegebenen Trägerstoffe auch in mikroverkapselter Form vorliegen.

Die therapeutisch wirksame Verbindung der Formel (I) soll in den oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen in einer Konzentration von etwa 0,1 bis 99,5, vorzugsweise von etwa 0,5 bis 95 Gew.-%, der Gesamtmischung vorhanden sein.

Die oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen können außer der erfindungsgemäßen Verbindung der Formel (I) auch weitere pharmazeutische Wirkstoffe enthalten.

Im allgemeinen hat es sich sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin als vorteilhaft erwiesen, den erfindungsgemäßen Wirkstoff in Gesamtmengen von etwa 0,001 bis etwa 50, vorzugsweise 0,001 bis 10 mg/kg Körpergewicht je 24 Stunden, gegebenenfalls in Form mehrerer Einzelgaben, zur Erzielung der gewünschten Ergebnisse zu verabreichen. Eine Einzelgabe enthält den erfindungsgemäßen Wirkstoff vorzugsweise in Mengen von etwa 0,001 bis etwa 30, insbesondere 0,001 bis 3 mg/kg Körpergewicht.

Die vorliegende Erfindung wird nachstehend anhand von nicht einschränkenden bevorzugten Beispielen näher dargestellt. Soweit nicht anderweitig angegeben, beziehen sich alle Mengenangaben auf Gewichtsprozente. Lösungsmittelverhältnisse, Verdünnungsverhältnisse und Konzentrationsangaben von flüssig/flüssig-Lösungen beziehen sich jeweils auf das Volumen.

Abkürzungen:

ACN	Acetonitril
BABA	n-Butylacetat/n-Butanol/Eisessig/Phosphatpuffer pH 6 (50:9:25.15; org. Phase)
DC	Dünnschichtchromatographie
DCI	direkte chemische Ionisation (bei MS)
DCM	Dichlormethan
DIEA	*N,N*-Diisopropylethylamin
DMSO	Dimethylsulfoxid
DMF	*N,N*-Dimethylformamid
d. Th.	der Theorie
EE	Ethylacetat (Essigsäureethylester)
EI	Elektronenstoß-Ionisation (bei MS)
ESI	Elektrospray-Ionisation (bei MS)
Fp.	Schmelzpunkt
ges.	gesättigt
h	Stunde
HPLC	Hochdruck-, Hochleistungsflüssigchromatographie
konz.	konzentriert
LC-MS	Flüssigchromatographie-gekoppelte Massenspektroskopie
LDA	Lithium-Diisopropylamid
MCPBA	m-Chlorperoxybenzoesäure
MS	Massenspektroskopie
NMR	Kernresonanzspektroskopie
proz.	prozentig
R_f	Retentionsindex (bei DC)
RP-HPLC	Reverse Phase HPLC
RT	Raumtemperatur
R_t	Retentionszeit (bei HPLC)
THF	Tetrahydrofuran

Laufmittel für die Dünnschichtchromatographie:

T1 E1:	Toluol - Essigsäureethylester (1:1)
T1 EtOH1:	Toluol – Ethanol (1:1)
C1 E1:	Cyclohexan – Essigsäureethylester (1:1)
C1 E2:	Cyclohexan – Essigsäureethylester (1:2)

LCMS- und HPLC-Methoden:

Methode 1 (LCMS)

Instrument: Micromass Platform LCZ, HP1100; Säule: Symmetry C18, 50 mm x 2.1 mm, 3.5 µm; Eluent A: Acetonitril + 0.1% Ameisensäure, Eluent B: Wasser + 0.1 % Ameisensäure; Gradient: 0.0min 10 %A → 4.0min 90 %A → 6.0min 90 %A; Ofen: 40°C; Fluss: 0.5ml/min; UV-Detektion: 208-400 nm.

Methode 2 (LCMS)

Instrument: Micromass Quattro LCZ, HP1100; Säule: Symmetry C18, 50 mm x 2.1 mm, 3.5 µm; Eluent A: Acetonitril + 0.1 % Ameisensäure, Eluent B: Wasser + 0.1 % Ameisensäure; Gradient: 0.0min 10 %A → 4.0min 90 %A → 6.0min 90 %A; Ofen: 40°C; Fluss: 0.5ml/min; UV-Detektion: 208-400 nm.

Methode 3 (LCMS)

Instrument: Waters Alliance 2790 LC; Säule: Symmetry C18, 50mm x 2.1, 3.5µm; Eluent A: Wasser + 0.1 % Ameisensäure, Eluent B: Acetonitril + 0.1 % Ameisensäure; Gradient: 0.0min 5 % B → 5.0min 10 %B → 6.0min 10 %B; Temperatur: 50°C; Fluss: 1.0ml/min; UV-Detektion: 210nm.

Methode 4 (HPLC)

Instrument: HP 1100 mit DAD-Detektion; Säule: Kromasil RP-18, 60mm x 2mm, 3.5µm; Eluent: A=5ml $HClO_4$/l H_2O, B=ACN; Gradient: 0 min 2 %B, 0.5 min 2 %B,

4.5 min 90 %B, 6.5 min 90 %B; Fluß: 0.75 ml/min; Temp.: 30°C; Detektion UV 210 nm.

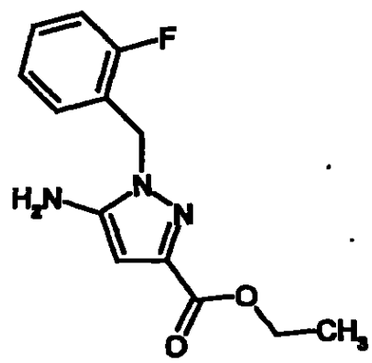
Präparative RP-HPLC

Säule: YMC-Gel; Eluent: Acetonitril/Wasser (Gradient); Fluß: 50 ml/min; Temp.: 25°C; Detektion UV 210 nm.

Ausgangsverbindungen:

Beispiel 1A

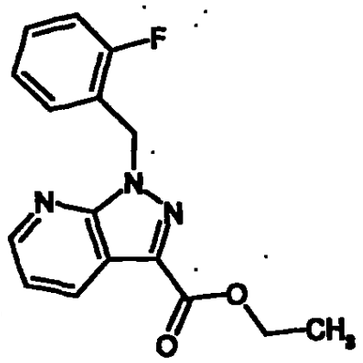
5-Amino-1-(2-fluorbenzyl)-pyrazol-3-carbonsäureethylester



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 Minuten gerührt, wobei ein großer Teil des Eduktes in Lösung geht. Dann gibt man 85.93 g (0.613 mol) 2-Fluorbenzylhydrazin hinzu und erhitzt über Nacht unter Rückfluss. Nach Abkühlen werden die ausgefallenen Kristalle des Natriumtrifluoracetats abgesaugt, mit Dioxan gewaschen und die Lösung wird roh weiter umgesetzt.

Beispiel 2A

1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carbonsäureethylester



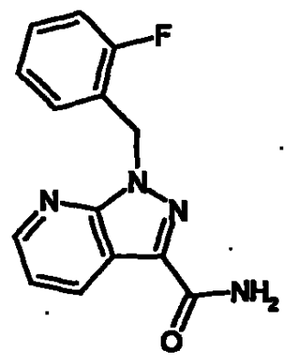
Die aus Beispiel 1A erhaltene Lösung wird mit 61.25 ml (60.77 g, 0.613 mol) Dimethylaminoacrolein und 56.28 ml (83.88 g, 0.736 mol) Trifluoressigsäure versetzt und unter Argon 3 Tage lang gekocht. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum verdampft, der Rückstand in 2 l Wasser gegeben und dreimal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

Schmelzpunkt 85°C

R_f (SiO_2, T1 E1): 0.83

Beispiel 3A

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

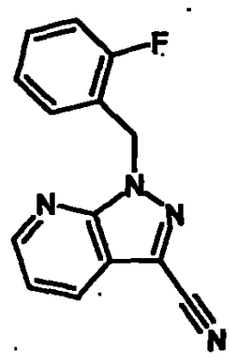


10.18 g (34 mmol) des in Beispiel 2A erhaltenen Esters werden in 150 ml Methanol, das mit Ammoniak bei 0 - 10°C gesättigt wurde, vorgelegt. Man rührt zwei Tage bei Raumtemperatur und engt anschließend im Vakuum ein.

R_f (SiO_2, T1 E1): 0.33

Beispiel 4A

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 3A werden in 330 ml THF gelöst und mit 27 g (341 mmol) Pyridin versetzt. Anschließend gibt man innerhalb von 10 Minuten 47.76 ml (71.66 g, 341 mmol) Trifluoressigsäureanhydrid 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 Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wird mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und mit 1 N Salzsäure gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt.

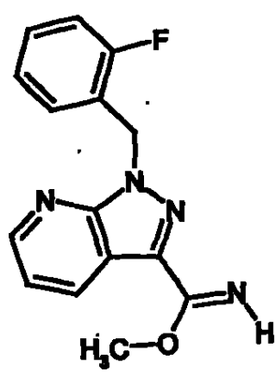
Ausbeute: 33.7 g (100 % d.Th.)

Schmelzpunkt: 81°C

R_f (SiO_2, T1 E1): 0.74

Beispiel 5A

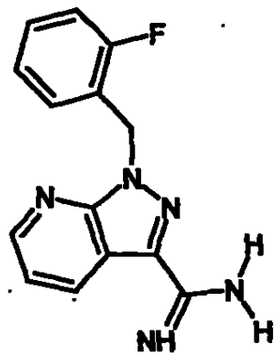
(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carboximidsäuremethylester



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 4A) hinzu. Man rührt 2 Stunden bei Raumtemperatur und setzt die erhaltene Lösung direkt für die nächste Stufe ein.

Beispiel 6A

1-(2-Fluorbenzyl)1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carboxamidin



Die aus Beispiel 5A 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 geführt. 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 insgesamt 1 l Essigsäureethylester, trocknet die organische Phase mit Magnesium-sulfat und dampft im Vakuum ein.

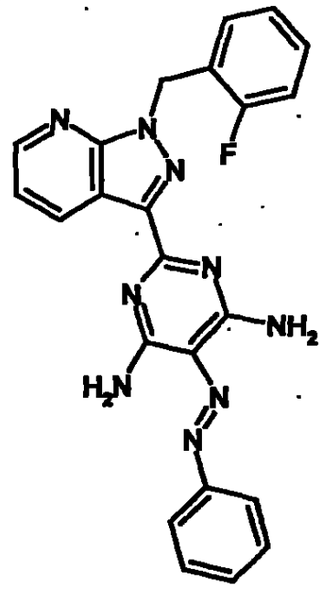
Ausbeute 27.5 g (76.4 % d.Th. über zwei Stufen)

Smp.: 86°C

R_f (SiO_2, T1 EtOH1): 0.08

Beispiel 7A

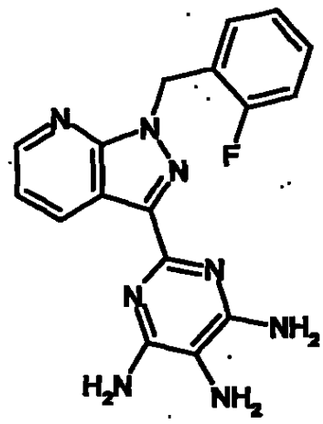
2-[1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-[(E)phenyldiazenyl]-4,6-pyrimidindiamin



Man gibt zu einer gerührten Lösung von 21.92 g (71.7 mmol) 1-(2-Fluorbenzyl)1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carboxamidin in N,N-Dimethylformamid aus Beispiel 6A 3.87 g Natriummethanolat und anschließend 12.2 g (71.7 mmol) Phenylazomalononitril (L. F. Cavalieri, J. F. Tanker, A. Bendich, J. Am. Chem. Soc., 1949, 71, 533). Man rührt über Nacht bei 110°C und lässt abkühlen. Der hierbei ausgefallene Feststoff wird abgesaugt und mit Ethanol gewaschen. Nach Trocknung erhält man 23 g (73 % d.Th.) der Zielverbindung.

Beispiel 8A

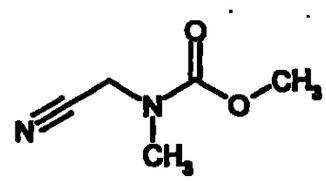
2-[1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-4,5,6-pyrimidintriamin Trihydrochlorid



5 g (11.38 mmol) 2-[1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-[(E)-phenyldiazenyl]-4,6-pyrimidindiamin aus Beispiel 7A werden mit 800 mg 50 proz. Raney-Nickel in Wasser in 60 ml DMF 22 Stunden lang bei 65 bar Wasserstoffdruck und 62°C hydriert. Man saugt vom Katalysator über Kieselguhr ab, dampft die Lösung im Vakuum ein und rührt mit 5 N Salzsäure. Der ausgefallene gelbbraune Niederschlag wird abgesaugt und getrocknet. Man erhält 3.1 g (59.3 % d. Th.) der Zielverbindung. Die freie Base erhält man durch Ausschütteln mit verdünnter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Extrahieren mit Essigsäureethylester. Der in beiden Phasen unlösliche Feststoff wird abgesaugt. Auch die Essigsäureethyl-esterphase enthält geringe Mengen der freien Base.

Beispiel 9A

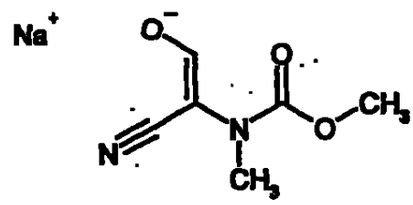
Methylcyanomethyl(methyl)carbamat



Herstellung analog: Q. Li. Chu, T.W. Daniel, A. Claiborne, C.S. Cooper, C.M. Lee, J. Med. Chem.1996, 39, 3070-3088.

Beispiel 10A

Natrium-(E)-2-cyano-2-[(methoxycarbonyl)(methyl)amino]ethenolat



Unter Argon werden 0.46 g (0.01 mmol) Natriummethylat in Tetrahydrofuran gegeben (Lösung A). Anschließend gibt man 1.00 g (0.01 mmol) Methylcyanomethyl(methyl)carbamat aus Beispiel 9 A in 1.73 g (0.02 mmol) Ameisensäureethylester. Zu dieser Mischung wird Lösung A langsam zugetropft. Es wird über Nacht bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wird in Vakuum am Rotationsverdampfer eingeengt und der Rückstand wird mit Diethylether versetzt. Die ausgefallenen Kristalle werden abgesaugt und im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 1.05 g (76 % d. Th.)

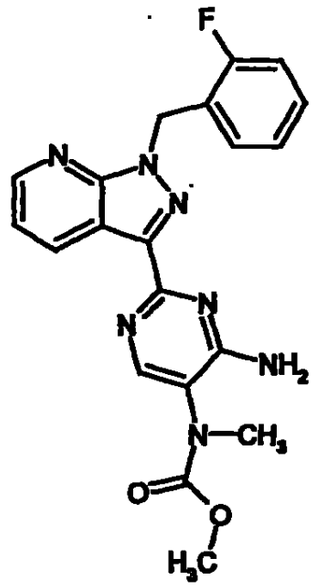
HPLC (Methode 4): R_t = 1.35 min.

^{1}H-NMR (200 MHz, DMSO-d_6): δ = 2.90 (d, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.47 (s, 3H).

Beispiele

Beispiel 1

Ethyl-4-amino-2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-pyrimidinyl-(methyl)carbamat



Man gibt unter Argon 0.80 g (2.61 mmol) 1-(2-Fluorbenzyl)1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carboxamidin aus Beispiel 6A, 0.51 g (2.86 mmol) Natrium-(E)-2-cyano-2-[(methoxycarbonyl)(methyl)amino]ethenolat aus Beispiel 10A und 0.53 g 0.73 ml (5.23 mmol) Triethylamin in 50 ml Toluol. Es wird 9 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wird wieder auf RT abgekühlt, mit Dichlormethan und Wasser versetzt und extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und im Vakuum am Rotationsverdampfer eingeengt. Der Rückstand wird mit 5 ml Diethylether versetzt und kristallisiert dabei aus. Die Kristalle werden abgesaugt, getrocknet und über präparative RP-HPLC gereinigt.

Ausbeute: 20.2 mg (2 % d. Th.)

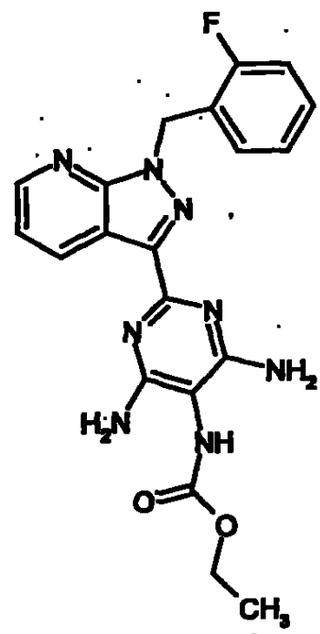
LC/MS (Methode 2): R_t = 3.01 min

MS (EI): m/z = 408 $(M+H)^+$

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 3.09 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 5.83 (s, 2H), 7.09-7.42 (m, 5H), 8.20 (s, 1H), 8.64 (dd, 1H). 8.94 (dd, 1H), 9.27 (br. s, 2H).

Beispiel 2

Ethyl-4,6-diamino-2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-pyrimidinylcarbamat



Man gibt 107.35 mg (0.31 mmol) 2-[1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-4,5,6-pyrimidintriamin Trihydrochlorid aus Beispiel 8A in 5 ml Pyridin und kühlt die Mischung auf 0°C ab. Dazu gibt man 33.25 mg (0.31 mmol) Chlorameisensäureethylester und lässt die Reaktion über Nacht bei RT rühren. Das Pyridin wird im Vakuum einrotiert, und der Rückstand wird über präparative RP-HPLC gereinigt.

Ausbeute: 56.2 mg (43 % d. Th.)

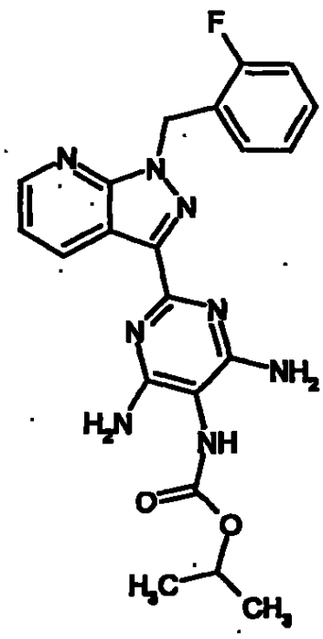
LC/MS (Methode 1): R_t = 2.66 min

MS (EI): m/z = 423 $(M+H)^+$

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.17-1.33 (m, 3H), 3.97-4.14 (m, 2H), 5.80 (s, 2H), 6.14 (br. s, 4H), 7.07-7.17 (m, 2H), 7.22 (t, 1H). 7.29-7.40 (m, 2H), 7.97 (br. s, 1H), 8.60 (d, 1H), 9.07 (d, 1H).

