



Industria y

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-003185-00000-0000

Fecha: 2013-01-09 13:51:25
Tra. 11 PATENTE IYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 257

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TITULO **PIRIMIDINADAS Y TRIAZINAS CONDENSADAS Y SU USO**

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE **BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH**

DOMICILIO **MONHEIM, ALEMANIA**

JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS



No. 13-003185-00000-0000

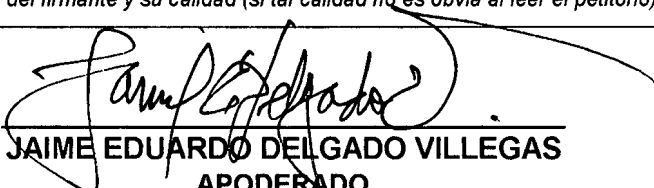
Fecha: 2013-01-09 13:51:25 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 257

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL -PCT

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
Solicitud Internacional No.		PCT/EP2011/061305	Fecha 05/07/2011
Publicación Internacional No.		WO2012/004258 A1	Fecha 12/01/2012
3	TÍTULO DE LA INVENCIÓN (200 caracteres o espacios máximos)		
PIRIMIDINADAS Y TRIAZINAS CONDENSADAS Y SU USO			
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP)		
5	SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN TIPO
1 BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH.			[1]
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
DIRECCIÓN		Alfred-Nobel-Strasse 10, 40789	No. TELÉFONO
CIUDAD		MONHEIM	CORREO ELECTRÓNICO
DEPARTAMENTO/ESTADO			NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN ALEMANIA
PAÍS DE RESIDENCIA		ALEMANIA	
7	INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS		NOMBRES	NACIONALIDAD
1. FOLLMANN,		Markus	DE
2. STASCH,		Johannes-Peter	DE
3. REDLICH,		Gorden	DE
4. ACKERSTAFF,		Jens	DE
5. GRIEBENOW,		Nils	DE
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:			
8	DATOS INVENTOR (ES)		
PAÍS RESIDENCIA		DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD DIRECCIÓN
1. ALEMANIA			Wülfrath Ringstr. 61 42489
2. ALEMANIA			Solingen Alfred-Nobel-Str. 109 42651
3. ALEMANIA			Bochum Schadowstr. 50 44799
4. ALEMANIA			Düsseldorf Auf dem Rheindamm 14 40221
5. ALEMANIA			Dormagen Kurfürstenstr. 39 41541
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)			
☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.			
9	☐ REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO		
APELLIDOS		NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
DELGADO VILLEGAS		JAIME EDUARDO	C.C. 19.270.955 T.P. 43.308 C.S.J.
DIRECCIÓN		Avda. Carrera 24 No. 37 - 31 Of. 202	No. TELÉFONO 2444096
CIUDAD		BOGOTA D.C.	CORREO ELECTRÓNICO info@mdelaw.com
PAÍS		COLOMBIA	No. RADICACIÓN DE PROTOCOLO DE PODER GENERAL
10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO		
(33) PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO (32) FECHA (AAAA/MM/DD)
1. OFICINA ALEMANA DE PATENTES		DE	102010031149.9 09/07/2010
2.			



1	(12) TIPO DE SOLICITUD	NUMERO DE RADICACIÓN			
☒ Patente de invención		FECHA DE PRESENTACIÓN			
☐ Patente de Modelo de Utilidad					
4	(71) SOLICITANTE (S)				
2. 3. 4.	APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN	TIPO
5 DATOS DEL SOLICITANTE					
2. 3. 4.	PAÍS DE RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN	
2. 3. 4.	TELÉFONO	FAX	E-MAIL	NACIONALIDAD	
6	(72) INVENTOR (ES)				
6. 7. 8. 9. 10.	APELLIDOS SHIMOJO, KNORR, WUNDER, LI, KROH, BÄRFACKER,		NOMBRE Andreas Frank Volkhart, Min-Jian Walter Lars		NACIONALIDAD DE DE DE DE DE DE
7	DATOS INVENTOR (ES)				
6. 7. 8. 9. 10.	DIRECCIÓN Trillser Graben 10 40699 Schwarzer Weg 251 42117 Im Wiesengrund 40 42553 Breuerweg 18 42115 Walter-Flex-Str. 29 46047		CIUDAD Erkrath Wuppertal Velbert Wuppertal Oberhausen	DEPARTAMENTO/ESTAD O	PAÍS RESIDENCIA ALEMANIA ALEMANIA ALEMANIA ALEMANIA ALEMANIA
9	(30) DECLARACIONES DE PRIORIDAD				
4.	PAÍS DE ORIGEN	CÓDIGO PAÍS	NÚMERO	FECHA (AAAA/MM/DD)	

3. OFICINA ALEMANA DE PATENTES		DE	102011003315.7	28/01/2011
11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS			
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.</i>				
☐ SI ☒ NO				
Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.				
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES			
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.</i>				
☐ SI ☒ NO				
Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.				
13	REDUCCIÓN DE TASAS			
<i>Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.</i>				
☐ SI ☒ NO				
Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.				
Micro, pequeñas y medianas empresas ☐ Universidades públicas o privadas ☐ Entidades sin ánimo de lucro ☐				
Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos				
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☐ SI ☒ NO			
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.				
15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	Nº	Fecha	
16	FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL <i>Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)</i>			
 JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS APODERADO				
17	ANEXOS			
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano		Documentación Jurídica		
1. ☒ Descripción N° de folios: 178		9. ☒ Poderes, si fuera el caso.		
2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: 14		10. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.		
3. ☐ Dibujos y/o figuras N° folios:		11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.		
4. ☒ Resumen.		12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.		
5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.		13. Reducción de tasas		
6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.		Micro, pequeñas o medianas empresas		
7. ☐ Arte final 12 x 12.		☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.		
8. ☐ Anexo formato digital.		☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.		
		Universidades públicas o privadas		
		☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación		
		Entidades sin ánimo de lucro		
		☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio.		
		☐ Hoja de información complementaria.		
		☐ Otros, especificar		
		14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.		
		15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.		
		16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.		
		17. ☒ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.		