Beispiel 3

Isopropyl-4,6-diamino-2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-pyrimidinylcarbamat



Herstellung analog Beispiel 2 mit 150 mg (0.43 mmol) 2-[1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-4,5,6-pyrimidintriamin Trihydrochlorid aus Beispiel 8A, 7.5 ml Pyridin und 52.47 mg (0.43 mmol) Isopropylchloroformat. Der Rückstand wird in einem Dichlormethan/Methanol Gemisch aufgenommen, abfiltriert und getrocknet.

Ausbeute: 165 mg (88 % d. Th.)

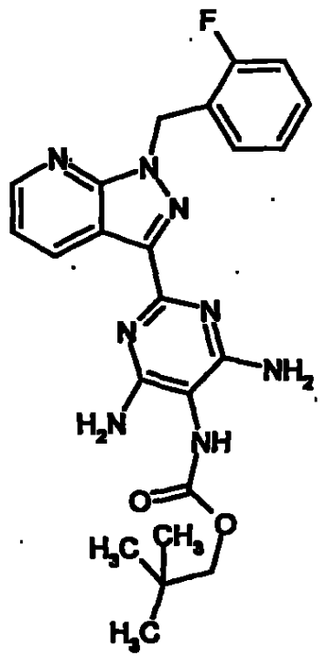
LC/MS (Methode 1): R_t = 2.84 min

MS (EI): m/z = 437 $(M+H)^+$

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.26 (d, 6H), 4.82 (quin., 1H), 5.92 (s, 2H), 7.07-7.20 (m, 2H), 7.25 (t, 1H). 7.31-7.43 (m, 2H), 7.47-7.57 (m, 1H), 8.16 (br. s, 1H), 8.74 (dd, 1H), 8.98 (dd, 1H).

Beispiel 4

Neopentyl-4,6-diamino-2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-pyrimidinylcarbamat



Herstellung analog Beispiel 2 mit 100 mg (0.29 mmol) 2-[1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-4,5,6-pyrimidintriamin Trihydrochlorid aus Beispiel 8A, 5 ml Pyridin und 43 mg (0.29 mmol) Neopentylchloridocarbonat.

Ausbeute: 54 mg (41 % d. Th.)

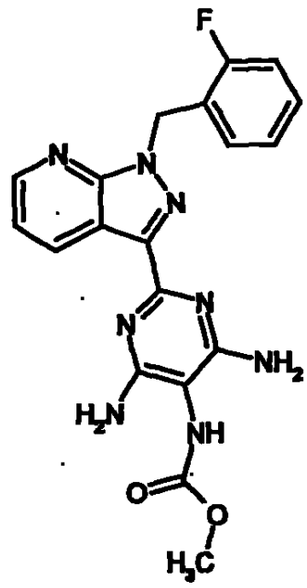
LC/MS (Methode 1): R_t = 3.10 min

MS (EI): m/z = 465 $(M+H)^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 0.95 (br. s, 9H), 3.74 (s, 2H), 5.79 (s, 2H), 6.10 (br. s, 4H), 7.08-7.17 (m, 2H). 7.22 (t, 1H), 7.29-7.39 (m, 2H), 8.00 (br. s, 1H), 8.60 (dd, 1H), 9.06 (dd, 1H).

Beispiel 5

Methyl-4,6-diamino-2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-pyrimidinylcarbamat



30.5 g (87.0 mmol) 2-[1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-4,5,6-pyrimidintriamin Trihydrochlorid aus Beispiel 8A werden in 30 ml Pyridin gelöst. Die entstehende Lösung wird auf 0°C gekühlt. Man versetzt mit 8.22 g (87.0 mmol) Chlorameisensäuremethylester und rührt weitere 2 Stunden bei 0°C. Anschließend lässt man auf Raumtemperatur erwärmen und rührt für weitere 12 Stunden. Nach Einengen im Vakuum wird der Rückstand mit Wasser gewaschen und getrocknet. Zur weiteren Reinigung wird in 300 ml siedendem Diethylether ausgerührt. Das ausgefallene Produkt wird abgesaugt und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 32.6 g (92 % d. Th.)

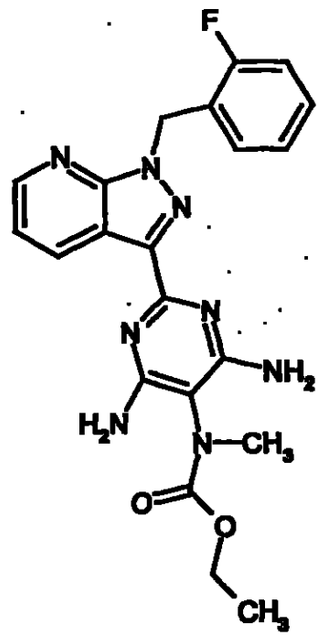
LC/MS (Methode 1): R_t = 2.61 min

MS (EI): m/z = 409 $(M+H)^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 3.61 (s, 3H), 5.80 (s, 2H), 6.19 (br. s, 4H), 7.08-7.16 (m, 2H). 7.22 (t, 1H), 7.28-7.39 (m, 2H), 7.99 (br. s, 1H), 8.60 (dd, 1H), 9.05 (dd, 1H).

Beispiel 6

Ethyl-4,6-diamino-2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-pyrimidinyl(methyl)carbamat



Man gibt 54 mg (0.13 mmol) Ethyl-4,6-diamino-2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo-[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-pyrimidinylcarbamat aus Beispiel 3 in 5 ml DMF, kühlt die Mischung auf 0°C ab und versetzt mit 7.67 mg (0.19 mmol) Natriumhydrid. Anschließend tropft man 18.14 mg (0.13 mmol) Iodmethan dazu und rührt eine Stunde nach. Man versetzt das Gemisch mit Wasser und extrahiert mit Dichlormethan. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Der Rückstand wird zuerst säulenchromatographisch (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 10:1) und anschließend über präparative RP-HPLC gereinigt.

Ausbeute: 32 mg (58 % d. Th.)

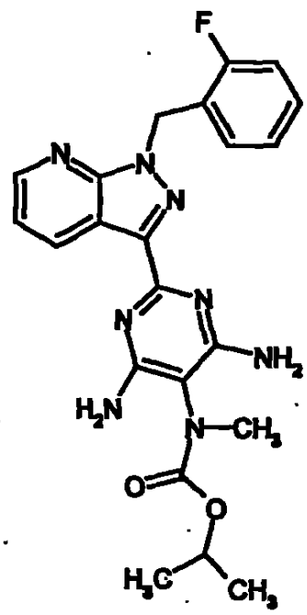
LC/MS (Methode 2): R_t = 2.91 min

MS (EI): m/z = 437 $(M+H)^+$

^{1}H-NMR (200 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.08 (t, 3H), 2.99 (s, 3H), 2.93-4.11 (m, 2H), 5.79 (s, 2H), 6.35 (br. s, 4H), 7.06-7.14 (m, 2H), 7.16-7.28 (m, 1H), 7.28-7.32 (m, 2H). 8.59 (dd, 1H), 9.06 (dd, 1H).

Beispiel 7

Isopropyl-4,6-diamino-2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-pyrimidinyl(methyl)carbamat



Herstellung analog Beispiel 6 mit 75 mg (0.17 mmol) Isopropyl-4,6-diamino-2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-pyrimidinylcarbamat aus Beispiel 3, 10.31 mg (0.26 mmol) Natriumhydrid und 24.4 mg (0.17 mmol) Iodmethan. Der Rückstand wird über präparative RP-HPLC gereinigt.

Ausbeute: 32 mg (41 % d. Th.)

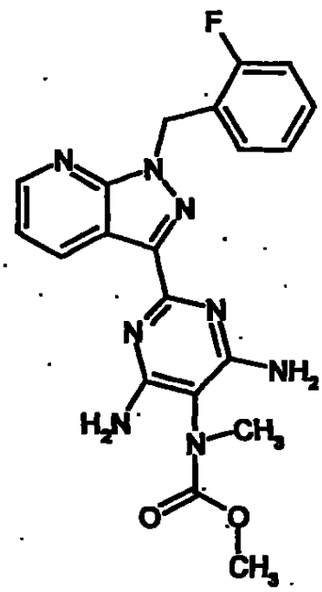
LC/MS (Methode 1): R_t = 2.97 min

MS (EI): m/z = 451 $(M+H)^+$

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.09 (d, 6H), 2.98 (s, 3H), 4.80 (quin., 1H), 5.79 (s, 2H), 6.31 (br. s, 4H), 7.05-7.16 (m, 2H), 7.22 (t, 1H), 7.28-7.40 (m, 2H), 8.59 (dd, 1H), 9.07 (dd, 1H).

Beispiel 8

Methyl-4,6-diamino-2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-pyrimidinyl(methyl)carbamat



Herstellung analog Beispiel 6 mit 310 mg (0.76 mmol) Methyl-4,6-diamino-2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-pyrimidinylcarbamat aus Beispiel 5, 27.32 mg (1.14 mmol) Natriumhydrid und 215.5 mg (1.52 mmol) Iodmethan. Zur Aufarbeitung versetzt man das Gemisch mit Wasser und 2 molarer Kaliumhydroxid-Lösung und extrahiert mit Dichlormethan Die vereinigten organischen Phasen werden mit Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Der Rückstand wird über präparative RP-HPLC gereinigt.

Ausbeute: 93 mg (29 % d. Th.)

Größere Mengen der Verbindung aus Beispiel 8 können auch nach folgender Synthesevorschrift hergestellt werden:

20.0 g (49.0 mmol) Methyl-4,6-diamino-2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]-pyridin-3-yl]-5-pyrimidinylcarbamat aus Beispiel 5 werden in 257 ml Tetrahydrofuran gelöst und auf 0°C gekühlt. 53.9 ml (49.0 mmol einer 1 M Lösung in Tetra-

hydrofuran) Bis-(trimethylsilyl)-lithiumamid werden innerhalb von 15 Minuten zugetropft. Man rührt 20 min bei 0°C nach und versetzt dann mit 6.95 g (53.9 mmol) Iodmethan. Nach einer Stunde lässt man auf Raumtemperatur erwärmen und beendet die Reaktion durch Zugabe von gesättigter wässriger Ammoniumchlorid-Lösung. Die Phasen werden getrennt. Die wässrige Phase wird mehrfach mit Essigsäureethylester und Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden im Vakuum eingeengt. Der so erhaltene Rückstand wird in einer Mischung aus Dichlormethan und Tetrahydrofuran (1:1) suspendiert. Die unlöslichen Kristalle werden abgesaugt und in Methanol aufgenommen. Man erhitzt für eine Stunde unter Rückfluss. Nach dem Abkühlen filtriert man vom ausgefallenen Niederschlag ab. Der so erhaltene rote Feststoff wird in 100 ml einer Mischung aus Dioxan und Dichlormethan (1:1) suspendiert und in der Siedehitze mit 20 ml Methanol versetzt bis sich eine klare Lösung bildet. Man versetzt mit Aktivkohle, kocht kurz auf und filtriert heiß über Kieselgur. Die so erhaltene Lösung wird zur Trockene eingeengt. Man nimmt in Methanol auf und rührt die Suspension für eine Stunde bei Raumtemperatur Die weißen Kristalle werden abgesaugt.

Ausbeute: 14.9 g (72 % d. Th.)

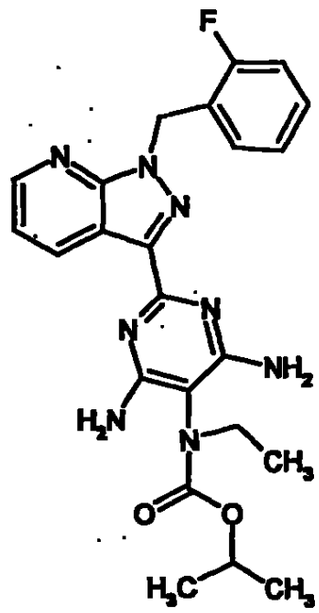
LC/MS (Methode 3): R_t = 1.85 min

MS (EI): m/z = 423 $(M+H)^+$

^{1}H-NMR (200 MHz, DMSO-d_6): δ = 3.01 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 5.92 (s, 2H), 7.05.7.17 (m, 2H), 7.18-7.46 (m, 3H), 7.47-7.61 (m, 2H), 7.59-7.97 (m, 2H), 8.71-8.81 (m, 1H), 8.97 (dd, 1H).

Beispiel 9

Isopropyl-4,6-diamino-2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-pyrimidinyl(ethyl)carbamat



Herstellung analog Beispiel 6 mit 60 mg (0.14 mmol) Isopropyl-4,6-diamino-2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-pyrimidinylcarbamat aus Beispiel 3, 4.95 mg (0.21 mmol) Natriumhydrid und 21.4 mg (0.17 mmol) Iodethan. Zur vollständigen Umsetzung werden noch einmal die gleiche Menge Natriumhydrid und Iodethan dazugegeben. Der Rückstand wird über präparative RP-HPLC gereinigt.

Ausbeute: 43 mg (67 % d. Th.)

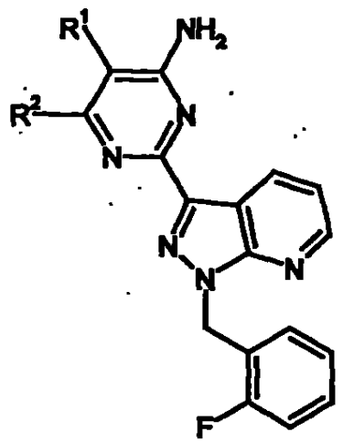
LC/MS (Methode 1): R_t = 2.97 min

MS (EI): m/z = 465 $(M+H)^+$

^{1}H-NMR (200 MHz, DMSO-d_6): δ = 0.96-1.06 (m, 3H), 1.09 (d, 6H), 2.79-2.93 (m, 2H), 4.82 (quin., 1H), 5.80 (s, 2H), 6.25 (br. s, 4H), 7.01-7.14 (m, 2H), 7.15-7.50 (m, 3H), 8.60 (dd, 1H), 9.09 (dd, 1H).

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel (I)



(I),

worin

R^1 für $-NR^3C(=O)OR^4$ steht,

R^2 für Wasserstoff oder NH_2 steht,

R^3 für Wasserstoff oder (C_1-C_4)-Alkyl steht,

R^4 für (C_1-C_6)-Alkyl steht,

sowie ihre Salze, Isomere und Hydrate.

2. Verbindungen nach Anspruch 1,

worin

R^1 für $-NR^3C(=O)OR^4$ steht,

R^2 für Wasserstoff oder NH_2 steht,

R^3 für (C_1-C_4)-Alkyl steht,

R^4 für (C_1-C_4)-Alkyl steht,

sowie ihre Salze, Isomere und Hydrate.

3. Verbindungen nach Anspruch 1,

worin

R^1 für $-NR^3C(=O)OR^4$ steht,

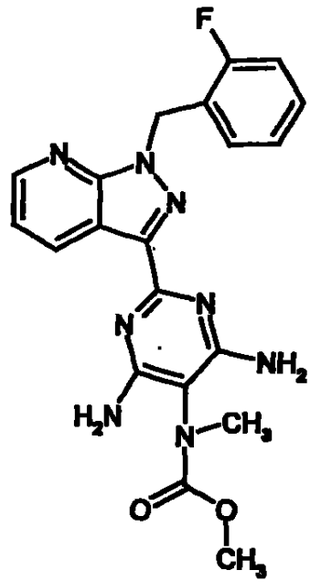
R^2 für NH_2 steht,

R^3 für Methyl oder Ethyl steht,

R^4 für Methyl, Ethyl oder Isopropyl steht,

sowie ihre Salze, Isomere und Hydrate.

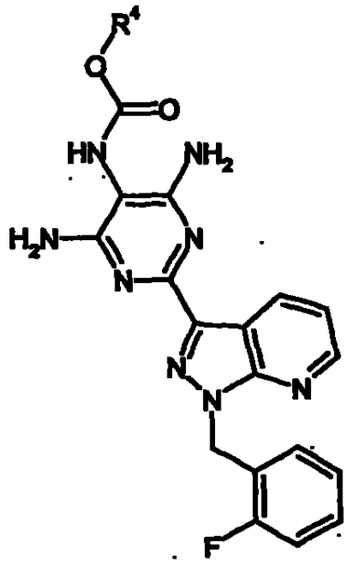
4. Verbindung nach Anspruch 1 mit folgender Struktur:
Methyl-4,6-diamino-2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-pyrimidinyl(methyl)carbamat



sowie ihre Salze, Isomere und Hydrate.

5. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, dadurch gekennzeichnet, dass man entweder

[A] Verbindungen der Formel (Ia)



(Ia),

worin

R^4 wie in Anspruch 1 definiert ist,

mit Verbindungen der Formel (II)

$$R^3\text{-}X^1 \quad (II),$$

worin

R^3 wie in Anspruch 1 definiert ist,

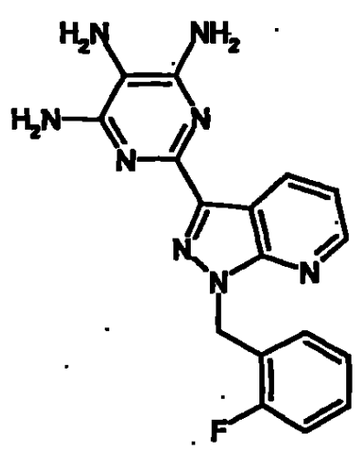
und

X^1 für eine Abgangsgruppe steht,

umsetzt

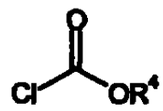
oder

[B] die Verbindung der Formel (III)



(III),

mit Verbindungen der Formel (IV)



(IV),

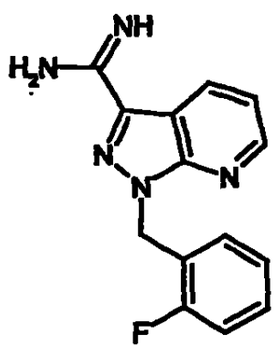
worin

R^4 wie in Anspruch 1 definiert ist,

umsetzt

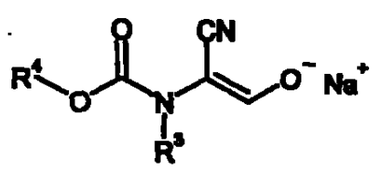
oder

[C] die Verbindung der Formel (V)



(V)

mit Verbindungen der Formel (VI)

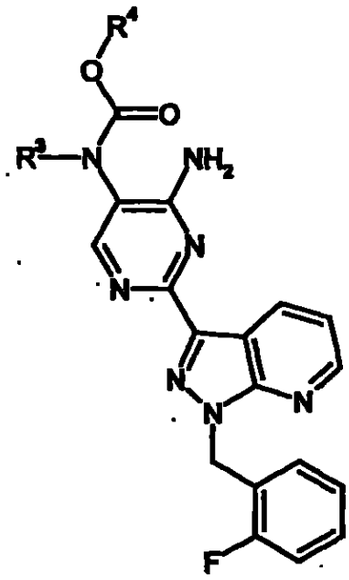


(VI),

worin

R^3 und R^4 wie in Anspruch 1 definiert sind,

zu Verbindungen der Formel (Ib)



(Ib),

worin

R^3 und R^4 wie in Anspruch 1 definiert sind

umsetzt.

6. Verbindungen der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, zur Behandlung von Erkrankungen.

7. Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, und mindestens einen weiteren Hilfsstoff.

8. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, in Kombination mit mindestens einem organischen Nitrat oder NO-Donator.

9. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindungen der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, in Kombination mit mindestens einer Verbindung, die den Abbau von cyclischem Guanosinmonophosphat (cGMP) inhibiert.

10. Verwendung von Verbindungen der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

11. Verwendung von Verbindungen der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Hypertonie.

12. Verwendung von Verbindungen der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen und Ischämien.

13. Verwendung von Verbindungen der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von sexueller Dysfunktion, insbesondere von erektiler Dysfunktion und von weiblicher sexueller Dysfunktion.

14. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 10 bis 13, wobei Verbindungen der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, in Kombination mit mindestens einem organischen Nitrat oder NO-Donator oder in Kombination mit mindestens einer Verbindung, die den Abbau von cyclischem Guanosinmonophosphat (cGMP) inhibiert, eingesetzt werden.

4J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 03/04304

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D471/04 A61K31/506 A61P9/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,Y	WO 02 42299 A (ALONSO ALIJA CRISTINA ;FLUBACHER DIETMAR (DE); STASCH JOHANNES PET) 30 May 2002 (2002-05-30) cited in the application claims 1,13; examples 1-22	1,5,7,10
P,Y	WO 03 004503 A (ALONSO-ALIJA CRISTINA ;FLUBACHER DIETMAR (DE); STASCH JOHANNES-PET) 16 January 2003 (2003-01-16) cited in the application claims 1,10; examples 1,2	1,5,7,10
P,Y	WO 02 42302 A (ALONSO ALIJA CRISTINA ;FLUBACHER DIETMAR (DE); STASCH JOHANNES PET) 30 May 2002 (2002-05-30) cited in the application claims 1,10; examples 1-4	1,5,7,10

-/—

[X] Further documents are listed in the continuation of box C.

[X] Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
1 July 2003	11/07/2003
Name and mailing address of the ISA	**Authorized officer**
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Wörth, C

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 03/04304

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,Y	WO 02 092596 A (ALONSO-ALIJA CRISTINA ;FLUBACHER DIETMAR (DE); STASCH JOHANNES-PET) 21 November 2002 (2002-11-21) cited in the application claims 1,10; examples 1-10	1,5,7,10
P,Y	WO 02 42300 A (ALONSO ALIJA CRISTINA ;FLUBACHER DIETMAR (DE); STASCH JOHANNES PET) 30 May 2002 (2002-05-30) cited in the application claims 1,10; examples 1-29	1,5,7,10
P,Y	WO 02 42301 A (ALONSO ALIJA CRISTINA ;FLUBACHER DIETMAR (DE); STASCH JOHANNES PET) 30 May 2002 (2002-05-30) cited in the application claims 1,10; examples 1-4	1,5,7,10
X	DE 198 46 514 A (BAYER AG) 20 April 2000 (2000-04-20) cited in the application claims 1,10	1,5,7,10
X	DE 198 34 044 A (BAYER AG) 3 February 2000 (2000-02-03) cited in the application claims 1,9	1,5,7,10
Y	WO 00 06567 A (ALONSO ALIJA CRISTINA ;FUERSTNER CHANTAL (DE); STASCH JOHANNES PET) 10 February 2000 (2000-02-10) cited in the application claims 1,7; example 1	1,5,7,10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/EP 03/04304

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)			Publication date
WO 0242299	A	30-05-2002	DE	10122895	A1	23-05-2002
			AU	2182702	A	03-06-2002
			WO	0242299	A1	30-05-2002
WO 03004503	A	16-01-2003	DE	10132416	A1	16-01-2003
			WO	03004503	A1	16-01-2003
WO 0242302	A	30-05-2002	DE	10057754	A1	23-05-2002
			AU	2791902	A	03-06-2002
			WO	0242302	A1	30-05-2002
WO 02092596	A	21-11-2002	DE	10122894	A1	14-11-2002
			WO	02092596	A1	21-11-2002
WO 0242300	A	30-05-2002	DE	10057751	A1	23-05-2002
			AU	1602802	A	03-06-2002
			WO	0242300	A1	30-05-2002
WO 0242301	A	30-05-2002	DE	10131987	A1	23-05-2002
			AU	2069202	A	03-06-2002
			WO	0242301	A1	30-05-2002
			US	2002173514	A1	21-11-2002
DE 19846514	A	20-04-2000	DE	19846514	A1	20-04-2000
			AU	6330099	A	01-05-2000
			CA	2346698	A1	20-04-2000
			WO	0021954	A1	20-04-2000
			EP	1119566	A1	01-08-2001
			JP	2002527435	T	27-08-2002
DE 19834044	A	03-02-2000	DE	19834044	A1	03-02-2000
			AU	751316	B2	15-08-2002
			AU	5284099	A	21-02-2000
			BG	105177	A	30-11-2001
			BR	9912562	A	02-05-2001
			CA	2339071	A1	10-02-2000
			CN	1317005	T	10-10-2001
			WO	0006569	A1	10-02-2000
			EP	1102768	A1	30-05-2001
			HU	0103815	A2	29-07-2002
			JP	2002521483	T	16-07-2002
			NO	20010149	A	26-03-2001
			PL	345675	A1	02-01-2002
			SK	1302001	A3	06-08-2001
			TR	200100238	T2	21-06-2001
WO 0006567	A	10-02-2000	DE	19834045	A1	03-02-2000
			AU	5160499	A	21-02-2000
			WO	0006567	A1	10-02-2000
			EP	1104421	A1	06-06-2001
			JP	2002521481	T	16-07-2002

47

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 03/04304

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 C07D471/04 A61K31/506 A61P9/02

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 C07D A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, PAJ

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P,Y	WO 02 42299 A (ALONSO ALIJA CRISTINA ;FLUBACHER DIETMAR (DE); STASCH JOHANNES PET) 30. Mai 2002 (2002-05-30) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche 1,13; Beispiele 1-22	1,5,7,10
P,Y	WO 03 004503 A (ALONSO-ALIJA CRISTINA ;FLUBACHER DIETMAR (DE); STASCH JOHANNES-PET) 16. Januar 2003 (2003-01-16) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche 1,10; Beispiele 1,2	1,5,7,10
P,Y	WO 02 42302 A (ALONSO ALIJA CRISTINA ;FLUBACHER DIETMAR (DE); STASCH JOHANNES PET) 30. Mai 2002 (2002-05-30) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche 1,10; Beispiele 1-4	1,5,7,10

-/-

[X] Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

[X] Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
"E" ältere Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden.
"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche	Absendedatum des Internationalen Recherchenberichts
1. Juli 2003	11/07/2003

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde	Bevollmächtigter Bediensteter
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Wörth, C

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 03/04304

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P,Y	WO 02 092596 A (ALONSO-ALIJA CRISTINA ;FLUBACHER DIETMAR (DE); STASCH JOHANNES-PET) 21. November 2002 (2002-11-21) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche 1,10; Beispiele 1-10	1,5,7,10
P,Y	WO 02 42300 A (ALONSO ALIJA CRISTINA ;FLUBACHER DIETMAR (DE); STASCH JOHANNES PET) 30. Mai 2002 (2002-05-30) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche 1,10; Beispiele 1-29	1,5,7,10
P,Y	WO 02 42301 A (ALONSO ALIJA CRISTINA ;FLUBACHER DIETMAR (DE); STASCH JOHANNES PET) 30. Mai 2002 (2002-05-30) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche 1,10; Beispiele 1-4	1,5,7,10
X	DE 198 46 514 A (BAYER AG) 20. April 2000 (2000-04-20) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche 1,10	1,5,7,10
X	DE 198 34 044 A (BAYER AG) 3. Februar 2000 (2000-02-03) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche 1,9	1,5,7,10
Y	WO 00 06567 A (ALONSO ALIJA CRISTINA ;FUERSTNER CHANTAL (DE); STASCH JOHANNES PET) 10. Februar 2000 (2000-02-10) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche 1,7; Beispiel 1	1,5,7,10

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 03/04304

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie			Datum der Veröffentlichung
WO 0242299	A	30-05-2002	DE	10122895	A1	23-05-2002
			AU	2182702	A	03-06-2002
			WO	0242299	A1	30-05-2002
WO 03004503	A	16-01-2003	DE	10132416	A1	16-01-2003
			WO	03004503	A1	16-01-2003
WO 0242302	A	30-05-2002	DE	10057754	A1	23-05-2002
			AU	2791902	A	03-06-2002
			WO	0242302	A1	30-05-2002
WO 02092596	A	21-11-2002	DE	10122894	A1	14-11-2002
			WO	02092596	A1	21-11-2002
WO 0242300	A	30-05-2002	DE	10057751	A1	23-05-2002
			AU	1602802	A	03-06-2002
			WO	0242300	A1	30-05-2002
WO 0242301	A	30-05-2002	DE	10131987	A1	23-05-2002
			AU	2069202	A	03-06-2002
			WO	0242301	A1	30-05-2002
			US	2002173514	A1	21-11-2002
DE 19846514	A	20-04-2000	DE	19846514	A1	20-04-2000
			AU	6330099	A	01-05-2000
			CA	2346698	A1	20-04-2000
			WO	0021954	A1	20-04-2000
			EP	1119566	A1	01-08-2001
			JP	2002527435	T	27-08-2002
DE 19834044	A	03-02-2000	DE	19834044	A1	03-02-2000
			AU	751316	B2	15-08-2002
			AU	5284099	A	21-02-2000
			BG	105177	A	30-11-2001
			BR	9912562	A	02-05-2001
			CA	2339071	A1	10-02-2000
			CN	1317005	T	10-10-2001
			WO	0006569	A1	10-02-2000
			EP	1102768	A1	30-05-2001
			HU	0103815	A2	29-07-2002
			JP	2002521483	T	16-07-2002
			NO	20010149	A	26-03-2001
			PL	345675	A1	02-01-2002
			SK	1302001	A3	06-08-2001
			TR	200100238	T2	21-06-2001
WO 0006567	A	10-02-2000	DE	19834045	A1	03-02-2000
			AU	5160499	A	21-02-2000
			WO	0006567	A1	10-02-2000
			EP	1104421	A1	06-06-2001
			JP	2002521481	T	16-07-2002

Translation

49

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference LEA36099-WO	FOR FURTHER ACTION. See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP2003/004304	International filing date (*day/month/year*) 25 April 2003 (25.04.2003)	Priority date (*day/month/year*) 08 May 2002 (08.05.2002)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D 471/04		
Applicant BAYER HEALTHCARE AG		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 2 sheets, including this cover sheet.

☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of _____ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 30 October 2003 (30.10.2003)	Date of completion of this report 20 February 2004 (20.02.2004)
Name and mailing address of the IPEA/EP Facsimile No.	Authorized officer Telephone No.

I. Basis of the report

The basis of international preliminary examination report is the application as originally filed.

V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability

In light of the documents cited in the international search report, it is considered that the invention as defined in at least some of the claims does not appear to meet the criteria mentioned in Article 33(1) PCT, i.e. does not appear to be novel and/or to involve an inventive step (see international search report, in particular the documents cited X and/or Y and corresponding claim references).

51

Traducción

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
(Artículo 36 y Regla 70 del PCT)

Referencia del expediente del agente o solicitante LE A 36099-WO	PARA ACTUACIONES ADICIONALES	Ver notificación de Transmisión del Reporte de Examen Preliminar (Formato PCT/IPEA416)
Solicitud Internacional No. PCT/EP03/004304	Fecha de presentación internacional (*día/mes/año*) 25de abril de 2003	Fecha de prioridad (*día/mes/año*) 08 de mayo de 2002
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC C07D 471/04		
Solicitante BAYER HEALTHCARE AG		

1. Este informe de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Administración encargada del Examen Preliminar Internacional y se envía al solicitante en concordancia con el artículo 36.

2. Este **INFORME** consta de una total de __2__ hojas, incluyendo la portada

   ☐ Este informe también se acompaña de **ANEXOS**, esto es documentos de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos que han sido corregidos y que son la base de este informe y/o documentos que contienen rectificaciones realizadas ante esta Administración (Ver Regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas según el PCT)

   Estos anexos constan de un total de _____ hojas.

3. Este informe contiene indicaciones relativas a los siguientes aspectos:

   I ☒ Fundamentos del Informe
   II ☐ Prioridad
   III ☐ No se establece concepto relativo a la novedad, nivel inventivo y aplicación industrial
   IV ☐ Carencia de unidad de la invención
   V ☒ Declaración razonada según el artículo 35(2), en relación con la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial; citaciones y explicaciones que soportan dicha declaración
   VI ☐ Ciertos documentos citados
   VII ☐ Ciertos defectos de la solicitud internacional
   VIII ☐ Ciertas observaciones respecto a la solicitud internacional

Fecha de presentación de la demanda 30 de octubre de 2003	Fecha de terminación de este reporte 20 de febrero de 2004
Nombre y dirección de correo de la autoridad encargada del examen preliminar	Funcionario Autorizado Teléfono No.

I. Base del Informe

La base del informe de examen preliminar internacional es la solicitud como se presentó originalmente.

V. Declaración motivada según la Regla 66.2 (a)(ii) con relación a la novedad, el nivel inventivo y la aplicación industrial

A la luz de los documentos citados en el informe de búsqueda internacional, se considera que la invención como se define en al menos algunas de las reivindicaciones no parece cumplir con los criterios mencionados en el articulo 33(1) del PCT, es decir, no parece ser novedosa y/o constituir un nivel inventivo (ver informe de búsqueda internacional, en particular los documentos citados con X y/o Y y las reivindicaciones correspondientes citadas).

0	Vom Anmeldeamt auszufüllen	
0-1	Internationales Aktenzeichen.	
0-2	Internationales Anmeldedatum	
0-3	Name des Anmeldeamts und "PCT International Application"	
0-4	Formular - PCT/RO/101 PCT-Antrag	
0-4-1	erstellt durch Benutzung von	PCT-EASY Version 2.92 (aktualisiert 01.10.2002)
0-5	Antragsersuchen Der Unterzeichnete beantragt, daß die vorliegende internationale Anmeldung nach dem Vertrag über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens behandelt wird	
0-6	(Vom Anmelder gewähltes) Anmeldeamt	Europäisches Patentamt (EPA) (RO/EP)
0-7	Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts	LEA36099-WO
I	Bezeichnung der Erfindung	CARBAMAT-SUBSTITUIERTE PYRAZOLOPYRIDINE
II	Anmelder	
II-1	Diese Person ist	nur Anmelder
II-2	Anmelder für	Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US
II-4	Name	BAYER AKTIENGESELLSCHAFT
II-5	Anschrift:	D-51368 Leverkusen Deutschland
II-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
II-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE
II-8	Telefonnr.	0214 30 71166
II-9	Telefaxnr.	0214 30 53482
III-1	Anmelder und/oder Erfinder	
III-1-1	Diese Person ist	Anmelder und Erfinder
III-1-2	Anmelder für	Nur US
III-1-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	ALONSO-ALIJA, Cristina
III-1-5	Anschrift:	August-Macke-Weg 3 D-42781 Haan Deutschland
III-1-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	ES
III-1-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE

III-2	Anmelder und/oder Erfinder	
III-2-1	Diese Person ist	Anmelder und Erfinder
III-2-2	Anmelder für	Nur US
III-2-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	BISCHOFF, Erwin
III-2-5	Anschrift:	Pahlkestr. 73 D-42115 Wuppertal Deutschland
III-2-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
III-2-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE
III-3	Anmelder und/oder Erfinder	
III-3-1	Diese Person ist	Anmelder und Erfinder
III-3-2	Anmelder für	Nur US
III-3-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	MÜNTER, Klaus
III-3-5	Anschrift:	Memeler Str. 54 D-42489 Wülfrath Deutschland
III-3-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
III-3-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE
III-4	Anmelder und/oder Erfinder	
III-4-1	Diese Person ist	Anmelder und Erfinder
III-4-2	Anmelder für	Nur US
III-4-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	STASCH, Johannes-Peter
III-4-5	Anschrift:	Alfred-Nobel-Str. 109 D-42651 Solingen Deutschland
III-4-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
III-4-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE
III-5	Anmelder und/oder Erfinder	
III-5-1	Diese Person ist	Anmelder und Erfinder
III-5-2	Anmelder für	Nur US
III-5-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	STAHL, Elke
III-5-5	Anschrift:	Reuterstr. 124 D-51467 Bergisch Gladbach Deutschland
III-5-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
III-5-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE
III-6	Anmelder und/oder Erfinder	
III-6-1	Diese Person ist	Anmelder und Erfinder
III-6-2	Anmelder für	Nur US
III-6-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	WEIGAND, Stefan
III-6-5	Anschrift:	Rückertweg 35 D-42115 Wuppertal Deutschland
III-6-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
III-6-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE

III-7	Anmelder und/oder Erfinder	
III-7-1	Diese Person ist	Anmelder und Erfinder
III-7-2	Anmelder für	Nur US
III-7-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	FEURER, Achim
III-7-5	Anschrift:	Erlbrunnenweg 5 D-69259 Wilhelmsfeld Deutschland
III-7-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
III-7-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE
IV-1	Anwalt oder gemeinsamer Vertreter; oder besondere Zustellanschrift Die unten bezeichnete Person ist/wird hiermit bestellt, um den (die) Anmelder vor den Internationalen Behörden zu vertreten, und zwar als:	gemeinsamer Vertreter
IV-1-1	Name	BAYER AKTIENGESELLSCHAFT
IV-1-2	Anschrift:	D-51368 Leverkusen Deutschland
IV-1-3	Telefonnr.	0214 30 71166
IV-1-4	Telefaxnr.	0214 30 53482
V	Bestimmung von Staaten	
V-1	Regionales Patent (andere Schutzrechtsarten oder Verfahren sind ggf. in Klammern nach der (den) betreffenden Bestimmung(en) angegeben)	AP: GH GM KE LS MW MZ SD SL SZ TZ UG ZM ZW und jeder weitere Staat, der Mitgliedstaat des Harare-Protokolls und Vertragsstaat des PCT ist EA: AM AZ BY KG KZ MD RU TJ TM und jeder weitere Staat, der Mitgliedsstaat des Eurasischen Patentübereinkommens und Vertragsstaat des PCT ist EP: AT BE BG CH&LI CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR IE IT LU MC NL PT SE SK TR und jeder weitere Staat, der Mitgliedsstaat des Europäischen Patentübereinkommens und Vertragsstaat des PCT ist OA: BF BJ CF CG CI CM GA GN GQ GW ML MR NE SN TD TG und jeder weitere Staat, der Mitgliedstaat der OAPI und Vertragsstaat des PCT ist
V-2	Nationales Patent (andere Schutzrechtsarten oder Verfahren sind ggf. in Klammern nach der (den) betreffenden Bestimmung(en) angegeben)	AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY BZ CA CH&LI CN CO CR CU CZ DE DK DM DZ EC EE ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG KP KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MA MD MG MK MN MW MX MZ NO NZ OM PH PL PT RO RU SC SD SE SG SI SK SL TJ TM TN TR TT TZ UA UG US UZ VC VN YU ZA ZM ZW