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION CONCERNING SUBMISSION,
OBTENTION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT
Law and Patents, Patents and Licensing
51368 Leverkusen
ALLEMAGNE

Date of mailing (day/month/year) 26 August 2011 (26.08.2011)	
Applicant's or agent's file reference BHC101028-WO	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/EP2011/061305	International filing date (day/month/year) 05 July 2011 (05.07.2011)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 09 July 2010 (09.07.2010)
Applicant BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT et al	

The applicant is hereby notified of the date of receipt (or of obtaining by the International Bureau) of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to the date of receipt, **the priority document concerned was submitted or transmitted to or obtained by the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a), (b) or (b-bis)**. This Form replaces any previously issued notification concerning submission, transmittal or obtaining of priority documents.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
09 July 2010 (09.07.2010)	102010031149.9	DE	18 August 2011 (18.08.2011)
28 January 2011 (28.01.2011)	102011003315.7	DE	18 August 2011 (18.08.2011)

The letters "NR" denote a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received or obtained by the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a), (b) or (b-bis). Where the applicant has failed to either submit, request to prepare and transmit or obtain and transmit, or to request the International Bureau to obtain the priority document within the applicable time limit under that Rule, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

An asterisk "*" next to a date of receipt, denotes a priority document submitted or transmitted to or obtained by the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a), (b) or (b-bis) (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a); the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b) or the request to the receiving Office or the International Bureau to obtain the priority document was made after the applicable time limit under Rule 17.1(b-bis)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a), (b) or (b-bis), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as the priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Yolaine Cussac
Facsimile No. +41 22 338 89 75	e-mail pt05.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 05

ADVANCE E-MAIL

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH
Creative Campus Monheim
Alfred-Nobel-Strasse 10
40789 Monheim
ALLEMAGNE

Date of mailing (day/month/year)

01 October 2012 (01.10.2012)

Applicant's or agent's file reference

BHC101028-WO

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/EP2011/061305

International filing date (day/month/year)

05 July 2011 (05.07.2011)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address

BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT
Müllerstrasse 178
13353 Berlin
Germany

State of Nationality

DE

State of Residence

DE

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address

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

☒ the person ☐ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address

BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH
Alfred-Nobel-Strasse 10
40789 Monheim
Germany

State of Nationality

DE

State of Residence

DE

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address

☐ Notifications by e-mail authorized

3. Further observations, if necessary:

The common representative has also changed, as indicated in the addressee box at the top of this form.

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

☒ the receiving Office ☐ the International Preliminary Examining Authority
☐ the International Searching Authority ☒ the designated Offices concerned
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search ☐ the elected Offices concerned
☐ other:The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Nissen Diana

e-mail diana.nissen@wipo.int

Telephone No. +4122 338 8054

Facsimile No. +41 22 338 82 70

PIRIMIDINADAS Y TRIAZINAS CONDENSADAS Y SU USO

La presente solicitud se refiere a pirimidinas y triazinas condensadas, a procesos para su preparación, a su uso solas o en combinaciones para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades y a su uso para preparar
5 medicamentos para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, en particular para el tratamiento y/o la prevención de trastornos cardiovasculares.

Uno de los más importantes sistemas de transmisión celular en células de mamífero es la guanosina monofosfato cíclica (GMPc). Junto con el óxido nítrico (NO), que se libera del endotelio y transmite señales hormonales y
10 mecánicas, forma el sistema NO/GMPc. Las guanilato ciclasas catalizan la biosíntesis de GMP a partir de guanosina trifosfato (GTP). Los representantes de esta familia divulgados hasta la fecha pueden dividirse tanto según características estructurales como según el tipo de ligandos en dos grupos: las guanilato ciclasas particuladas que pueden estimularse con péptidos
15 natriuréticos y las guanilato ciclasas solubles que pueden estimularse con NO. Las guanilato ciclasas solubles consisten en dos subunidades y muy probablemente contienen un hemo por heterodímero, que es parte del sitio regulador. Esto último es de importancia central para el mecanismo de activación. El NO es capaz de unirse al átomo de hierro del hemo y, de este
20 modo, aumentar de forma marcada la actividad de la enzima. Las preparaciones exentas de hemo, por el contrario, no pueden estimularse con NO. El monóxido de carbono (CO) también es capaz de unirse al átomo de

hierro central del hemo, pero la estimulación con CO es marcadamente inferior que la realizada con NO.

Mediante la producción de GMPc y la regulación, resultante de la misma, de fosfodiesterasas, canales iónicos y proteína quinasas, la guanilato ciclasa
5 participa de forma crucial en diversos procesos fisiológicos, en particular en la relajación y proliferación de células de músculo liso, en la agregación y la adhesión plaquetaria y en la transmisión de la señal neuronal, y en trastornos causados por una alteración de los procesos mencionados anteriormente. En condiciones patofisiológicas, el sistema NO/GMPc puede suprimirse, lo que
10 puede provocar, por ejemplo, tensión arterial alta, activación de plaquetas, proliferación celular aumentada, disfunción endotelial, aterosclerosis, angina de pecho, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, trombosis, apoplejía y disfunción sexual.

Un modo posible de tratamiento de dichos trastornos que es independiente de
15 NO y tienen por objeto influir en la ruta de señalización de GMPc en organismos es un enfoque prometedor debido a la elevada eficacia y los pocos efectos secundarios que se esperan.

Hasta la fecha se han usado exclusivamente compuestos, tales como nitratos orgánicos, cuyo efecto se base en NO para la estimulación terapéutica de
20 guanilato ciclasa soluble. El NO se produce por bioconversión y activa la guanilato ciclasa soluble uniéndose al átomo de hierro central del hemo. Además de efectos secundarios, el desarrollo de tolerancia es una de las

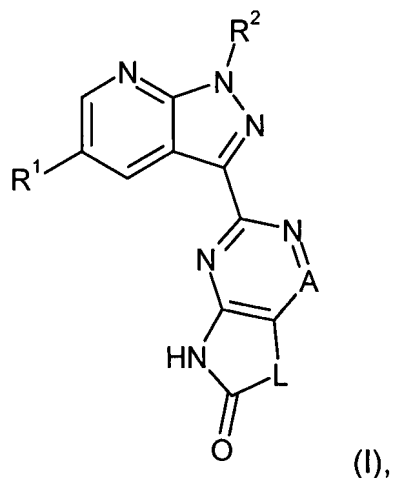
desventajas cruciales de este modo de tratamiento.