V-3	Nationales Patent (Staaten, die dem PCT nach Veröffentlichung dieser PCT-EASY-Version beigetreten sind.)	und alle weiteren Staaten, die am Anmeldetag dem PCT angehören.	
V-5	Erklärung bzgl. vorsorglicher Bestimmungen Zusätzlich zu den unter Punkten V-1, V-2 and V-3 vorgenommenen Bestimmungen nimmt der Anmelder nach Regel 4.9 Absatz b auch alle anderen nach dem PCT zulässigen Bestimmungen vor mit Ausnahme der nachstehend unter Punkt V-6 angegebenen Staaten. Der Anmelder erklärt, daß diese zusätzlichen Bestimmungen unter dem Vorbehalt einer Bestätigung stehen und jede zusätzliche Bestimmung, die vor Ablauf von 15 Monaten ab dem Prioritätsdatum nicht bestätigt wurde, nach Ablauf dieser Frist als vom Anmelder zurückgenommen gilt.		
V-6	Staaten, die von der Erklärung über vorsorgliche Bestimmungen ausgenommen werden	KEINE	
VI-1	Priorität einer früheren nationalen Anmeldung beansprucht		
VI-1-1	Anmeldedatum	08 Mai 2002 (08.05.2002)	
VI-1-2	Nummer	10220570.1	
VI-1-3	Staat	DE	
VII-1	Gewählte internationale Recherchenbehörde	Europäisches Patentamt (EPA) (ISA/EP)	
VIII	Erklärungen	Anzahl der Erklärungen	
VIII-1	Erklärung hinsichtlich der Identität des Erfinders	–	
VIII-2	Erklärung hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, zum Zeitpunkt des internationalen Anmeldedatums, ein Patent zu beantragen und zu erhalten	1	
VIII-3	Erklärung hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, zum Zeitpunkt des internationalen Anmeldedatums, die Priorität einer früheren Anmeldung zu beanspruchen	–	
VIII-4	Erfindererklärung (nur im Hinblick auf die Bestimmung der Vereinigten Staaten von Amerika)	–	
VIII-5	Erklärung hinsichtlich unschädlicher Offenbarungen oder Ausnahmen von der Neuheitsschädlichkeit	–	

VIII-2-1	Erklärung: Berechtigung, ein Patent zu beantragen und zu erhalten Erklärung hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, zum Zeitpunkt des internationalen Anmeldedatums, ein Patent zu beantragen und zu erhalten (Regeln 4.17 Ziffer ii und 51bis.1 Absatz a Ziffer ii), für den Fall, daß eine Erklärung nach Regel 4.17 Ziffer iv nicht einschlägig ist: Name:	in bezug auf diese internationale Anmeldung BAYER AKTIENGESELLSCHAFT ist kraft des nachfolgend Aufgeführten berechtigt, ein Patent zu beantragen und zu erhalten:
VIII-2-1 (ii)		BAYER AKTIENGESELLSCHAFT ist berechtigt, als Arbeitgeber des Erfinders, ALONSO-ALIJA, Cristina
VIII-2-1 (ii)		BAYER AKTIENGESELLSCHAFT ist berechtigt, als Arbeitgeber des Erfinders, BISCHOFF, Erwin
VIII-2-1 (ii)		BAYER AKTIENGESELLSCHAFT ist berechtigt, als Arbeitgeber des Erfinders, MÜNTER, Klaus
VIII-2-1 (ii)		BAYER AKTIENGESELLSCHAFT ist berechtigt, als Arbeitgeber des Erfinders, STASCH, Johannes-Peter
VIII-2-1 (ii)		BAYER AKTIENGESELLSCHAFT ist berechtigt, als Arbeitgeber des Erfinders, STAHL, Elke
VIII-2-1 (ii)		BAYER AKTIENGESELLSCHAFT ist berechtigt, als Arbeitgeber des Erfinders, WEIGAND, Stefan
VIII-2-1 (ii)		BAYER AKTIENGESELLSCHAFT ist berechtigt, als Arbeitgeber des Erfinders, FEURER, Achim
VIII-2-1 (bc)	Diese Erklärung wird abgegeben im Hinblick auf:	alle Bestimmungsstaaten (mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika)

IX	Kontrolliste	Anzahl der Blätter	Elektronische Datei(en) beigefügt
IX-1	Antrag (inklusive Erklärungsblätter)	6	-
IX-2	Beschreibung	44	-
IX-3	Ansprüche	7	-
IX-4	Zusammenfassung	1	EZABST00.TXT
IX-5	Zeichnung(en)	0	-
IX-7	INSGESAMT	58	
	Beigefügte Unterlagen	Unterlage(n) in Papierform beigefügt	Elektronische Datei(en) beigefügt
IX-8	Blatt für die Gebührenberechnung	✓	-
IX-9	Original einer gesonderten Vollmacht	✓	-
IX-13	Prioritätsbeleg(e)	Unterlage(n) VI-1	-
IX-17	PCT-EASY-Diskette	-	Diskette
IX-19	Nr. der Abb. der Zeichn., die mit der Zusammenf. veröffentlicht werden soll		
IX-20	Sprache der Int. Anmeldung	Deutsch	
X-1	Unterschrift des Anmelders, des Anwalts oder des Gemeinsamen Vertreters	ppa. Petrovicki i.V. Dr. Beyreuther	
X-1-1	Name	ppa. Dr. Petrovicki i.V. Dr. Beyreuther BAYER AKTIENGESELLSCHAFT	

VOM ANMELDEAMT AUSZUFÜLLEN

10-1	Datum des tatsächlichen Eingangs dieser internationalen Anmeldung	
10-2	Zeichnung(en):	
10-2-1	Eingegangen	
10-2-2	Nicht eingegangen	
10-3	Geändertes Eingangsdatum aufgrund nachträglich, jedoch fristgerecht eingeg. Unterlage(n) oder Zeichnung(en) zur Vervollständigung dieser int. Anmeldung	
10-4	Datum des fristgerechten Eingangs der Berichtigung nach PCT Artikel 11(2)	
10-5	Internationale Recherchenbehörde	ISA/EP
10-6	Übermittlung des Recherchenexemplars bis zur Zahlung der Recherchengebühr aufgeschoben	

VOM INTERNATIONALEN BÜRO AUSZUFÜLLEN

11-1	Datum des Eingangs des Aktenexemplars beim internationalen Büro	

VIII-2-1	**Declaración: Autorización para solicitar y obtener una patente** Declaración con relación a la autorización del solicitante, de solicitar y obtener en el momento de la fecha de solicitud internacional una patente (reglas 4.17 ítem ii y 51bis. 1 párrafo a ítem ii), para el caso, que una declaración de acuerdo con la regla 4.17 ítem iv no sea pertinente: Nombre:	con relación a esta solicitud internacional BAYER AKTIENGESELLSCHAFT esta en poder de lo citadoa a continuacion autorizado para solicitar y obtener una patente:
VIII-2-1 (ii)		BAYER AKTIENGESELLSCHAFT está autorizado como empleador del inventor, ALONSO-ALIJA, Cristina
VIII-2-1 (ii)		BAYER AKTIENGESELLSCHAFT esta autorizado como empleador del inventor, BISCHOFF, Erwin
VIII-2-1 (ii)		BAYER AKTIENGESELLSCHAFT esta autorizado como empleador del inventor, MÜNTER, Klaus
VIII-2-1 (ii)		BAYER AKTIENGESELLSCHAFT esta autorizado como empleador del inventor, STASCH, Johannes-Peter
VIII-2-1 (ii)		BAYER AKTIENGESELLSCHAFT esta autorizado como empleador del . inventor, STAHL, Elke
VIII-2-1 (ii)		BAYER AKTIENGESELLSCHAFT esta autorizado como empleador del inventor, WEIGAND, Stefan
VIII-2-1 (ii)		BAYER AKTIENGESELLSCHAFT esta autorizado como empleador del inventor, FEURER, Achim
VIII-2-1 (ix)	**Esta declaración se emite en vista de:**	todos los estados designados (a excepción de los Estados Unidos de América)

PIRAZOLPIRIDINAS SUSTITUIDAS CON CARBAMATO

La presente invención se refiere a compuestos que estimulan la guanilatociclasa soluble, a su preparación y a su uso como medicamentos, especialmente como medicamentos para el tratamiento de enfermedades cardiocirculatorias y/o disfunción sexual.

Uno de los sistemas de transmisión celular más importantes en las células de mamíferos es el guanosinaminofosfato cíclico (cGMP). Junto con el monóxido de nitrógeno (NO), que se libera en el endotelio y transmite señales hormonales y mecánicas, forma el sistema NO/cGMP. Las guanilatociclasas catalizan la biosíntesis de cGMP a partir de guanosintrifosfato (GTP). Los representantes conocidos hasta ahora de esta familia se dividen tanto según características estructurales como también según el tipo de ligandos en dos grupos: las guanilatociclasas estimulables mediante péptidos natriuréticos particuladas y las guanilatociclasas estimulables mediante NO solubles. Las guanilatociclasas solubles se componen de dos sub-unidades y contienen muy probablemente un hematíe por heterodímero, que es una parte del centro regulatorio. Esto presenta una significancia central para el mecanismo de activación. El NO puede unirse al átomo de hierro del hematíe y de esta forma aumentar claramente la actividad del enzima. Por el contrario las preparaciones libres de hematíes no se estimulan mediante NO. También el CO está en disposición de atacar al átomo central de hierro del hematíe, en donde la estimulación mediante CO es claramente inferior que la estimulación mediante NO.

Mediante la formación de cGMP y la regulación resultante de esto de las

fosfodiesterasas, canales de iones y proteinquinasas, la guanilatociclasa juega un papel relevante en los distintos procesos fisiológicos, especialmente en la relajación y proliferación de células del músculo liso, agregación y adhesión de plaquetas y en la transmisión de señales neuronales así como en enfermedades que se basan en un trastorno de los fenómenos mencionados previamente. En condiciones patofisiológicas se puede suprimir el sistema NO/cGMP, lo que por ejemplo puede llevar a una presión sanguínea alta, una activación de las plaquetas, una proliferación celular multiplicada, disfunción del endotelio, ateroesclerosis, angina de pecho, insuficiencia cardiaca, trombosis, apoplejía, disfunción sexual e infarto de miocardio.

Una posibilidad de tratamiento independiente del NO sobre la influencia de la ruta de la señal de cGMP en organismos independiente del NO para tales enfermedades se basa en la alta eficiencia que se espera y los pocos efectos secundarios un planteamiento muy prometedor.

Para la estimulación terapéutica de la guanilatociclasa soluble se usaron exclusivamente hasta la actualidad compuestos como nitratos orgánicos, cuyo efecto se basa en el NO. Este se forma mediante bioconversión y activa la guanilatociclasa soluble mediante ataque al átomo central de hierro del hematíe. Además de los efectos secundarios se encuentra en las desventajas críticas de este modo de tratamiento el desarrollo de tolerancia.

En los últimos años se describieron algunas sustancias que estimulan directamente la guanilatociclasa soluble, es decir, sin liberación previa de NO, como por ejemplo el 3-(5'-hidroximetil-2'-furil)-1-bencilindazol (YC-1, Wu y col., Blood 84 (1994), 4226; Mülsch y col., Brit. J. Pharmacol. 120 (1997), 681), ácidos grasos (Goldberg y col., J. Biol. Chem. 252 (1977), 1279),

hexafluorofosfato de difeniliodonio (Pettibone y col., Eur. J. Pharmacol. 116 (1985), 307), isoliquiritigenina (Yu y col., Brit. J. Pharmacol. 114 (1985), 1587) así como distintos derivados de pirazol sustituidos (documento WO 98/16223).

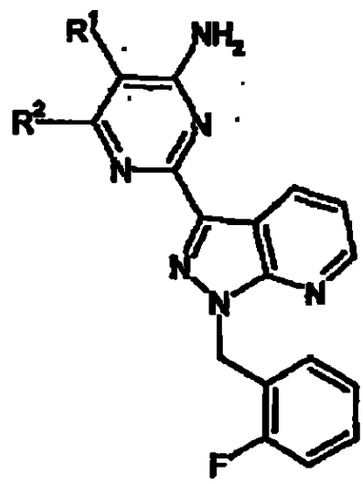
Además se describen en los documentos WO 98/16507, WO 98/23619, WO 00/06567, WO 00/06568, WO 00/06569, WO 00/21954, WO 02/42299, WO 02/42300, WO 02/42301, WO 02/42302, WO 02/092596 y WO 03/004503 derivados de pirazolpiridina como estimuladores de la guanilatociclasa soluble. Entre otros se describen también ahí pirazolpiridinas que presentan un resto pirimidina en la posición 3. Tales compuestos muestran una actividad in vitro muy alta relacionada con la estimulación de la guanilatociclasa soluble. Sin embargo se muestra que estos compuestos presentan desventajas en lo referente a sus propiedades in vivo como por ejemplo su comportamiento en el hígado, su comportamiento farmacocinético, su relación de dosis - efecto o su forma de metabolización.

Fue por tanto el objetivo de la presente invención proporcionar otros derivados de pirazolpiridina, los cuales actúen como estimuladores de la guanilatociclasa soluble, pero que no presenten las desventajas anteriormente dadas de los compuestos según el estado de la técnica.

Este objetivo se consigue mediante los compuestos de acuerdo con la invención según la reivindicación 1. Esta nueva clase de derivados de pirazolpiridina se caracteriza por un resto pirimidina en la posición 3, que presenta un determinado modelo de sustitución, a saber, un resto carbamato en la posición 5 del anillo de pirimidina así como un grupo amino en la posición 4 del anillo de pirimidina.

En particular la presente invención se refiere a compuestos de fórmula

(I)



(I),

en la que

R^1 representa $-NR^3C(=O)OR^4$,

R^2 representa hidrógeno o NH_2,

R^3 representa hidrógeno o alquilo (C_1-C_4),

R^4 representa alquilo (C_1-C_6),

así como sales, isómeros e hidratos de estos.

Son preferidos los compuestos de fórmula (I), en los que

R^1 representa $-NR^3C(=O)OR^4$,

R^2 representa hidrógeno o NH_2,

R^3 representa alquilo (C_1-C_4),

R^4 representa alquilo (C_1-C_4),

así como sales, isómeros e hidratos de estos.

Son especialmente preferidos los compuestos de fórmula (I), en los que

R^1 representa $-NR^3C(=O)OR^4$,

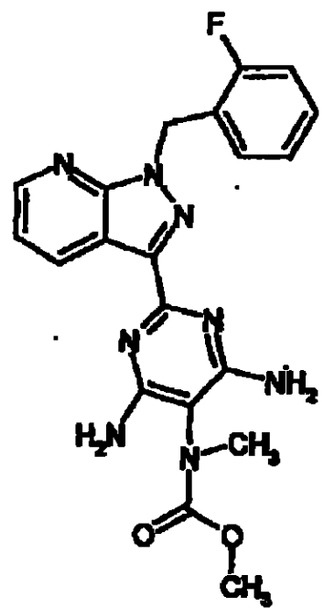
R^2 representa NH_2,

R^3 representa metilo o etilo,

R^4 representa metilo, etilo o isopropilo,

así como sales, isómeros e hidratos de estos.

Se prefiere especialmente el compuesto 4,6-diamino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazol[3,4-b]piridin-3-il]-5-pirimidinil(metil)carbamato de metilo del ejemplo 8:



Los compuestos de acuerdo con la invención de fórmula (I) se pueden presentar también en forma de sus sales. Por lo general son de mencionar aquí las sales con bases o ácidos orgánicos o inorgánicos.

En el marco de la presente invención se prefieren sales fisiológicamente aceptables. Las sales fisiológicamente aceptables del compuesto de acuerdo con la invención pueden ser sales de sustancias de acuerdo con la invención con ácidos minerales, ácidos carboxílicos o ácidos sulfónicos. Son especialmente preferidas, por ejemplo, las sales con ácido clorhídrico, ácido

bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido naftalindisulfónico, ácido acético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico o ácido benzoico.

Las sales fisiológicamente aceptables pueden ser igualmente sales de metal o de amonio de compuestos de acuerdo con la invención, las cuales poseen un grupo carboxilo libre. Son especialmente preferidas, por ejemplo, las sales de sodio, potasio, magnesio o calcio, así como las sales de amonio que se derivan de amoniaco, o aminas orgánicas como, por ejemplo, etilamina, di- o trietilamina, di- o trietanolamina, diciclohexilamina, dimetilaminometanol, arginina, lisina o etilendiamina.

Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden presentar en formas tautoméricas. Esto es conocido por el especialista en la técnica, y tales formas están igualmente comprendidas en el alcance de la invención.

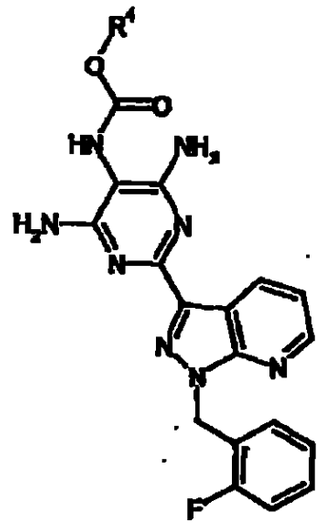
Además los compuestos de acuerdo con la invención pueden proponerse en forma de sus posibles hidratos.

Alquilo representa un resto alquilo lineal o ramificado, por lo general con 1 a 6, preferiblemente 1 a 4, se prefiere especialmente 1 a 3 átomos de carbono, a modo de ejemplo y preferiblemente metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, terc-butilo, n-pentilo y n-hexilo.

Halógeno representa en el marco de la invención fluoro, cloro, bromo y yodo.

Es objeto de la presente invención también un procedimiento para la preparación de los compuestos de acuerdo con la invención de fórmula (I). Estos se pueden preparar

[A] mediante reacción de compuesto de fórmula (Ia)



(Ia),

en la que

R^4 es como se definió anteriormente,

con compuestos de fórmula (II)

$$R^3\text{-}X^1 \quad (II),$$

en la que

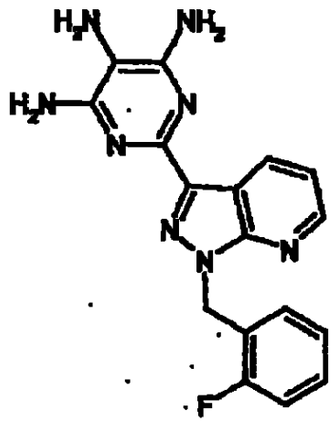
R^3 es como se definió anteriormente y

X^1 representa un grupo saliente como por ejemplo halógeno, preferiblemente yodo o mesilato,

dado el caso en un disolvente orgánico con enfriamiento para dar los compuestos de fórmula (I),

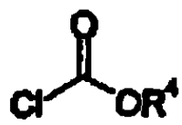
o

[B] mediante reacción del compuesto de fórmula (III)



(III),

con compuestos de fórmula (IV)



(IV),

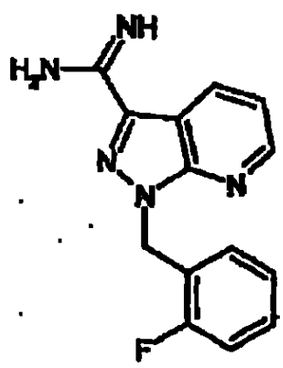
en la que

R^4 es como se definió anteriormente,

dado el caso en un disolvente orgánico para dar compuestos de fórmula (Ia),

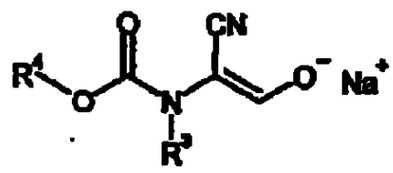
o

[C] mediante reacción del compuesto de fórmula (V)



(V)

con compuestos de fórmula (VI)

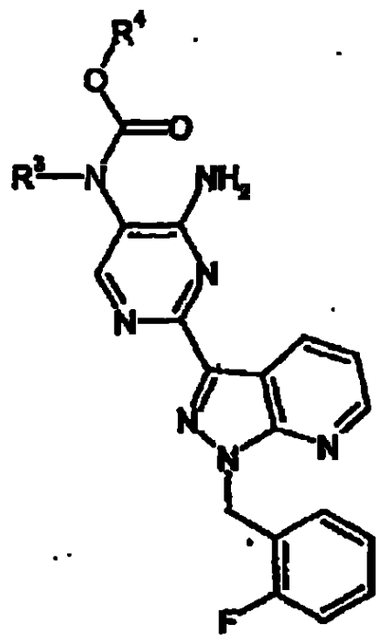


(VI),

en la que

R^3 y R^4 son como se definieron anteriormente,

dado el caso en un disolvente orgánico con calentamiento para dar los compuestos de fórmula (Ib)



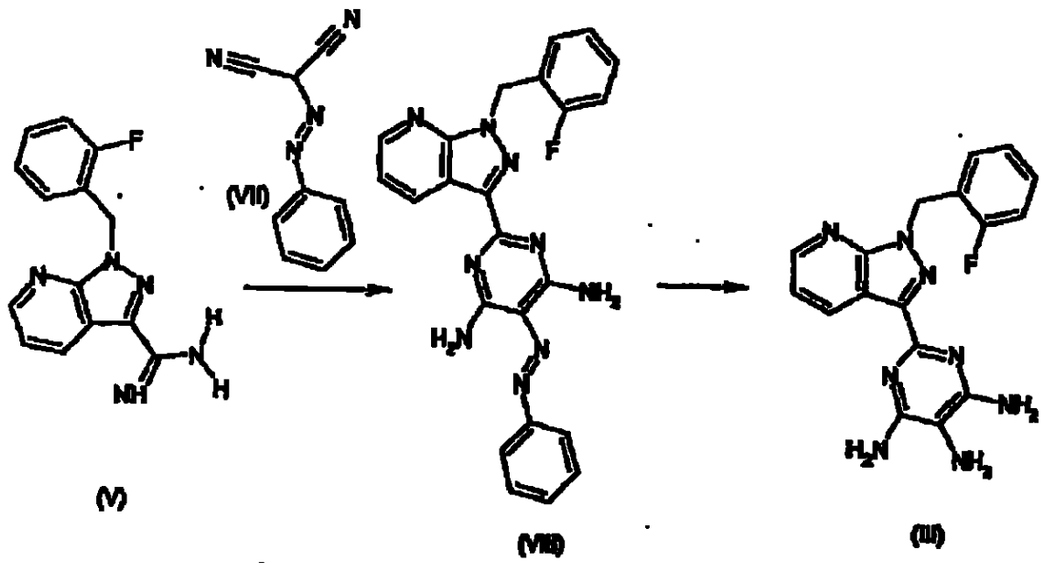
(Ib),

en la que

R^3 y R^4 son como se definieron anteriormente.

Los compuestos de fórmulas (II) y (IV) se adquieren comercialmente, son conocidos de la bibliografía o se pueden sintetizar de forma conocida por el especialista en la técnica.

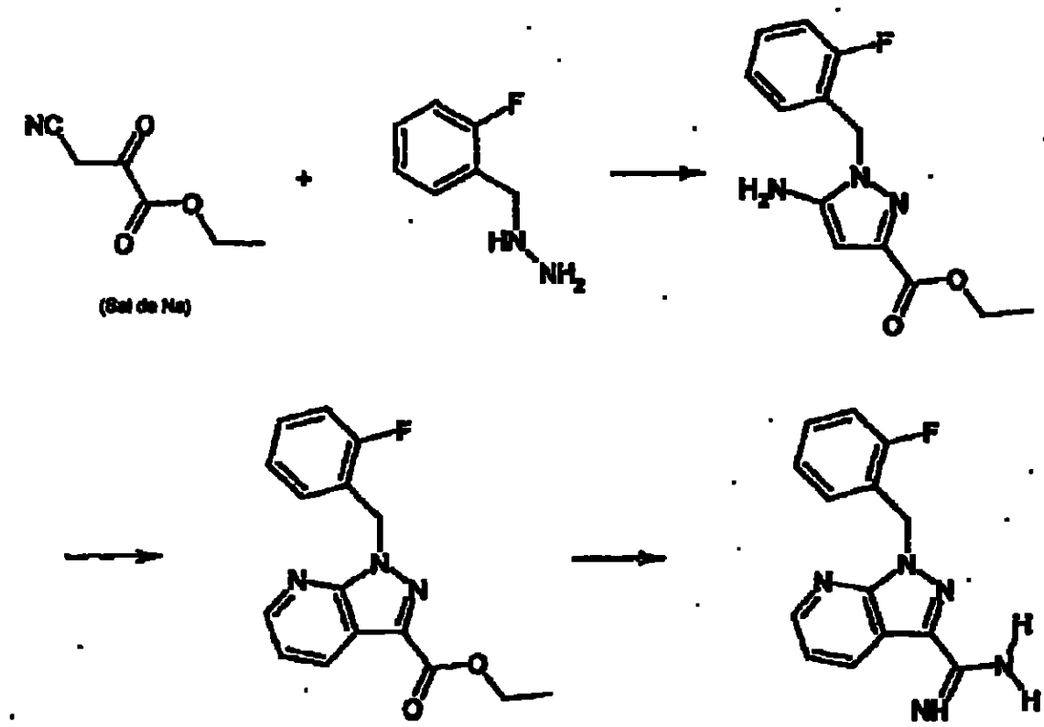
Los compuestos de fórmula (III) se preparan según el siguiente esquema de reacción:



El compuesto (III) se obtiene en una síntesis de dos etapas mediante reacción del compuesto (V) con el compuesto (VII) para dar el compuesto (VIII) comprendiendo la etapa de procedimiento [C] y a continuación hidrogenación del compuesto (VIII) con níquel Raney acuoso. La hidrogenación se puede llevar a cabo en un disolvente orgánico, por ejemplo, dimetilformamida, preferiblemente a presión elevada, por ejemplo de 50 a 70 psi, preferiblemente a 65 bar, y agitación de la solución de reacción durante varias horas, por ejemplo durante 22 horas, a temperatura elevada, por ejemplo de 40 a 80° C, preferiblemente de 60° C a 65° C.

El compuesto (VII) se puede sintetizar en analogía a L. F. Cavalieri, J. F. Tanker, A. Bendich, J. Am. Chem. Soc., 1949, 71, 533.

El compuesto (V) se prepara según el siguiente esquema de reacción:



El compuesto (V) se obtiene en una síntesis de varias etapas a partir de la sal de sodio del éster etílico del ácido cianopiroracémico conocido de la bibliografía (Borsche y Manteuffel, Liebigs. Ann. Chem. 1934, 512, 97). Mediante esta reacción con 2-fluorobencilhidrazina con calentamiento en una atmósfera de gas protector en un disolvente inerte como dioxano se obtiene éster etílico del ácido 5-amino-1-(2-fluorobencil)-pirazol-3-carboxílico, que se puede ciclar mediante reacción con dimetilaminoacroleína en medio ácido con atmósfera de gas protector y calentamiento hasta el derivado de piridina correspondiente. Este derivado de piridina, el éter etílico del ácido 1-(2-fluorobencil)-1H-pirazol[3,4-b]piridin-3-carboxílico se transforma en el compuesto (V) mediante una secuencia en varias etapas, constituida por transformación del éster con amoniaco en la amida correspondiente, deshidratación con un agente de deshidratación como el anhídrido del ácido trifluoroacético para dar el derivado

de nitrilo correspondiente, reacción del derivado de nitrilo con metilato de sodio y finalmente reacción con cloruro de amonio.

Los compuestos de fórmula (V) se pueden sintetizar según procedimientos conocidos por el especialista en la técnica a partir de los carbamatos correspondientes mediante reacción con éster etílico del ácido fórmico. Los carbamatos se pueden preparan análogamente a Q. Li. Chu, T. W. Daniel, A. Claiborne, C. S. Cooper, C. M. Lee, J. Med. Chem. 39 (1996) 3070 – 3088.

La reacción de los compuestos de fórmulas (Ia) y (II) para dar compuestos de fórmula (I) se puede llevar a cabo mediante uso de los reactantes en cantidades equimolares en un disolvente orgánico, por ejemplo dimetilformamida o tetrahidrofurano, preferiblemente en presencia de 1 a 2 equivalentes, preferiblemente de 1,1 a 1,5 equivalentes de una base, como por ejemplo hidruro de sodio o N,N-bistrimetilsililamida sódica, preferiblemente a presión normal y agitación de la solución de reacción durante pocas horas, por ejemplo durante 1 hora, con enfriamiento, por ejemplo a -10° C hasta temperatura ambiente, preferiblemente a 0° C.

La reacción de los compuestos de fórmulas (III) y (IV) para dar compuestos de fórmula (Ia) se puede llevar a cabo mediante uso de los reactantes en cantidades equimolares en un disolvente orgánico, por ejemplo de una base orgánica, preferiblemente piridina, preferiblemente a presión normal y agitación de la solución de reacción durante varias horas, por ejemplo durante 12 horas, de 0° C hasta temperatura ambiente, preferiblemente a temperatura ambiente.

La reacción de los compuestos de fórmulas (V) y (VI) para dar

compuestos de fórmula (Ib) o de compuestos de fórmulas (V) y (VII) para dar compuestos de fórmula (VIII) se puede llevar a cabo mediante uso de los reactantes en cantidades equimolares referidas al uso del compuesto de fórmula (VI) en ligero exceso en un disolvente orgánico como, por ejemplo, en un hidrocarburo como tolueno o xileno o en N,N-dimetilformamida, preferiblemente en presencia de 2 – 3 equivalentes, preferiblemente 2 equivalentes de una base, como por ejemplo, trietilamina o etanolato de sodio, preferiblemente a presión normal y agitación de la solución de reacción durante varias horas, por ejemplo durante 9 horas, a temperatura elevada, por ejemplo a 80 – 160° C, preferiblemente a 100 – 150° C, especialmente a 110° C.

Los compuestos de acuerdo con la invención de fórmula (I) muestran un espectro de actividad farmacológica valioso, no previsible.

Los compuestos de acuerdo con la invención de fórmula (I) provocan una relajación de los vasos y una inhibición de la agregación de los trombocitos y llevan a una reducción de la presión sanguínea así como a un aumento del flujo sanguíneo coronario. Estos efectos intervienen en una estimulación directa de la guanilatociclasa soluble y en una subida de cGMP intracelular. Además los compuestos de acuerdo con la invención de fórmula (I) refuerzan el efecto de sustancias que aumentan el nivel de cGMP como, por ejemplo, el EDRF (factor de relajación derivado del endotelio), donadores de NO, protoporfirina IX, ácido araquidónico o derivados de fenilhidrazina.

Estos pueden por tanto usarse en medicamentos para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares como, por ejemplo, para el tratamiento de la presión sanguínea alta y la insuficiencia cardiaca, agina de pecho estable e inestable, enfermedades vasculares periféricas y cardiacas, de arritmias, para

el tratamiento de enfermedades tromboembólicas e isquemia como infarto de miocardio, apoplejía cerebral, ataques transitorios e isquémicos, trastornos de la circulación sanguínea periférica, prevención de la restenosis como tras terapias de trombólisis, angioplastias transluminales percutáneas (PTA), angioplastias coronarias transluminales percutáneas (PCTA), derivación así como para el tratamiento de ateroesclerosis, enfermedades asmáticas y enfermedades del sistema urogenital como, por ejemplo, hipertrofia prostática, disfunción eréctil, disfunción sexual femenina, osteoporosis, glaucoma, hipertonía pulmonar, gastroparasis e incontinencia.

Los compuestos de acuerdo con la invención de fórmula (I) son también adecuados para la lucha contra enfermedades en el sistema nervioso central, que se caracterizan por trastornos del sistema NO/cGMP. Son especialmente adecuados para la mejora de la percepción, capacidad de concentración, capacidad de aprendizaje o capacidad de memoria tras trastornos cognitivos, como las que se presentan especialmente en situaciones/enfermedades/síndromes como "daño cognitivo suave", trastornos del aprendizaje y de la memoria asociados con la edad, pérdida de memoria asociada con la edad, demencia vascular, trauma craneoencefálico, apoplejía, demencia, que se presenta tras apoplejías ("demencia post-apoplejía"), trauma craneoencefálico post-traumático, trastornos de la concentración generales, trastornos de la concentración en niños con problemas de aprendizaje y memoria, enfermedad de Alzheimer, demencia con corpúsculos de Lewy, demencia con degeneración de los lóbulos frontales incluyendo el síndrome de Pick, enfermedad de Parkinson, palsia nuclear progresiva, demencia con degeneración corticobasal, esclerosis aminolateral (ALS), enfermedad de

Huntington, esclerosis múltiple, degeneración talámica, demencia de Creutzfeld-Jacob, demencia por HIV (virus de inmunodeficiencia humana), esquizofrenia con demencia o psicosis de Korsakoff. Son adecuados también para el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central como estados de miedo, tensión y depresión, disfunciones sexuales condicionadas por el nervio central y trastornos del sueño, así como regulación de trastornos patológicos de ingestión de alimentos, estimulantes y agentes adictivos.

Además son adecuados los compuestos de acuerdo con la invención de fórmula (I) también para la regulación de la circulación sanguínea cerebral y por ello constituyen agentes valiosos para la lucha contra la migraña.

También son adecuados los compuestos de acuerdo con la invención de fórmula (I) para la profilaxis y lucha contra las consecuencias de los fenómenos de infarto cerebral (apoplejía cerebral), como apoplejía, isquemia cerebral y trauma craneoencefálico. Igualmente se pueden usar para la lucha contra los estados de dolor.

Además los compuestos de acuerdo con la invención de fórmula (I) poseen efecto anti-inflamatorio y se pueden usar, por tanto, como agentes que inhiben la inflamación.

Además de esto, la presente invención comprende también la combinación de al menos un compuesto de acuerdo con la invención de fórmula (I) con uno o varios nitratos o donadores de NO orgánicos.

Los nitratos y donadores de NO orgánicos en el marco de la invención son por lo general sustancias que desarrollan su efecto terapéutico con la liberación de NO o especies de NO. A modo de ejemplo y preferiblemente son de mencionar: nitroprusida de sodio, nitroglicerina, dinitrato de isosorbida,

mononitrato de isosorbida, molsifomina y SIN-1.

Además la presente invención comprende también la combinación con uno o varios compuestos que inhiben la disgregación de guanosinmonofosfato cíclico (cGMP). Estos son preferiblemente inhibidores de las fosfodiesterasas 1, 2 y 5; según nomenclatura de Beavo y Reifsnyder (1990) TiPS 11 páginas 150 a 155. Son especialmente preferidos a este respecto los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (inhibidor V de la PDE), especialmente uno de los compuestos Sidenafil (Viagra™, documento EP-A 0 462 756, documento WO 94/28902), Vardenafil (documento WO 99/24433) o Tadalafil (documento WO 95/19978). Mediante estos inhibidores se potencia el efecto de los compuestos de acuerdo con la invención y aumenta el efecto farmacológico deseado.

Experimentación biológica

Efecto relajante de los vasos in vitro

Se aturden conejos mediante golpe en la nuca y se extrae sangre. Se extrae la aorta, se libera del tejido adherido, se trocea en anillos de 1,5 mm de grosor y se colocan individualmente bajo una tensión inicial en 5 ml de baño de órgano con solución de Krebs-Henseleit con carbogén, calentada a 37° C de la siguiente composición (mM): NaCl: 119; KCl: 4,8; $CaCl_2$ x 2 H_2O: 1; $MgSO_4$ x 7 H_2O: 1,4; KH_2PO_4: 1,2; $NaHCO_3$: 25; glucosa: 10. Se registra la fuerza de contracción con células UC2 de Statham, se refuerza y se digitaliza mediante transductor A/D (DAS-1802 HC, Keithley Instruments Munich) así mismo se registra en paralelo sobre una impresora en línea. Para provocar una contracción se añade fenilefrina al baño acumulativamente en concentración creciente. Tras varios ciclos de control se experimenta la sustancia de prueba

en cada caso a la respectiva dosificación creciente y se compara la altura de la contracción con la altura de la contracción conseguida en el último caso previo. A partir de esto se calcula la concentración que se requiere para reducir la altura del valor de control en un 50% (CI_{50}). El volumen de aplicación convencional es de 5 µl, la proporción de DMSO en la solución de baño comprende un 0,1%.

El valor de CI_{50} para el compuesto del ejemplo 1 es de 670 nM, el valor correspondiente para el compuesto del ejemplo 8 es de 500 nM.

Modelo de conejos

Se adaptan conejos Chinchilla adultos, machos con un peso de 3 – 5 kg tras entrega durante varios días en soledad. Estos tienen acceso libre a agua y puede tomar alimento dos horas al día. Los animales se mantienen a un ritmo de 10/14 horas de día-noche (luz encendida a partir de las 8:00 horas), la temperatura ambiente es de 22 – 24° C.