En los últimos años se han descrito una serie de sustancias que estimulan la guanilato ciclasa soluble directamente, es decir, sin liberación previa de NO, por ejemplo 3-(5'-hidroximetil-2'-furyl)-1-bencilindazol [YC-1; Wu y col., *Blood* 84
5 (1994), 4226; Mülsch y col., *Brit. J. Pharmacol.* 120 (1997), 681], ácidos grasos [Goldberg y col., *J. Biol. Chem.* 252 (1977), 1279], hexafluorofosfato de difenilyodonio [Pettibone y col., *Eur. J. Pharmacol.* 116 (1985), 307], isoliquiritigenina [Yu y col., *Brit. J. Pharmacol.* 114 (1995), 1587], y también diversos derivados de pirazol (documento WO 98/16223).

10 Los documentos WO 00/06569 y WO 03/095451 divulgan derivados de pirazol condensados y 3-pirimidinilpirazolopiridinas sustituidas con carbamato, respectivamente, como estimulantes de guanilato ciclasa soluble. El documento WO 2010/065275 divulga pirrolo- y dihidropiridopirimidinas sustituidas como activadores de GC.

15 Era un objetivo de la presente invención proporcionar sustancias novedosas que actúan como estimulantes de guanilato ciclasa soluble y tienen un perfil terapéutico comparable o mejorado en comparación con los compuestos conocidos de la técnica anterior, por ejemplo con respecto a sus propiedades *in vivo* y/o su comportamiento farmacocinético.

20 Un objetivo de la presente invención es proporcionar compuestos de la fórmula general (I)



en la que

A representa nitrógeno o CR³,

donde

5 R³ representa hidrógeno, deuterio, flúor, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₄), ciclopropilo o ciclobutilo,

L representa un grupo *-CR^{4A}R^{4B}-(CR^{5A}R^{5B})_p-#,

donde

* representa el punto de unión al grupo carbonilo,

10 # representa el punto de unión al anillo de pirimidina o triazina,

p representa el número 0, 1 o 2,

R^{4A} representa hidrógeno, flúor, alquilo (C₁-C₄) o hidroxilo,

R^{4B} representa hidrógeno, flúor, alquilo (C₁-C₄), trifluorometilo, alcoxi (C₁-C₄), carboniloamino o fenilo,

15 en el que el alquilo (C₁-C₄) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente uno de otro del

grupo que consiste en flúor, trifluorometilo, hidroxilo, hidroxicarbonilo y alcoxi (C₁-C₄)-carbonilo,

o

R^{4A} y R^{4B} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo oxo, un carbociclo de 3 a 6 miembros o un heterociclo de 4 a 6 miembros,

donde el carbociclo de 3 a 6 miembros y el heterociclo de 4 a 6 miembros pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente uno de otro del grupo que consiste en flúor y alquilo (C₁-C₄),

o

R^{4A} y R^{4B} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo alquenilo (C₂-C₄),

R^{5A} representa hidrógeno, flúor, alquilo (C₁-C₄) o hidroxilo,

R^{5B} representa hidrógeno, flúor, alquilo (C₁-C₄) o trifluorometilo,

R¹ representa hidrógeno o flúor,

R² representa bencilo,

donde el bencilo está sustituido con 1 a 3 sustituyentes flúor,

y sus *N*-óxidos, sales, solvatos, sales de los *N*-óxidos y solvatos de los *N*-óxidos y las sales.

Compuestos según la invención son los compuestos de la fórmula (I) y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, los compuestos incluidos en la fórmula

(I) de las fórmulas mencionadas más adelante y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, y los compuestos incluidos en la fórmula (I) y mencionados más adelante como ejemplos de realización y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, no siendo ya los compuestos incluidos en la fórmula (I) y mencionados
5 más adelante sales, solvatos y solvatos de las sales.

Sales preferentes en el contexto de la presente invención son sales fisiológicamente aceptables de los compuestos según la invención. Las sales que no son adecuadas por sí mismas para usos farmacéuticos pero se pueden usar, por ejemplo, para aislamiento o purificación de los compuestos según la
10 invención también están incluidas.

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

Las sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de la invención
20 también incluyen sales de bases convencionales, tales como, a modo de ejemplo y preferentemente, sales de metales alcalinos (por ejemplo sales de sodio y de potasio), sales de metales alcalinotérreos (por ejemplo sales de

calcio y de magnesio), y sales de amonio derivadas de amoniaco o de aminas orgánicas que tienen de 1 a 16 átomos de carbono, tales como, a modo de ejemplo y preferentemente, etilamina, dietilamina, trietilamina, etildiisopropilamina, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, 5 diciclohexilamina, dimetilaminoetanol, procaína, dibencilamina, N-metilmorfolina, arginina, lisina, etilenodiamina y N-metilpiperidina.

Los solvatos, en el contexto de la invención, se describen como las formas de los compuestos según la invención que forman un complejo en el estado sólido o líquido mediante coordinación con moléculas de disolvente. Los hidratos son 10 una forma específica de solvatos, en los que la coordinación tiene lugar con agua. Los hidratos son solvatos preferentes en el contexto de la presente invención.

Dependiendo de su estructura, los compuestos según la invención pueden estar presentes en formas estereoisoméricas diferentes, es decir, en forma de 15 isómeros configuracionales u, opcionalmente, también en forma de isómeros conformacionales (enantiómeros y/o diastereómeros, incluidos esos en el caso de atropisómeros). La presente invención, por lo tanto, incluye los enantiómeros o diastereómeros y sus mezclas particulares. Los constituyentes estereoisoméricamente uniformes pueden aislarse a partir de dichas mezclas 20 de enantiómeros y/o diastereómeros de una manera conocida; para ello se usan preferentemente procedimientos de cromatografía, en particular cromatografía HPLC en una fase no quirál o quirál.

Cuando los compuestos según la invención pueden estar presentes en formas tautómeras, la presente invención incluye todas las formas tautómeras.

La presente invención también abarca todas las variantes isotópicas adecuadas de los compuestos según la invención. Una variante isotópica de un
5 compuesto según la invención, en el presente documento, se entiende que quiere decir un compuesto en el que al menos un átomo del compuesto según la invención se ha reemplazado por otro átomo del mismo número atómico pero con una masa atómica diferente que la masa atómica que existe generalmente o predominantemente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden
10 incorporarse a un compuesto según la invención son los de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro, bromo y yodo, tales como ^2H (deuterio), ^3H (tritio), ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{33}S , ^{34}S , ^{35}S , ^{36}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{129}I y ^{131}I . Las variantes isotópicas particulares de un compuesto según la invención, especialmente aquellos en los que se han
15 incorporado uno o varios isótopos radiactivos, pueden ser beneficiosas, por ejemplo, para el examen del mecanismo de acción o de la distribución de principio activo en el organismo, debido a una preparabilidad y detectabilidad comparativamente fáciles; especialmente, son adecuados para estos fines los compuestos etiquetados con los isótopos ^3H o ^{14}C . Además, con la
20 incorporación de isótopos, por ejemplo de deuterio, pueden obtenerse beneficios terapéuticos particulares como consecuencia de una mayor estabilidad metabólica del compuesto, por ejemplo con respecto a la semivida

en el organismo o a la reducción de la dosis activa requerida; dichas modificaciones de los compuestos según la invención pueden constituir también, en algunos casos, una realización preferente de la presente invención. Pueden prepararse variantes isotópicas de los compuestos de la invención
5 mediante procedimientos usados generalmente conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo mediante los procedimientos que se describen más adelante y los procedimientos descritos en los ejemplos de operación, usando las modificaciones isotópicas correspondientes de los reactivos y/o compuestos de partida particulares del presente documento.

10 Además, la presente invención incluye también profármacos de los compuestos según la invención. El término "profármacos" designa en el presente documento compuestos que pueden estar biológicamente activos o inactivos por sí mismos, pero se convierten (por ejemplo metabólicamente o hidrolíticamente) en compuestos según la invención durante su periodo de residencia en el
15 organismo.

En el contexto de la presente invención, los sustituyentes tienen el siguiente significado, a menos que se especifique lo contrario:

Alquilo representa en el contexto de la invención un radical alquilo de cadena lineal o ramificado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. A modo de ejemplo y
20 de preferencia se pueden citar los siguientes: metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, 1-metilpropilo, terc-butilo.

Carbociclo representa en el contexto de la invención un carbociclo saturado

monocíclico que tiene de 3 a 6 átomos de carbono de anillo. A modo de ejemplo y de preferencia se pueden citar los siguientes: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

Alquenilo representa en el contexto de la invención un radical alquenilo de
5 cadena lineal o ramificado que tiene de 2 a 4 átomos de carbono y un enlace doble. A modo de ejemplo y de preferencia se pueden citar los siguientes: vinilo, alilo, isopropenilo y n-but-2-en-1-ilo.

Alcoxycarbonilo representa en el contexto de la invención un radical alcoxi de
10 cadena lineal o ramificado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono y un grupo carbonilo que está unido al oxígeno. A modo de ejemplo y de preferencia se pueden citar los siguientes: metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, n-propoxycarbonilo, isopropoxycarbonilo y terc-butoxycarbonilo.

Alcoxycarbonilamino, en el contexto de la invención, representa un grupo amino
que tiene un sustituyente alcoxycarbonilo de cadena lineal o ramificado que tiene
15 de 1 a 4 átomos de carbono en la cadena de alquilo y está unido al átomo de nitrógeno por medio del grupo carbonilo. A modo de ejemplo y de preferencia se pueden citar los siguientes: metoxycarbonilamino, etoxycarbonilamino, propoxycarbonilamino, n-butoxycarbonilamino, isobutoxycarbonilamino y terc-butoxycarbonilamino.

20 Heterociclo, en el contexto de la invención, representa un heterociclo saturado que tiene un total de 4 a 6 átomos de anillo que contiene uno o dos heteroátomos de anillo del grupo que consiste en N, O, S, SO y/o SO₂ y está

unido por medio de un átomo de carbono anular. Pueden mencionarse a modo de ejemplo los siguientes: azetidino, oxetano, pirrolidino, pirazolidino, tetrahidrofurano, piperidino, piperazino, tetrahidropirano, morfolino, tiomorfolino y dioxidotiomorfolino. Se da preferencia a azetidino, oxetano, 5 pirrolidino, tetrahidrofurano, piperidino y tetrahidropirano,

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

Se da preferencia a bromo y yodo.

En la fórmula del grupo que puede representar L o R², el punto final de la línea en el que está situado el símbolo # o * no representa un átomo de carbono o un 10 grupo CH₂, sino que forma parte del enlace al átomo marcado al que L o R² está unido.

Si los radicales de los compuestos según la invención están sustituidos, los radicales pueden estar monosustituidos o polisustituidos, a menos que se especifique lo contrario. En el contexto de la presente invención, todos los 15 radicales que están presentes más de una vez se definen cada uno independientemente de los otros. Se prefiere la sustitución con uno, dos o tres sustituyentes idénticos o diferentes.