Se usan de tres a seis animales en cada grupo de tratamiento y se pesan directamente antes del comienzo del experimento. Para la administración por vía intravenosa se disuelven las sustancias en Transcutol (GATTEFOSSE GmbH) y se diluye a una proporción de 3/7 con una solución de Cremophor (Cremophor (BASF), agua). Se inyecta un volumen de 0,5 ml/kg en la vena de la oreja. Se inyectan sustancias solubles en agua en una solución de cloruro de sodio al 0,9%.

Para la administración por vía oral se disuelven las sustancias de ensayo en una mezcla de glicerina:agua:polietilenglicol 6:10:9,69 y se aplican en un volumen de 1 ml/kg con la sonda esofágica.

En condiciones de calma no es visible el pene del conejo en la región del

pubis y está recubierto completamente por la piel del pene. La erección se valora de forma que se mide la longitud del pene que sobresale con un pie de rey. La medida se lleva a cabo 5, 10, 15, 30, 45, 60 y 120 minutos tras la administración de la sustancia, según administración por vía oral, además también tras 3, 4, 5 y 6 horas. Para ello se cogen los animales cada vez de la jaula, se retienen por el pellejo del cuello y patas traseras, se vuelven sobre la espalda y se mide. Se llevan a cabo los controles de disolvente correspondientes (bibliografía comparativa: E. Bischoff, K. Schneider, Int. J. of Impotente Res. 2001, 13, 230 – 235; E. Bischoff, U. Niewoehner, H. Haning, M. Es Sayed, T. Schenke, K. H. Schlemmer, The Journal of Urology, 2001, 165, 1316 – 1318; E. Bischoff, Int. J. Impotente Res. 2001, 13, 146 – 148).

La dosis efectiva mínima del compuesto del ejemplo 8 es, en la administración por vía oral, de 0,03 mg/kg (con administración simultánea de 0,2 mg/kg por vía intravenosa de nitroprusida de sodio, SNP).

<u>Determinación de parámetros farmacocinéticos tras administración por vía intravenosa y oral</u>

La sustancia que se va a probar se aplica a los animales (por ejemplo ratón, rata, perro) por vía intravenosa como solución, la aplicación por vía oral tiene lugar como solución o suspensión a través de una sonda esofágica. Tras la administración de la sustancia se extrae sangre de los animales en los momentos de tiempo establecidos, esta se heparíniza y a continuación se obtiene plasma a partir de la misma mediante centrifugación. La sustancia se cuantifica analíticamente en el plasma mediante LC/MSMS (cromatografía líquida / espectrometría de masas – espectroscopia de masas). A partir de los datos de concentración en plasma - tiempo así determinados se calculan los

parámetros farmacocinéticos mediante un programa de cálculo farmacocinético validado.

Tras administración por vía oral de 0,3 y 1,0 mg/kg (como solución en solutol:EtOH:agua 1:1:8) a la rata, el compuesto del ejemplo 8 muestra las siguientes concentraciones en plasma (AUC, área bajo la curva):

AUCnorm (0,3 mg/kg) = 0,326 [kg*h/l]

AUCnorm (1,0 mg/kg) = 0,548 [kg]h/l]

Inhibición de enzimas P450 del citocromo

Se investiga el potencial de inhibición de las isoenzimas P-450, que son importantes para el metabolismo, de forma automatizada en formato de 96 pocillos. A este respecto se usan distintos ensayos.

En los ensayo basado en la formación de metabolitos fluorescentes se usan enzimas recombinantes (por ejemplo, CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 o 3A4) y por lo general sustratos que contienen estructuras parciales de fluoresceína o coumarina. Se usa respectivamente una concentración de sustrato y 8 concentraciones del inhibidor potencial. Tras incubación con el respectivo enzima CYP recombinante se determina por medio del lector de fluorescencia la medida en metabolitos fluorescentes en comparación con el control (sin inhibidor) y se calcula un valor CI_{50} [Anal. Biochem. 248, 188 (1997)].

En el segundo ensayo se usan como fuentes de enzima microsomas de hígado humano y como sustrato selectivo de la isoforma CYP, fenacetina (CYP1A2), diclofenac (CYP2C9), dextrometorfano (CYP2D6) y midazolam (CYP3A4). La formación de los respectivos metabolitos se mide mediante LC-MS/MS. Con la suposición de inhibición competitiva se calculan los valores K_i a

partir de la disminución de la formación de metabolitos en comparación con el control (1 concentraciones de sustrato, 3 concentraciones de inhibidor).

Inducción de enzimas P450 del citocromo en cultivos de células del hígado humano

Para la investigación del potencial de efectos secundarios de las sustancias de acuerdo con la invención respecto a una inducción de enzimas P450 del citocromo se cultivan hepatocitos humanos primarios con una densidad de células de 2,5 x 10^5 células entre dos capas de colágeno en placas de microtítulos de 24 pocillos a 37° C en CO_2 al 5% durante 8 días. Se cambia diariamente el medio de cultivo celular.

Tras 48 horas en cultivo se tratan los hepatocitos durante 5 días en determinación doble con concentraciones distintas de las sustancias de ensayo en comparación con los inductores rifampicina (RIF, 50 µM), omeprazol (OME; 100 µM) y fenobarbital (PB; 2 mM). Las concentraciones finales de las sustancias de ensayo se encuentran en 0,01 – 10 µg/ml.

De los cultivos celulares se determina el efecto inductivo de las sustancias de ensayo sobre los enzimas P450 del citocromo (CYP) 1A2, 2B6, 2C19 y 3A4 mediante adición del sustrato 7-etoxiresorufina (CYP1A2), [^{14}C]-S-mefenitoina (CYP2B6 y 2C19) y [^{14}C]-testosterona (CYP3A4) en el día 8. De las actividades enzimáticas así medidas de células tratadas CYP1A2, 2B6, 2C19 y 3A4 en comparación con células no tratadas se determina el potencial inductivo de las sustancias de ensayo. La siguiente tabla 1 muestra los resultados del compuesto del ejemplo 8 en comparación con los inductores RIF, PB y OME.

Tabla 1: efecto inductor sobre actividades enzimáticas del hígado en cultivos de

hepatocitos humanos tras incubación de 8 días (normalizado)

	Concentración	CYP1A2	CYP2B6	CYPC19	CYP3A4
Control	0	1,0	1,0	1,0	1,0
RIF	50 µM	n.d.	5,15	15,21	9,15
PB	2000 µM	n.d.	14,69	4,00	6,70
OME	100 µM	28,57	1,54	1,61	1,45
Ejemplo 8	0,01 µg/ml	0,76	1,92	1,30	1,37
	0,1 µg/ml	0,70	1,62	1,30	1,60
	1,0 µg/ml	0,90	1,85	1,12	1,51
	10 µg/ml	1,38	2,54	1,87	3,47

n.d. = no determinado

Otro objeto de la presente invención son medicamentos que contienen al menos un compuesto de acuerdo con la invención, preferiblemente junto con uno o varios coadyuvantes o vehículos farmacológicamente aceptables, así como su uso para los fines previamente mencionados.

La sustancia activa puede actuar sistémica y/o localmente. Para este fin puede aplicarse de forma adecuada, como por ejemplo, por vía oral, parenteral, pulmonar, nasal, sublingual, lingual, bucal, rectal, transdermal, conjunctival, tópica o como implante.

Para estos modos de aplicación la sustancia activa puede suministrarse en formas de aplicación adecuadas.

Para la aplicación por vía oral son adecuadas formas de aplicación conocidas que liberan la sustancia activa rápido y/o de forma modificada, como por ejemplo comprimidos (tanto comprimidos no recubiertos como recubiertos, por ejemplo, comprimidos provistos con revestimiento resistente a jugos

gástricos o comprimidos con película), cápsulas, grageas, granulados, agregados, polvos, emulsiones, suspensiones, soluciones y aerosoles.

La aplicación por vía parenteral se puede conseguir evitando una etapa de resorción (por vía intravenosa, intraarterial, intracardiaca, intraespinal o intralumbal) o incluyendo una resorción (por vía intramuscular, subcutánea, intracutánea, percutánea o intraperitoneal). Para la aplicación por vía parenteral son adecuadas como formas de aplicación, entre otras, preparaciones para inyección e infusión en forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, liofilizados y polvos estériles.

Para tales modos de aplicación son adecuadas, por ejemplo, formas médicas para inhalación (es decir, inhaladores de polvo, nebulizadores), gotas/soluciones para la nariz, pulverizadores, comprimidos o cápsulas para aplicar lingual, sublingual o bucalmente, supositorios, preparaciones para oídos y ojos, cápsulas vaginales, suspensiones acuosas (lociones, mezclas agitadas), suspensiones lipofílicas, ungüentos, cremas, leches, pastas, polvo para esparcir o implantes como por ejemplo prótesis.

Las sustancias activas pueden transformarse de forma conocida en las formas de aplicación indicadas. Esto se consigue mediante uso de coadyuvantes adecuados farmacéuticos no tóxicos inertes. A este respecto se tienen en cuenta, entre otros, vehículos (por ejemplo, celulosa microcristalina), disolventes (por ejemplo, polietilenglicoles líquidos, emulsionantes (por ejemplo, dodecilsulfato de sodio), dispersantes (por ejemplo, polivinilpirrolidona), biopolímeros sintéticos y naturales (por ejemplo, albúmina), estabilizadores (por ejemplo, antioxidantes como el ácido ascórbico, colorantes (por ejemplo, pigmentos inorgánicos como el óxido de hierro) o correctores del

sabor y/o aroma. La sustancia activa puede presentar, dado el caso, uno o varios de los vehículos dados anteriormente también en forma microencapsulada.

El compuesto terapéuticamente activo de fórmula (I) debe disponerse en las preparaciones farmacéuticas indicadas anteriormente en una concentración de 0,1 a 99,5, preferiblemente de aproximadamente 0,5 a 95% en peso de la mezcla total.

Las preparaciones farmacéuticas indicadas anteriormente pueden contener además del compuesto de acuerdo con la invención de fórmula (I) también otras sustancias activas farmacéuticas.

Por lo general se muestra ventajoso tanto en medicina humana como también veterinaria, suministrar la sustancia activa de acuerdo con la invención en cantidades totales de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 50, preferiblemente de 0,001 a 10 mg/kg de peso corporal cada 24 horas, dado el caso, en forma de varias tomas individuales, para la consecución de los resultados deseados. Una toma individual contiene la sustancia activa de acuerdo con la invención preferiblemente en cantidades de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 30, especialmente de 0,001 a 3 mg/kg de peso corporal.

La presente invención se representa pormenorizadamente a continuación basándose en ejemplos preferidos no limitativos. En tanto no se indique de otra forma, todos los datos de cantidades se refieren al porcentaje en peso. Las relaciones de disolvente, relaciones de dilución y datos de concentración de las soluciones líquido/líquido se refieren respectivamente al volumen.

Abreviaturas:

ACN	acetonitrilo
BABA	acetato de n-butilo/n-butanol/ácido acético glacial/tampón fosfato pH 6
DC	cromatografía en capa fina
DCI	ionización química directa (en MS)
DCM	diclorometano
DIEA	N,N-diisopropiletilamina
DMSO	dimetilsulfóxido
DMF	N,N-dimetilformamida
d. Th.	del valor teórico
EE	acetato de etilo (éster etílico del ácido acético)
EI	ionización por choque electrónico (en MS)
ESI	ionización por electropulverización (en MS)
Fp.	punto de fusión (p.f.)
ges.	saturado
h	hora
HPLC	cromatografía líquida de alta resolución
konz.	Concentrado
LC-MS	espectroscopia de masas acoplada con cromatografía líquida
LDA	diisopropilamida de litio
MCPBA	ácido m-cloroperoxibenzoico
MS	espectroscopia de masas
NMR	espectroscopia de resonancia magnética nuclear (RMN)
proz.	por ciento

R_f	Índice de retención (en DC)
RP-HPLC	HPLC de fase inversa
RT	temperatura ambiente
R_t	tiempo de retención (en HPLC)
THF	tetrahidrofurano

Eluyente para la cromatografía en capa fina:

T1 E1:	tolueno – éster etílico del ácido acético (1:1)
T1 EtOH1:	tolueno – etanol (1:1)
C1 E1:	ciclohexano - éster etílico del ácido acético (1:1)
C1 E2:	ciclohexano - éster etílico del ácido acético (1:2)

Procedimientos de LCMS y HPLC

Procedimiento 1 (LCMS)

Instrumento: Micromass Platform LCZ, HP1100; columna: Symmetry C18, 50 mm x 2,1 mm, 3,5 µm; eluyente A: acetonitrilo + ácido fórmico al 0,1%, eluyente B: agua + ácido fórmico al 0,1%; gradiente: 0,0 min de A al 10% → 4,0 min de A al 90% → 6,0 min de A al 90%; estufa: 40° C; flujo: 0,5 ml/min; detección UV: 208 – 400 nm.

Procedimiento 2 (LCMS)

Instrumento: Micromass Quattro LCZ, HP1100; columna: Symmetry C18, 50 mm x 2,1 mm, 3,5 µm; eluyente A: acetonitrilo + ácido fórmico al 0,1%, eluyente B: agua + ácido fórmico al 0,1%; gradiente: 0,0 min de A al 10% → 4,0 min de A al 90% → 6,0 min de A al 90%; estufa: 40° C; flujo: 0,5 ml/min; detección UV: 208 – 400 nm.

Procedimiento 3 (LCMS)

Instrumento: Watters Alliance 2790 LC; columna: Symmetry C18, 50 mm x 2,1 mm, 3,5 µm; eluyente A: agua + ácido fórmico al 0,1%, eluyente B: acetonitrilo + ácido fórmico al 0,1%; gradiente: 0,0 min de B al 5% → 5,0 min de B al 10% → 6,0 min de B al 10%; temperatura: 50° C; flujo: 1,0 ml/min; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 4 (HPLC)

Instrumento; HP 1100 con detección por DAD; columna: Kromasil RP-18, 60 mm x 2 mm, 3,5 µm; eluyente: A = 5 ml $HClO_4$ / 1 H_2O, B = ACN; gradiente: 0 min de B al 2%, 0,5 min de B al 2%, 4,5 min de B al 90%, 6,5 min de B al 90%; flujo: 0,75 ml/min; temperatura: 30° C; detección UV 210 nm.

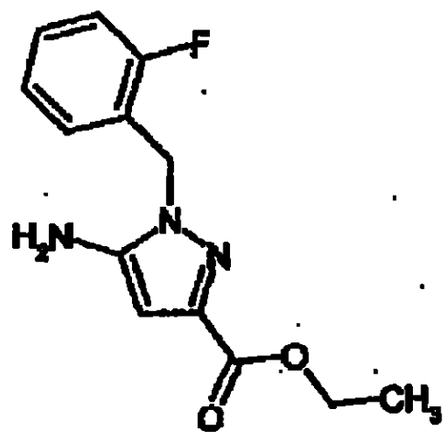
RP-HPLC preparativa

Columna: YMC-gel; eluyente: acetonitrilo/agua (gradiente); flujo: 50 ml/min; temperatura: 25° C; detección UV 210 nm.

Compuestos de partida

Ejemplo 1A

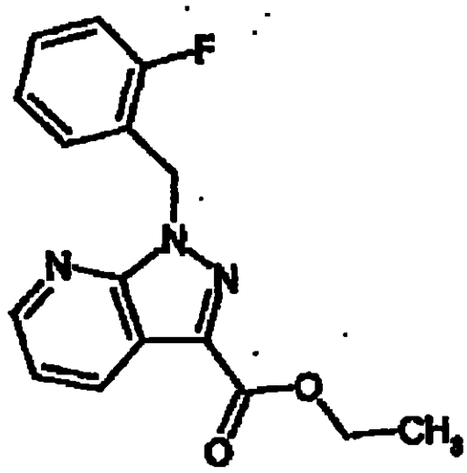
Éster etílico del ácido 5-amino-1-(2-fluorobencil)-pirazol-3-carboxílico



Se adicionan a 100 g (0,613 mol) de sal de sodio del éster etílico del ácido cianopiroracémico (sintetizado análogamente a Borsche y Manteuffel, Liebigs Ann. 1934, 512, 97) con agitación en argon en 2,5 l de dioxano a temperatura ambiente 111,75 g (75 ml, 0,98 mol) de ácido trifluoroacético y se agita durante 10 minutos, con lo que una gran parte del educto va a la solución. Luego se añade a esto 85,93 g (0,613 mol) de 2-fluorobencilhidrazina y se calienta durante la noche con reflujo. Tras enfriar se succionan los cristales precipitados del trifluoroacetato de sodio, se lavan con dioxano y se hace reaccionar de nuevo la solución en bruto.

Ejemplo 2A

Éster etílico del ácido 1-(2-fluorobencil)-1H-pirazol[3,4-b]piridin-3-carboxílico



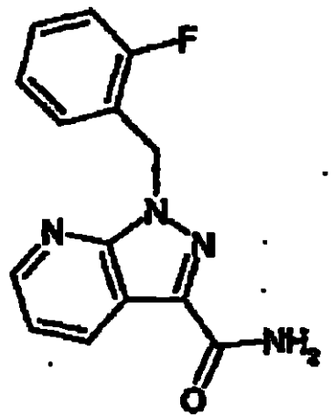
A la solución obtenida a partir del ejemplo 1A se adicionan 61,25 ml (60,77 g, 0,613 mol) de dimetilaminoacroleína y 56,28 ml (83,88 g, 0,736 mol) de ácido trifluoroacético y se hierve en argon durante 3 días. A continuación se evapora el disolvente a presión reducida, se añade el residuo a 2 l de agua y se extrae tres veces con 1 l cada vez de éster etílico del ácido acético. Se secan las fases orgánicas reunidas con sulfato de magnesio y se concentran en evaporador rotativo. Se somete a cromatografía sobre 2,5 kg de gel de sílice y se eluye con un gradiente de tolueno / tolueno – éster etílico del ácido acético = 4:1. Rendimiento: 91,6 g (49,9% del valor teórico en dos etapas).

Punto de fusión: 85° C

R_f (SiO_2, T1 E1): 0,83

Ejemplo 3A

1-(2-fluorobencil)-1H-pirazol[3,4-b]piridin-3-carboxamida

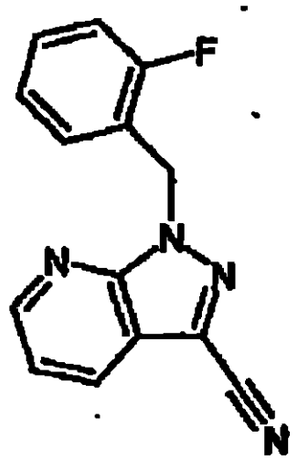


Se disponen 10,18 g (34 mmol) del éster obtenido en el ejemplo 2A en 150 ml de metanol que se saturó con amoniaco a 0 – 10° C. Se agita dos días a temperatura ambiente y se concentra a continuación a presión reducida.