En el contexto de la presente invención, se da preferencia a compuestos de la fórmula (I) en la que

20 A representa nitrógeno o CR³,

donde

R³ representa hidrógeno, deuterio, flúor, difluorometilo, trifluorometilo,

27

alquilo (C₁-C₄), ciclopropilo o ciclobutilo,

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

donde

* representa el punto de unión al grupo carbonilo,

5 # representa el punto de unión al anillo de pirimidina o triazina,

p representa el número 0, 1 o 2,

R^{4A} representa hidrógeno, flúor, alquilo (C₁-C₄), hidroxilo,

R^{4B} representa hidrógeno, flúor, alquilo (C₁-C₄) o trifluorometilo,

o

10 R^{4A} y R^{4B} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo oxo, un carbociclo de 3 a 6 miembros o un heterociclo de 4 a 6 miembros,

R^{5A} representa hidrógeno, flúor, alquilo (C₁-C₄) o hidroxilo,

R^{5B} representa hidrógeno, flúor, alquilo (C₁-C₄) o trifluorometilo,

15 R¹ representa hidrógeno o flúor,

R² representa bencilo,

donde el bencilo está sustituido con 1 a 3 sustituyentes flúor,

y a sus N-óxidos, sales, solvatos, sales de los N-óxidos y solvatos de los N-óxidos y las sales.

20 En el contexto de la presente invención, también se da preferencia a compuestos de la fórmula (I) en la que

A representa nitrógeno o CR³,

donde

R^3 representa hidrógeno, flúor, difluorometilo, trifluorometilo, metilo, etilo o ciclopropilo,

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

5 donde

* representa el punto de unión al grupo carbonilo,

representa el punto de unión al anillo de pirimidina o triazina,

p representa el número 0 o 1,

R^{4A} representa hidrógeno, flúor, metilo, etilo o hidroxilo,

10 R^{4B} representa hidrógeno, flúor, metilo, etilo, trifluorometilo, metoxycarbonilamino o fenilo,

en el que el metilo y el etilo pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente uno de otro del grupo que consiste en flúor, trifluorometilo e hidroxilo,

15 o

R^{4A} y R^{4B} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, azetidínilo, pirrolidínilo, tetrahydrofuranilo, piperidínilo o tetrahidropiranilo,

20 donde el anillo de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, azetidínilo, pirrolidínilo, tetrahydrofuranilo, piperidínilo o tetrahidropiranilo puede estar sustituido con 1 o 2

sustituyentes seleccionados independientemente uno de otro del grupo que consiste en flúor y metilo,

R^{5A} representa hidrógeno, flúor, metilo, etilo o hidroxilo,

R^{5B} representa hidrógeno, flúor, metilo, etilo o trifluorometilo,

5 R^1 representa hidrógeno o flúor,

R^2 representa bencilo,

donde el bencilo está sustituido con 1 a 3 sustituyentes flúor,

y a sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

En el contexto de la presente invención, también se da preferencia a
10 compuestos de la fórmula (I) en la que

A representa nitrógeno o CR^3 ,

donde

R^3 representa hidrógeno, difluorometilo, trifluorometilo, metilo, etilo o ciclopropilo,

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

donde

* representa el punto de unión al grupo carbonilo,

representa el punto de unión al anillo de pirimidina o triazina,

p representa el número 0, 1 o 2,

20 R^{4A} representa hidrógeno, flúor, metilo, etilo o hidroxilo,

R^{4B} representa hidrógeno, flúor, metilo, etilo o trifluorometilo,

o

- R^{4A} y R^{4B} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, azetidinito, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo o tetrahidropiranilo,
- 5 R^{5A} representa hidrógeno, flúor, metilo, etilo o hidroxilo,
 R^{5B} representa hidrógeno, flúor, metilo, etilo o trifluorometilo,
 R^1 representa hidrógeno o flúor,
 R^2 representa bencilo,
donde el bencilo está sustituido con 1 a 2 sustituyentes flúor,
- 10 y a sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

En el contexto de la presente invención, se da particular preferencia a compuestos de la fórmula (I) en la que

- A representa CR^3 ,
donde
- 15 R^3 representa hidrógeno,
- L representa un grupo $^*-CR^{4A}R^{4B}-(CR^{5A}R^{5B})_p\#$,
donde
- * representa el punto de unión al grupo carbonilo,
representa el punto de anclaje del anillo de piperidina,
- 20 p representa el número 0,
 R^{4A} representa hidrógeno, flúor, metilo o hidroxilo,
 R^{4B} representa hidrógeno, flúor, metilo o trifluorometilo,

o

R^{4A} y R^{4B} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de ciclopropilo o ciclobutilo, donde el anillo de ciclopropilo y el de ciclobutilo pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente uno de otro del grupo que consiste en flúor y metilo,

R^1 representa hidrógeno o flúor,

R^2 representa bencilo,

donde el bencilo está sustituido con 1 o 2 sustituyentes flúor, y a sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

En el contexto de la presente invención, se da también particular preferencia a compuestos de la fórmula (I) en la que

A representa nitrógeno,

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

donde

* representa el punto de unión al grupo carbonilo,

representa el punto de unión al anillo de triazina,

p representa el número 0,

R^{4A} representa hidrógeno, flúor o metilo,

R^{4B} representa hidrógeno, flúor, metilo o trifluorometilo,

o

R^{4A} y R^{4B} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de ciclopropilo o ciclobutilo, donde el anillo de ciclopropilo y el de ciclobutilo pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente uno de otro del grupo que consiste en flúor y metilo,

R^1 representa hidrógeno o flúor,

R^2 representa bencilo,

donde el bencilo está sustituido con 1 o 2 sustituyentes flúor,

10 y a sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

En el contexto de la presente invención, se da también particular preferencia a compuestos de la fórmula (I) en la que

A representa nitrógeno o CR^3 ,

donde

15 R^3 representa hidrógeno,

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

donde

* representa el punto de unión al grupo carbonilo,

representa el punto de unión al anillo de pirimidina o triazina,

20 p representa el número 0,

R^{4A} representa hidrógeno, flúor, metilo o hidroxilo,

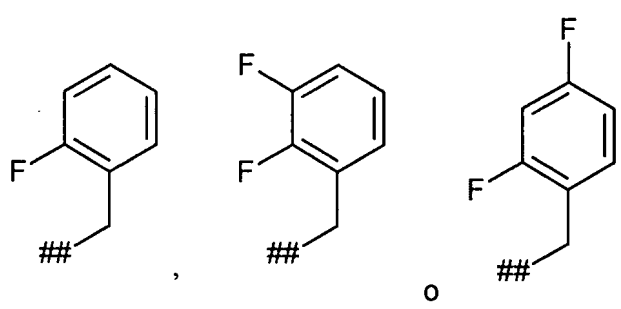
R^{4B} representa hidrógeno, flúor, metilo o trifluorometilo,

o

R^{4A} y R^{4B} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de ciclopropilo,

R^1 representa hidrógeno o flúor,

5 R^2 representa un grupo de la fórmula



en la que

representa el punto de unión al anillo de pirazolopiridina,

y a sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

10 En el contexto de la presente invención, se da también preferencia a compuestos de la fórmula (I) en la que R^1 representa H, y a sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

En el contexto de la presente invención, se da también preferencia a compuestos de la fórmula (I) en la que R^1 representa flúor, y a sus sales,

15 solvatos y solvatos de las sales.

En el contexto de la presente invención, se da también preferencia a compuestos de la fórmula (I) en la que R^1 representa N o CH, y a sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

En el contexto de la presente invención, se da también preferencia a compuestos de la fórmula (I) en la que R^1 representa CH, y a sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

En el contexto de la presente invención, se da también preferencia a compuestos de la fórmula (I) en la que A representa N, y a sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

En el contexto de la presente invención, también se da preferencia a compuestos de la fórmula (I) en la que

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

10 donde

* representa el punto de unión al grupo carbonilo,

representa el punto de unión al anillo de pirimidina o triazina,

p representa el número 0,

R^{4A} y R^{4B} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman
15 un anillo de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, azetidino,
pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo o
tetrahidropiranilo,

y a sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

En el contexto de la presente invención, también se da preferencia a compuestos de la fórmula (I) en la que

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

donde

20

- * representa el punto de unión al grupo carbonilo,
- # representa el punto de unión al anillo de pirimidina o triazina,
- p representa el número 0,
- R^{4A} representa hidrógeno, flúor, metilo o hidroxilo,
- 5 R^{4B} representa hidrógeno, flúor, metilo o trifluorometilo,

y a sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

En el contexto de la presente invención, también se da preferencia a compuestos de la fórmula (I) en la que

- L representa un grupo *-CR^{4A}R^{4B}-(CR^{5A}R^{5B})_p-,
- 10 donde
- * representa el punto de unión al grupo carbonilo,
- # representa el punto de unión al anillo de pirimidina o triazina,
- p representa el número 0,
- R^{4A} representa metilo,
- 15 R^{4B} representa metilo,

y a sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

En el contexto de la presente invención, también se da preferencia a compuestos de la fórmula (I) en la que

- L representa un grupo *-CR^{4A}R^{4B}-(CR^{5A}R^{5B})_p-,
- 20 donde
- * representa el punto de unión al grupo carbonilo,
- # representa el punto de unión al anillo de pirimidina o triazina,

p representa el número 0,

R^{4A} y R^{4B} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de ciclopropilo o ciclobutilo,

5 donde el anillo de ciclopropilo y el de ciclobutilo pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente uno de otro del grupo que consiste en flúor y metilo,

y a sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

En el contexto de la presente invención, también se da preferencia a 10 compuestos de la fórmula (I) en la que

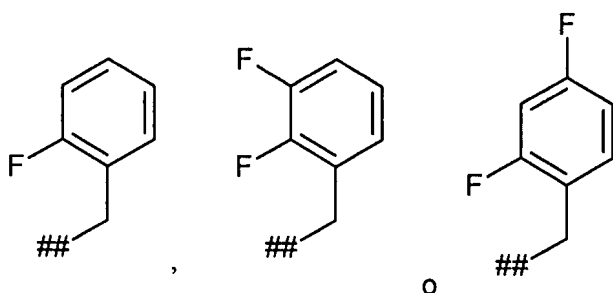
R^2 representa bencilo,

donde el bencilo está sustituido con 1 o 2 sustituyentes flúor,

y a sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

En el contexto de la presente invención, también se da preferencia a 15 compuestos de la fórmula (I) en la que

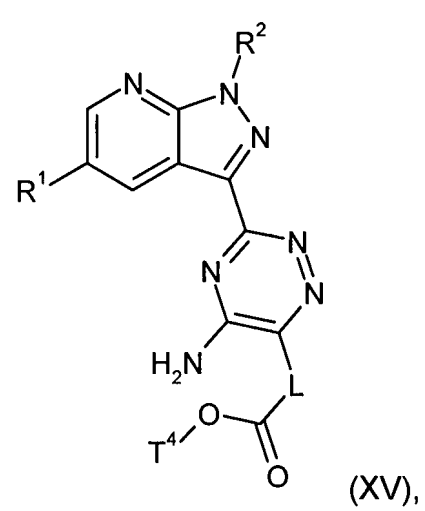
R^2 representa un grupo de la fórmula



en la que

representa el punto de unión al anillo de pirazolopiridina,
y a sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

La presente invención proporciona también compuestos de la fórmula (XV)



en la que

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

donde

* representa el punto de unión al grupo carbonilo,

representa el punto de unión al anillo de triazina,

p representa el número 0, 1 o 2,

R^{4A} representa hidrógeno, flúor, alquilo (C_1-C_4) o hidroxilo,

R^{4B} representa hidrógeno, flúor, alquilo (C_1-C_4), trifluorometilo, alcoxi (C_1-C_4)-carboniloamino o fenilo,

donde el alquilo (C_1-C_4) puede estar sustituido con 1 o 2
sustituyentes seleccionados independientemente uno de otro del

grupo que consiste en flúor, trifluorometilo, hidroxilo, hidroxicarbonilo y alcoxi (C₁-C₄)-carbonilo,

o

R^{4A} y R^{4B} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un carbociclo de 3 a 6 miembros o un heterociclo de 4 a 6 miembros,

donde el carbociclo de 3 a 6 miembros y el heterociclo de 4 a 6 miembros pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente uno de otro del grupo que consiste en flúor y alquilo (C₁-C₄),