R_f (SiO_2, T1 E1): 0,33

Ejemplo 4A

3-Ciano-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazol[3,4-b]piridina



Se disuelven 36,1 g (133 mmol) de 1-(2-fluorobencil)-1H-pirazol[3,4-b]piridin-3-carboxamida del ejemplo 3A en 330 ml de THF y se adicionan 27 g (341 mmol)

de piridina. A continuación se añade a esto en el intervalo de 10 minutos 47,76 ml (71,66 g, 341 mmol) de anhídrido del ácido trifluoroacético, con lo que la temperatura aumenta hasta los 40° C. Se agita durante la noche a temperatura ambiente. A continuación se añade el resultado a 1 l de agua y se extrae tres veces con 0,5 l de éster etílico del ácido acético cada vez. Se lava la fase orgánica con solución de hidrogenocarbonato de sodio saturada y con ácido clorhídrico 1 N, se seca con sulfato de magnesio y se concentra en evaporador rotativo.

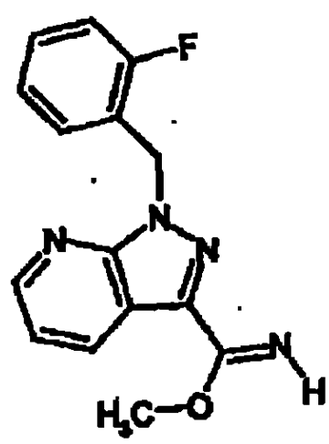
Rendimiento: 33,7 g (100% del valor teórico)

Punto de fusión: 81° C

R_f (SiO_2, T1 E1): 0,74

Ejemplo 5A

Éster metílico del ácido (2-fluorobencil)-1H-pirazol[3,4-b]piridin-3-carboximídico

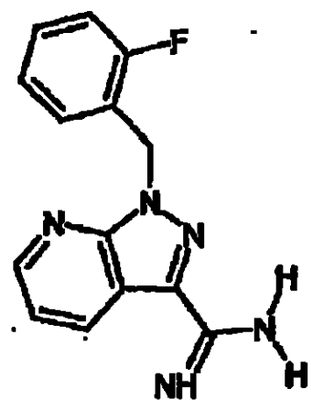


Se disuelven 30,37 g (562 mmol) de metilato de sodio en 1,5 l de metanol y se añaden a esto 36,45 g (144,5 mmol) de 3-ciano-1-(2-fluorobencil)-1H-

pirazol[3,4-b]piridina (del ejemplo 4A). Se agita durante 2 horas a temperatura ambiente y se usa la solución obtenida directamente para la siguiente etapa.

Ejemplo 6A

1-(2-Fluorobencil)-1H-pirazol[3,4-b]piridin-3-carboxamidina



A la solución de éster metílico del ácido (2-fluorobencil)-1H-pirazol[3,4-b]piridin-3-carboximídico en metanol obtenida a partir del ejemplo 5A se adiciona 33,76 g (32,19 ml, 562 mmol) de ácido acético y 9,28 g (1,73 mmol) de cloruro de amonio y se agita durante la noche a reflujo. Se evapora el disolvente a presión reducida, se tritura el residuo bien con acetona y se succiona el sólido precipitado. Se añade a 2 l de agua, se adicionan con agitación 31,8 g de carbonato de sodio y se extrae tres veces con un total de 1 l de éster etílico del ácido acético, se seca la fase orgánica con sulfato de magnesio y se evapora a presión reducida.

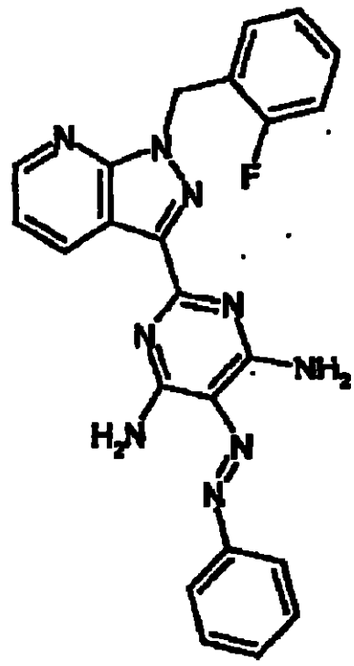
Rendimiento: 27,5 g (76,4% del valor teórico en dos etapas)

Punto de fusión: 86° C

R_f (SiO_2, T1 EtOH1): 0,08

Ejemplo 7A

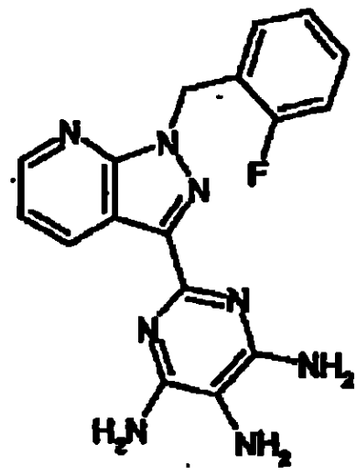
2-[1-(2-Fluorobencil)-1H-pirazol[3,4-b]piridin-3-il]-5-[(E)fenildiazenil]-4,6-pirimidindiamina



Se añade a una solución agitada de 21,92 g (71,7 mmol) de 1-(2-fluorobencil)-1H-pirazol[3,4-b]piridin-3-carboxamidina en N,N-dimetilformamida del ejemplo 6ª, 3,87 g de etanolato de sodio y a continuación 12,2 g (71,7 mmol) de fenilazomalononitrilo (L. F. Cavalieri, J. F. Tanker, A. Bendich, J. Am. Chem. Soc., 1949, 71, 533). Se agita durante la noche a 110° C y se deja enfriar. El sólido precipitado en esto se succiona y se lava con etanol. Tras secado se obtiene 23 g (73% del valor teórico) del compuesto final.

Ejemplo 8A

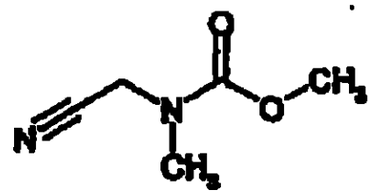
Triclorhidrato de 2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazol[3,4-b]piridin-3-il]-4,5,6-pirimidintriamina



Se hidrogenan 5 g (11,38 mmol) de 2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazol[3,4-b]piridin-3-il]-5-[(E)fenildiazenil]-4,6-pirimidindiamina del ejemplo 7A con 800 mg de níquel Raney al 50% en agua en 60 ml de DMF durante 22 horas a una presión de hidrógeno de 65 bar y 62° C. Se succiona el catalizador sobre tierra de diatomeas, se evapora la solución a presión reducida y se agita con ácido clorhídrico 5 N. Se succiona y seca el residuo amarillo-parduzco precipitado. Se obtienen 3,1 g (59,3% del valor teórico) del compuesto final. La base libre se obtiene mediante agitación con solución de hidrogenocarbonato de sodio diluida y extrayendo con éster etílico del ácido acético. Se succiona el sólido no soluble en ambas fases. También la fase de éster etílico del ácido acético contiene pequeñas cantidades de la base libre.

Ejemplo 9A

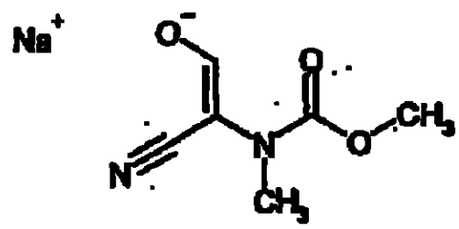
Cianometil(metil)carbamato de metilo



Preparación análoga a: Q. Li. Chu, T. W. Daniel, A. Claiborne, C.S. Cooper, C.M. Lee, J. Med. Chem. 1996, 39, 3070 – 3088.

Ejemplo 10A

(E)-2-ciano-2-[(metoxicarbonil)(metil)amino]etenolato de sodio



Se añaden bajo argon 0,46 g (0,10 mmol) de metilato de sodio a tetrahidrofurano (solución A). A continuación se añade 1,00 g (0,01 mmol) de cianometil(metil)carbamato de metilo del ejemplo 9A en 1,73 g (0,02 mmol) del éster etílico del ácido fórmico. A esta mezcla se gotea lentamente la solución A. Se agita durante la noche a temperatura ambiente. Se concentra el disolvente a presión reducida en un evaporador rotativo y se adiciona al residuo éter dietílico. Los cristales precipitados se succionan y se secan a alto vacío.

Rendimiento: 1,05 g (76% del valor teórico)

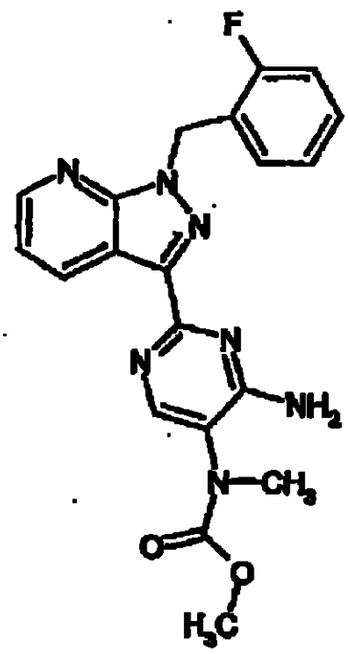
HPLC (procedimiento 4): R_t = 1,35 min

RMN ^{1}H (200 MHz, DMSO-d_6): δ = 2,90 (d, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,47 (s, 3H)

Ejemplos

Ejemplo 1

Etil-4-amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazol[3,4-b]piridin-3-il]-5-pirimidinil(metil)carbamato



Se añaden en argon 0,80 g (2,61 mmol) de 1-(2-fluorobencil)-1H-pirazol[3,4-b]piridin-3-carboxamidina del ejemplo 6A, 0,51 g (2,86 mmol) de (E)-2-ciano-2-[(metoxicarbonil)(metil)amino]etenolato de sodio del ejemplo 10A y 0,53 g, 0,73 ml (5,23 mmol) de trietilamina a 50 ml de tolueno. Se calienta durante 9 horas a reflujo. A continuación se enfría de nuevo hasta temperatura ambiente, se adiciona diclorometano y agua y se extrae. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se separa por filtración y se concentra a presión reducida en un evaporador rotativo. Se adicionan al residuo 5 ml de éter dietílico y se cristaliza a partir de esto. Se succionan los cristales, se secan y se purifica mediante RP-HPLC preparativa.

Rendimiento: 20,2 mg (2% del valor teórico)

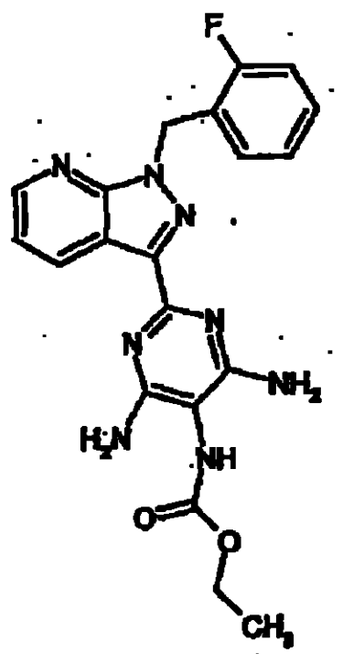
LC/MS (procedimiento 2): R_t = 3,01 min

MS (EI): m/z = 408 $(M+H)^+$

RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 3,09 (s, 3H), 3,29 (s, 3H), 5,83 (s, 2H), 7,09 – 7,42 (m, 5H), 8,20 (s, 1H), 8,64 (dd, 1H), 8,94 (dd, 1H), 9,27 (sa, 2H)

Ejemplo 2

4,6-diamino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazol[3,4-b]piridin-3-il]-5-pirimidinilcarbamato de etilo



Se añaden 107,35 mg (0,31 mmol) de triclorhidrato de 2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazol[3,4-b]piridin-3-il]-4,5,6-pirimidintriamina del ejemplo 8A a 5 ml de piridina y se enfría la mezcla hasta 0° C. Se añade a esto 33,25 mg (0,31 mmol) de éster etílico del ácido clorofórmico y se deja en agitación la reacción durante la noche a temperatura ambiente. Se evapora la piridina en evaporador rotativo a presión reducida, y se purifica el residuo mediante RP-HPLC preparativa.

Rendimiento: 56,2 mg (43% del valor teórico)

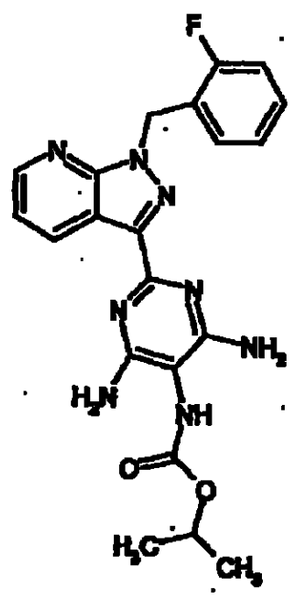
LC/MS (procedimiento 1): R_t = 2,66 min

MS (EI): m/z = 423 $(M+H)^+$

RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,17 – 1,33 (m, 3H), 3,97-4,14 (m, 2H), 5,80 (s, 2H), 6,14 (sa, 4H), 7,07-7,17 (m, 2H), 7,22 (t, 1H), 7,29 – 7,40 (m, 2H), 7,97 (sa, 1H), 8,60 (d, 1H), 9,07 (d, 1H)

Ejemplo 3

4,6-Diamino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazol[3,4-b]piridin-3-il]-5-pirimidinilcarbamato de isopropilo



Preparación análoga a la del ejemplo 2 con 150 mg (0,43 mmol) de triclorhidrato de 2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazol[3,4-b]piridin-3-il]-4,5,6-pirimidintriamina del ejemplo 8A, 7,5 ml de piridina y 52,47 mg (0,43 mmol) de cloroformato de isopropilo. Se recoge el residuo en una mezcla diclorometano/metanol, se separa por filtración y se seca.

Rendimiento: 165 mg (88% del valor teórico)

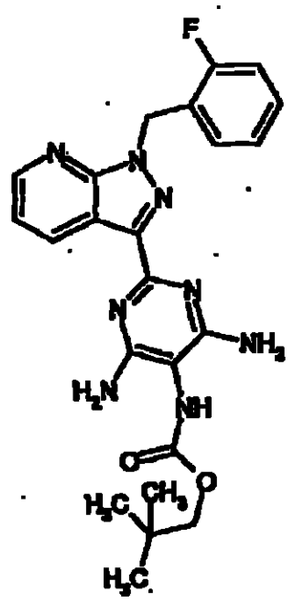
LC/MS (procedimiento 1): R_t = 2,84 min

MS (EI): m/z = 437 $(M+H)^+$

RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,26 (d, 6H), 4,82 (q, 1H), 5,92 (s, 2H), 7,07-7,20 (m, 2H), 7,25 (t, 1H), 7,31 – 7,43 (m, 2H), 7,47-7,57 (m, 1H), 8,16 (sa, 1H), 8,74 (dd, 1H), 8,98 (dd, 1H)

Ejemplo 4

4,6-diamino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazol[3,4-b]piridin-3-il]-5-pirimidinilcarbamato de neopentilo



Preparación análoga al ejemplo 2 con 100 mg (0,29 mmol) de triclorhidrato de 2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazol[3,4-b]piridin-3-il]-4,5,6-pirimidintriamina del ejemplo 8A, 5 ml de piridina y 43 mg (0,29 mmol) de clorocarbonato de neopentilo.

Rendimiento: 54 mg (41% del valor teórico)

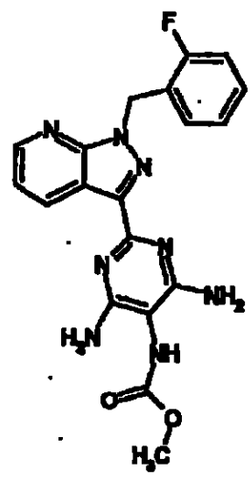
LC/MS (procedimiento 1): R_t = 3,10 min

MS (EI): m/z = 465 $(M+H)^+$

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 0,95 (sa, 9H), 3,74 (s, 2H), 5,79 (s, 2H), 6,10 (sa, 4H), 7,08 - 7,17 (m, 2H), 7,22 (t, 1H), 7,29 – 7,39 (m, 2H), 8,00 (sa, 1H), 8,60 (dd, 1H), 9,06 (dd, 1H)

Ejemplo 5

4,6-diamino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazol[3,4-b]piridin-3-il]-5-pirimidinilcarbamato de metilo



Se disuelven 30,5 g (87,0 mmol) de triclorhidrato de 2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazol[3,4-b]piridin-3-il]-4,5,6-pirimidintriamina del ejemplo 8A, en 30 ml de piridina. La solución generada se enfría hasta 0° C. Se adicionan 8,22 g (87,0 mmol) de éster metílico del ácido clorofórmico y se agita durante 2 horas más a 0° C. A continuación se deja calentar hasta temperatura ambiente y se agita durante 12 horas más. Tras concentrar a presión reducida se lava el residuo con agua y se seca. Para mayor purificación se agita en 300 ml de éter dietílico en ebullición. Se succiona el producto precipitado y se seca a presión reducida.

Rendimiento: 32,6 g (92% del valor teórico)

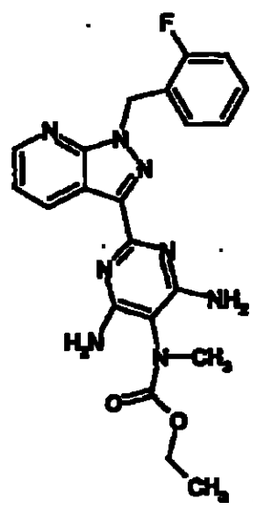
LC/MS (procedimiento 1): R_t = 2,61 min

MS (EI): m/z = 409 $(M+H)^+$

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 3,61 (s, 3H), 5,80 (s, 2H), 6,19 (sa, 4H), 7,08 - 7,16 (m, 2H), 7,22 (t, 1H), 7,28 – 7,39 (m, 2H), 7,99 (sa, 1H), 8,60 (dd, 1H), 9,05 (dd, 1H)

Ejemplo 6

4,6-diamino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazol[3,4-b]piridin-3-il]-5-pirimidinil(metil)carbamato de etilo



Se añaden 54 mg (0,13 mmol) de 4,6-diamino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazol[3,4-b]piridin-3-il]-5-pirimidinilcarbamato de etilo del ejemplo 3 a 5 ml de DMF, se enfría la mezcla hasta 0° C y se adicionan 7,67 mg (0,19 mmol) de hidruro de sodio. A continuación se gotea a esto 18,14 mg (0,13 mmol) de yodometano y se agita una hora. Se adiciona agua a la mezcla y se extrae con diclorometano. Se secan las fases orgánicas reunidas sobre sulfato de

magnesio y se concentra en un evaporador rotativo. Se purifica primero el residuo mediante cromatografía en columna (eluyente: diclorometano/metanol = 10:1) y a continuación en RP-HPLC preparativa.