R^{5A} representa hidrógeno, flúor, alquilo (C₁-C₄) o hidroxilo,

R^{5B} representa hidrógeno, flúor, alquilo (C₁-C₄) o trifluorometilo,

R¹ representa hidrógeno o flúor,

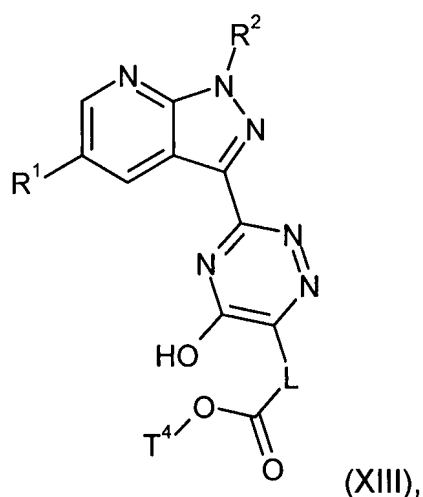
R² representa bencilo,

donde el bencilo está sustituido con 1 a 3 sustituyentes flúor,

T⁴ representa alquilo (C₁-C₄),

y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

La presente invención proporciona también compuestos de la fórmula (XIII)



en la que

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

donde

5 * representa el punto de unión al grupo carbonilo,

 # representa el punto de unión al anillo de triazina,

 p representa el número 0, 1 o 2,

$\text{R}^{4\text{A}}$ representa hidrógeno, flúor, alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$) o hidroxilo,

10 $\text{R}^{4\text{B}}$ representa hidrógeno, flúor, alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$), trifluorometilo, alcoxi
 ($\text{C}_1\text{-C}_4$)-carbonilamino o fenilo,

 donde el alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$) puede estar sustituido con 1 o 2
 sustituyentes seleccionados independientemente uno de otro del
 grupo que consiste en flúor, trifluorometilo, hidroxilo,
 hidroxicarbonilo y alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_4$)-carbonilo,

15 o

$\text{R}^{4\text{A}}$ y $\text{R}^{4\text{B}}$ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman

un carbociclo de 3 a 6 miembros o un heterociclo de 4 a 6 miembros,

donde el carbociclo de 3 a 6 miembros y el heterociclo de 4 a 6 miembros pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente uno de otro del grupo que consiste en flúor y alquilo (C₁-C₄),

R^{5A} representa hidrógeno, flúor, alquilo (C₁-C₄) o hidroxilo,

R^{5B} representa hidrógeno, flúor, alquilo (C₁-C₄) o trifluorometilo,

R¹ representa hidrógeno o flúor,

10 R² representa bencilo,

donde el bencilo está sustituido con 1 a 3 sustituyentes flúor,

T⁴ representa alquilo (C₁-C₄),

y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

En el contexto de la presente invención, también se da preferencia a compuestos de las fórmulas (XII) y (XV) en las que

L representa un grupo *-CR^{4A}R^{4B}-(CR^{5A}R^{5B})_p-,

donde

* representa el punto de unión al grupo carbonilo,

representa el punto de unión al anillo de triazina,

20 p representa el número 0, 1 o 2,

R^{4A} representa hidrógeno, flúor, metilo, etilo o hidroxilo,

R^{4B} representa hidrógeno, flúor, metilo, etilo o trifluorometilo,

o

R^{4A} y R^{4B} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, azetidinito, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo o tetrahidropiranilo,

R^{5A} representa hidrógeno, flúor, metilo, etilo o hidroxilo,

R^{5B} representa hidrógeno, flúor, metilo, etilo o trifluorometilo,

R^1 representa hidrógeno o flúor,

R^2 representa bencilo,

donde el bencilo está sustituido con 1 o 2 sustituyentes flúor,

T^4 representa metilo o etilo,

y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

En el contexto de la presente invención, también se da preferencia a compuestos de las fórmulas (XIII) y (XV) en las que

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

donde

$*$ representa el punto de unión al grupo carbonilo,

$\#$ representa el punto de unión al anillo de triazina,

p representa el número 0,

R^{4A} representa metilo,

R^{4B} representa metilo,

y a sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

2
3

En el contexto de la presente invención, también se da preferencia a compuestos de las fórmulas (XIII) y (XV) en las que

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

donde

5 * representa el punto de unión al grupo carbonilo,

representa el punto de unión al anillo de triazina,

p representa el número 0,

R^{4A} y R^{4B} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de ciclopropilo o ciclobutilo,

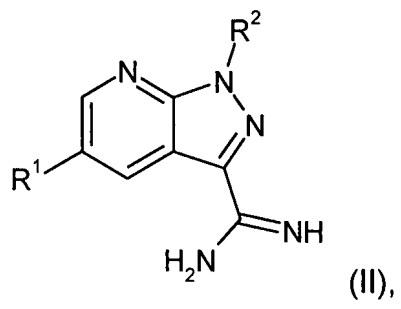
10 donde el anillo de ciclopropilo y el de ciclobutilo pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente uno de otro del grupo que consiste en flúor y metilo,

y a sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

15 Las definiciones de radicales indicadas específicamente en las combinaciones o combinaciones preferentes respectivas de radicales se reemplazan tal como se desee independientemente de las combinaciones particulares indicadas para los radicales también por definiciones de radicales de otras combinaciones.

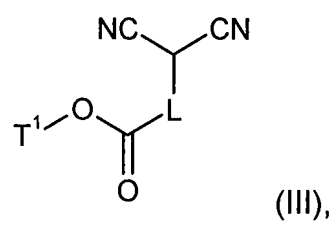
20 La invención también proporciona un procedimiento de preparación de los compuestos de la fórmula (I) según la invención, caracterizado porque un compuesto de la fórmula (II)

37



en la que R¹ y R² tienen cada uno los significados dados anteriormente,

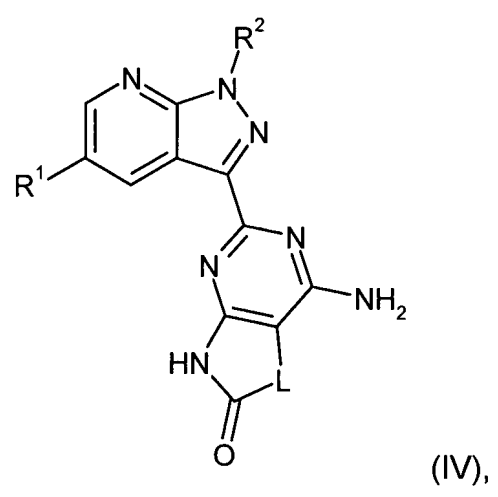
[A] se hace reaccionar en un disolvente inerte en presencia de una base
5 adecuada con un compuesto de la fórmula (III)



en la que L tiene el significado dado anteriormente y

T¹ representa alquilo (C₁-C₄),

dando un compuesto de la fórmula (IV)