Rendimiento: 32 g (58% del valor teórico)

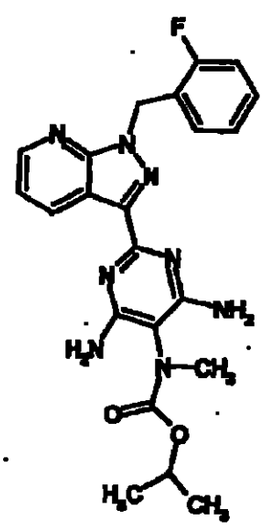
LC/MS (procedimiento 2): R_t = 2,91 min

MS (EI): m/z = 437 $(M+H)^+$

RMN ^{1}H (200 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,08 (t, 3H), 2,99 (s, 3H), 2,93 - 4,11 (m, 2H), 5,79 (s, 2H), 6,35 (sa, 4H), 7,06 - 7,14 (m, 2H), 7,16 – 7,28 (m, 1H), 7,28 – 7,32 (m, 2H), 8,59 (dd, 1H), 9,06 (dd, 1H)

Ejemplo 7

4,6-diamino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazol[3,4-b]piridin-3-il]-5-pirimidinil(metil)carbamato de isopropilo



Preparación análoga al ejemplo 6 con 75 mg (0,17 mmol) de 4,6-diamino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazol[3,4-b]piridin-3-il]-5-pirimidinilcarbamato de isopropilo del ejemplo 3, 10,31 mg (0,26 mmol) de hidruro de sodio y 24,4 mg (0,17 mmol)

de yodometano. El residuo se purifica mediante RP-HPLC preparativa.

Rendimiento: 32 mg (41% del valor teórico)

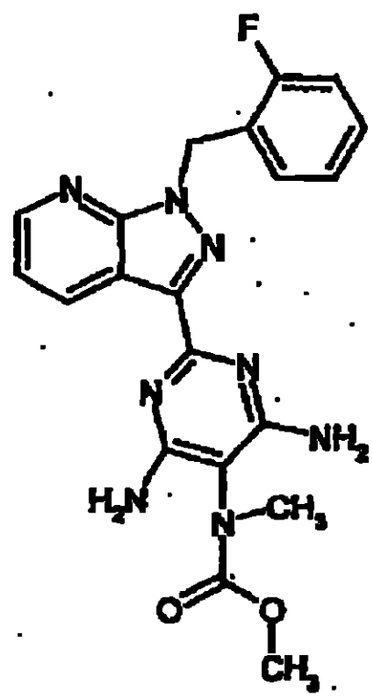
LC/MS (procedimiento 1): R_t = 2,97 min

MS (EI): m/z = 451 $(M+H)^+$

RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,09 (d, 6H), 2,98 (s, 3H), 4,80 (q, 1H), 5,79 (s, 2H), 6,31 (sa, 4H), 7,05 - 7,16 (m, 2H), 7,22 (t, 1H), 7,28 – 7,40 (m, 2H), 8,59 (dd, 1H), 9,07 (dd, 1H)

Ejemplo 8

4,6-diamino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazol[3,4-b]piridin-3-il]-5-pirimidinil(metil)carbamato de metilo



Preparación análoga al ejemplo 6 con 310 mg (0,76 mmol) de 4,6-diamino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazol[3,4-b]piridin-3-il]-5-pirimidinilcarbamato de metilo del

ejemplo 5, 27,32 mg (1,14 mmol) de hidruro de sodio y 215,5 mg (1,52 mmol) de yodometano. Para finalizar se adiciona a la mezcla agua y solución de hidróxido de potasio 2 molar y se extrae con diclorometano. Se secan las fases orgánicas reunidas con sulfato de magnesio y se concentran en un evaporador rotativo. El residuo se purifica mediante RP-HPLC preparativa.
Rendimiento: 93 mg (29% del valor teórico)

Se pueden preparar mayores cantidades del compuesto del ejemplo 8 también según la siguiente especificación de síntesis:

Se disuelven 20,0 g (49,0 mmol) de 4,6-diamino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazol[3,4-b]piridin-3-il]-5-pirimidinilcarbamato de metilo del ejemplo 5 en 257 ml de tetrahidrofurano y se enfría hasta 0° C. Se gotean 53,9 ml (49,0 mmol de una solución 1 M en tetrahidrofurano) de bis-(trimetilsilil)-litioamida en el intervalo de 15 minutos. Se agita durante 20 minutos a 0° C y se adicionan 6,95 g (53,9 mmol) de yodometano. Tras una hora se calienta hasta temperatura ambiente y finaliza la reacción mediante adición de solución de cloruro de amonio acuosa saturada. Se separan las fases. Se extrae la fase acuosa varias veces con éster etílico del ácido acético y diclorometano. Se concentran las fases orgánicas reunidas a presión reducida. El residuo así obtenido se suspende en una mezcla de diclorometano y tetrahidrofurano (1:1). Se succionan los cristales no disueltos y se recogen en metanol. Se calienta durante una hora a reflujo. Después del enfriamiento se separa por filtración el residuo precipitado. El sólido rojo así obtenido se suspende en 100 ml de una mezcla de dioxano y diclorometano (1:1) y se adicionan 20 ml de metanol en el punto de ebullición hasta que se forma una solución clara. Se adiciona carbón

activo, se lleva a ebullición brevemente y se filtra caliente sobre tierra de diatomeas. La solución así obtenida se concentra hasta sequedad. Se recoge en metanol y se agita la suspensión durante una hora a temperatura ambiente. Se succionan los cristales blancos.

Rendimiento: 14,9 g (72% del valor teórico)

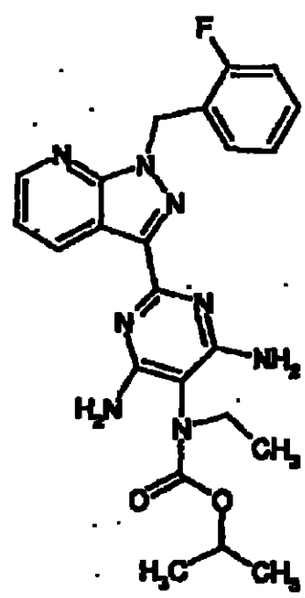
LC/MS (procedimiento 3): R_t = 1,85 min

MS (EI): m/z = 423 $(M+H)^+$

RMN ^{1}H (200 MHz, DMSO-d_6): δ = 3,01 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 5,92 (s, 2H), 7,05 - 7,17 (m, 2H), 7,18 - 7,46 (m, 3H), 7,47 – 7,61 (m, 2H), 7,59 – 7,97 (m, 2H), 8,71 – 8,81 (m, 1H), 8,97 (dd, 1H).

Ejemplo 9

4,6-diamino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazol[3,4-b]piridin-3-il]-5-pirimidinil(etil)carbamato de isopropilo



Preparación análoga al ejemplo 6 con 60 mg (0,14 mmol) de 4,6-diamino-2-[1-

(2-fluorobencil)-1H-pirazol[3,4-b]piridin-3-il]-5-pirimidinilcarbamato de isopropilo del ejemplo 3, 4,95 mg (0,21 mmol) de hidruro de sodio y 21,4 mg (0,17 mmol) de yodoetano. Para conversión completa se añade a esto una vez más la misma cantidad de hidruro de sodio y yodoetano. El residuo se purifica mediante RP-HPLC preparativa.

Rendimiento: 43 mg (67% del valor teórico)

LC/MS (procedimiento 1): R_t = 2,97 min

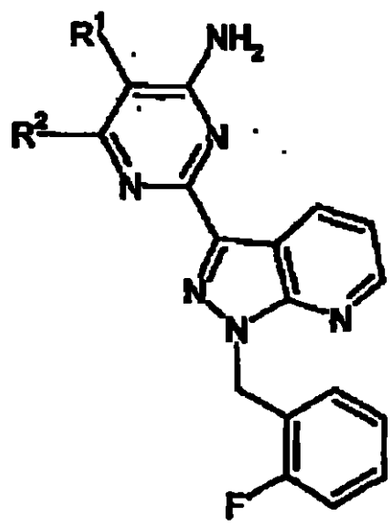
MS (EI): m/z = 465 $(M+H)^+$

RMN ^{1}H (200 MHz, DMSO-d_6): δ = 0,96 – 1,06 (m, 3H), 1,09 (d, 6H), 2,79 – 2,93 (m, 2H), 4,82 (q, 1H), 5,80 (s, 2H), 6,25 (sa, 4H), 7,01 - 7,14 (m, 2H), 7,15 - 7,50 (m, 3H), 8,60 (dd, 1H), 9,09 (dd, 1H).

Habiendo descrito la invención como antecede se declara como propiedad lo contenido en las siguientes

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula (I)



(I),

en la que

R^1 representa $-NR^3C(=O)OR^4$,

R^2 representa hidrógeno o NH_2,

R^3 representa hidrógeno o alquilo (C_1-C_4),

R^4 representa alquilo (C_1-C_8),

así como sus sales, isómeros e hidratos.

2. Compuestos según la reivindicación 1,

en los que

R^1 representa $-NR^3C(=O)OR^4$,

R^2 representa hidrógeno o NH_2,

R^3 representa alquilo (C_1-C_4),

R^4 representa alquilo (C_1-C_4),

así como sus sales, isómeros e hidratos.

3. Compuestos según la reivindicación 1,

en los que

R^1 representa $-NR^3C(=O)OR^4$,

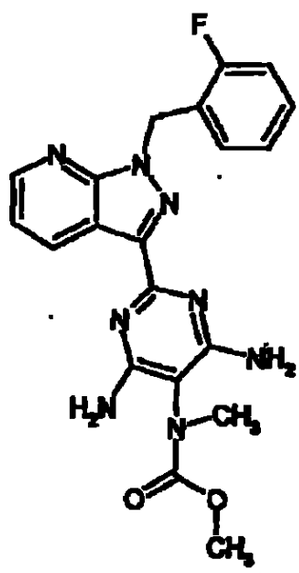
R^2 representa NH_2,

R^3 representa metilo o etilo,

R^4 representa metilo, etilo o isopropilo,

así como sus sales, isómeros e hidratos.

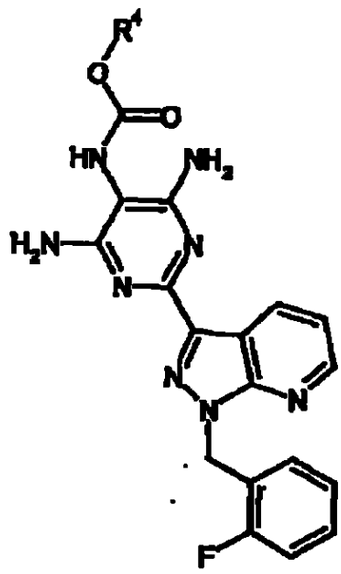
4. Compuestos según la reivindicación 1 con la siguiente estructura: 4,6-diamino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazol[3,4-b]piridin-3-il]-5-pirimidinil(metil)carbamato de metilo.



así como sus sales, isómeros e hidratos.

5. Procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I), como se define en la reivindicación 1, caracterizado porque

[A] reaccionan compuestos de fórmula (Ia)



(Ia),

en la que

R^4 es como se define en la reivindicación 1,

con compuestos de fórmula (II)

$$R^3\text{-}X^1 \quad (II),$$

en la que

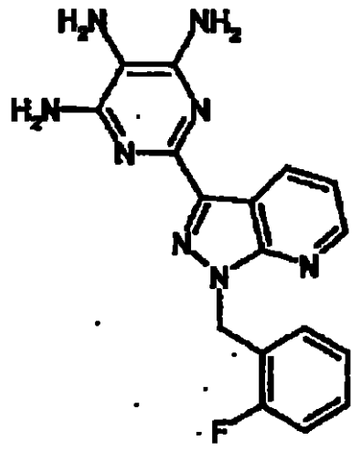
R^3 es como se define en la reivindicación 1,

y

X^1 representa un grupo saliente,

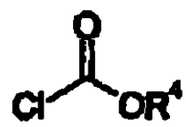
o

[B] reacciona el compuesto de fórmula (III)



(III),

con compuestos de fórmula (IV)



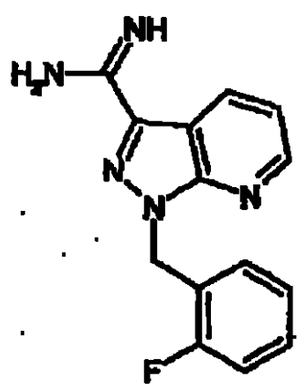
(IV),

en la que

R^4 es como se define en la reivindicación 1,

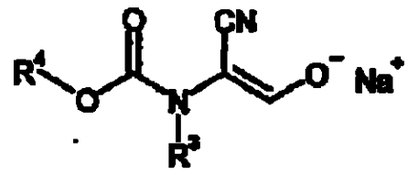
o

[C] reacciona el compuesto de fórmula (V)



(V)

con compuestos de fórmula (VI)

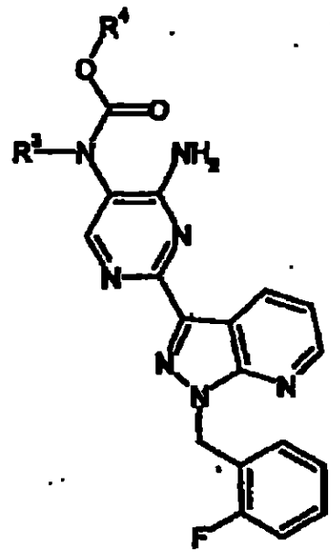


(VI),

en la que

R^3 y R^4 son como se definen en la reivindicación 1,

para dar compuestos de fórmula (Ib)



(Ib),

en la que

R^3 y R^4 son como se definen en la reivindicación 1.

6. Compuestos de fórmula (I), como se define en la reivindicación 1, para el tratamiento de enfermedades.

7. Medicamento, que contiene al menos un compuesto de fórmula (I), como

se define en la reivindicación 1, y al menos un coadyuvante adicional.

8. Medicamento, que contiene al menos un compuesto de fórmula (I), como se define en la reivindicación 1, en combinación con al menos un nitrato o donador de NO orgánico.

9. Medicamento, que contiene al menos un compuesto de fórmula (I), como se define en la reivindicación 1, en combinación con al menos un compuesto que inhibe la degradación de guanosinmonofosfato cíclico (cGMP).

10. Uso de compuestos de fórmula (I), como se define en la reivindicación 1, para la preparación de medicamentos para el tratamiento de enfermedades cardiocirculatorias.

11. Uso de compuestos de fórmula (I), como se define en la reivindicación 1, para la preparación de medicamentos para el tratamiento de hipertonía.

12. Uso de compuestos de fórmula (I), como se define en la reivindicación 1, para la preparación de medicamentos para el tratamiento de enfermedades trombembólicas e isquemia.

13. Uso de compuestos de fórmula (I), como se define en la reivindicación 1, para la preparación de medicamentos para el tratamiento de la disfunción sexual, especialmente de la disfunción eréctil y de la disfunción sexual femenina.

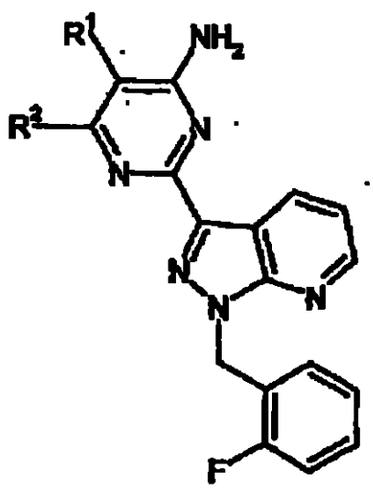
14. Uso según una de las reivindicaciones 10 a 13, en donde se usan los compuestos de fórmula (I), como se define en la reivindicación 1, en combinación con al menos un nitrato o donador de NO orgánico o en combinación con al menos un compuesto que inhibe la degradación de guanosinmonofosfato cíclico (cGMP).

112

PIRAZOLPIRIDINAS SUSTITUIDAS CON CARBAMATO

Resumen de la invención

La invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R^1 representa -NR^3C (=O) OR^4, R^2 representa hidrógeno o NH_2, R^3 representa hidrógeno o alquilo C_1-C_4 y R^4 representa alquilo C_1-C_6, que etimulan la guanilato ciclasa soluble y a su producción y uso como medicamentos, en particular, como medicamentos para tratar enfermedad cardiovascular y/o disfunción sexual.



(I),

113

FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS

Royal Technologies S.A.

Item	Expediente No	04122507.	No de Folio
		No de unidades	✓
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA		
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA ✓	1	
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

Observaciones: Arte final

114

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 04122587 00000000 Folios: 114
Fecha (AAAA): 2004-12-06 16:24:24
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 900176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 87,152
FECHA : NOVIEMBRE 8 DE 2004

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	32758694	08/11/2004	55,446,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	422,000.00
		TOTAL : $	422,000.00

SON: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

80 14033-891-0073

115

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 04122507 00000000 Folios: 114
Fecha (AMD): 2004-12-06 16:34:34
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

		USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCIÓN ✓	MODELO DE UTILIDAD	( )	(✓)
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.		( )	(✓)
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.		( )	(✓)
- Descripción de la invención.		( )	(✓)
- Dibujos de ser estos pertinentes. ✓		( )	(✓)
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.			
COMPLETA ( )	INCOMPLETA	( )	( )
DISEÑO INDUSTRIAL ( )			
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial		( )	( )
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta		( )	( )
- la solicitud.			
- Representación gráfica o fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.		( )	( )
Comprobante de pago de las tasas establecidas		( )	( )
COMPLETA ( )	INCOMPLETA	( )	( )
ESQUEMA DE TRAZADO ( )			
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.		( )	( )
- Datos de identificación del solcitante o de la persona que presenta La solicitud.		( )	( )
Representación gráfica del esquema de trazado		( )	( )
Comprobante de pago de las tasas establecidas.		( )	( )
COMPLETA ( )	INCOMPLETA	( )	( )

Firma Responsable: Claudia M Neiva

Fecha:

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

116

2020
Bogotá D C

Doctor(a)
ALICIA LLOREDA
Apoderado(a)
WYETH

REFERENCIA:	Radicación N°	**04-122507**
	Solicitud internacional	**PCT/EP03/04304**
	Fecha inicio fase nacional	**2004-12-08**
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio N°	**1816**
	Folios	001

Teniendo en cuenta 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 26 y 27 de la Decisión 486, de la Comisión de la Comunidad Andina, y en las demás disposiciones vigentes sobre la materia, se envía 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 40 de la Decisión 486.

Cúmplase
Dado en Bogotá D C, 27 DIC. 2004

ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe División de Nuevas Creaciones.