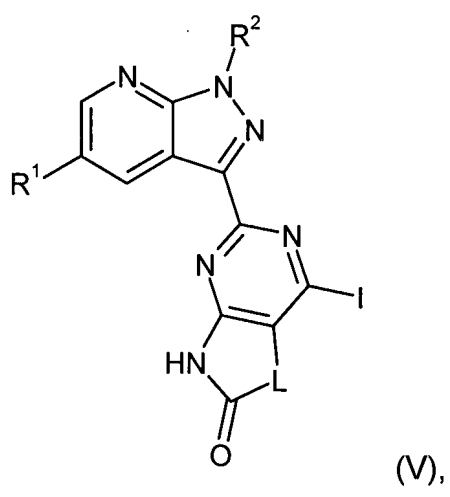


10

en la que L, R¹ y R² tienen cada uno los significados dados

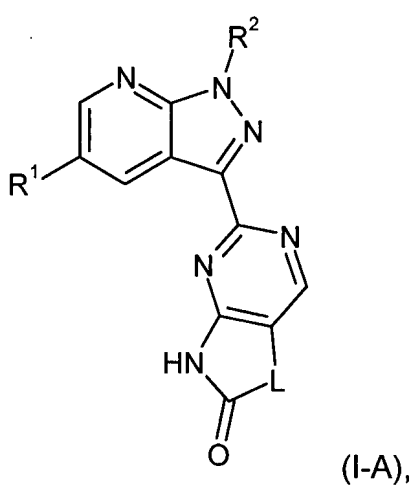
anteriormente,

este se convierte después con nitrito de isopentilo y un equivalente de yodo en un compuesto de la fórmula (V)



5 en la que L, R¹ y R² tienen cada uno los significados dados anteriormente,

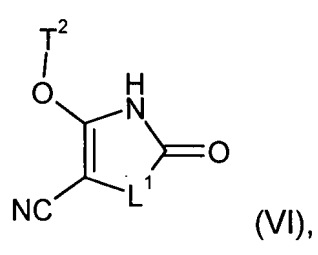
y este se hace reaccionar posteriormente en un disolvente inerte en presencia de un catalizador de metal de transición adecuado dando un compuesto de la fórmula (I-A)



en la que L, R¹ y R² tienen cada uno los significados dados anteriormente,

o

[B] se hace reaccionar en un disolvente inerte en presencia de una base adecuada con un compuesto de la fórmula (VI)



en la que

L¹ representa un grupo *-CR^{4A}R^{4B}-(CR^{5A}R^{5B})_p-#,

donde

* representa el punto de unión al grupo carbonilo,

representa el punto de unión al anillo de pirimidina o triazina,

p representa el número 1 o 2,

R^{4A} representa hidrógeno, flúor, alquilo (C₁-C₄) o hidroxilo,

R^{4B} representa hidrógeno, flúor, alquilo (C₁-C₄) o trifluorometilo,

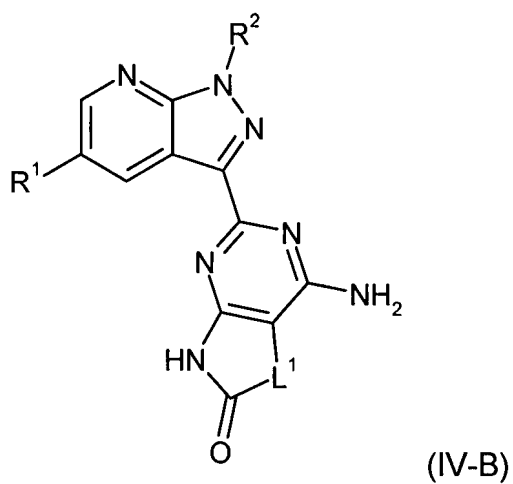
o

R^{4A} y R^{4B} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo oxo, un carbociclo de 3 a 6 miembros o un heterociclo de 4 a 6 miembros,

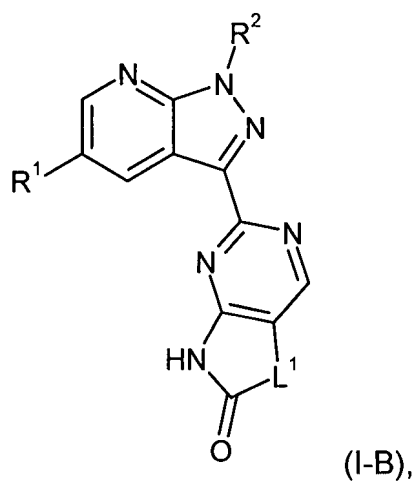
R^{5A} representa hidrógeno, flúor, alquilo (C₁-C₄) o hidroxilo,

- 31 -

R^{5B} representa hidrógeno, flúor, alquilo (C_1-C_4) o trifluorometilo,
y
 T^2 representa alquilo (C_1-C_4),
dando un compuesto de la fórmula (IV-B)



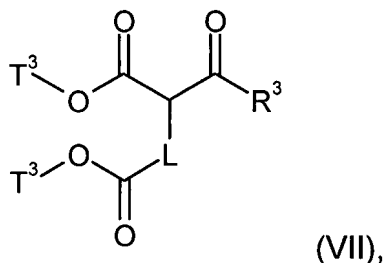
en la que L^1 , R^1 y R^2 tienen cada uno los significados dados anteriormente,
y este, después, se hace reaccionar adicionalmente de forma análoga al procedimiento [A] dando un compuesto de fórmula (I-B)



en la que L^1 , R^1 y R^2 tienen cada uno los significados dados anteriormente,

o

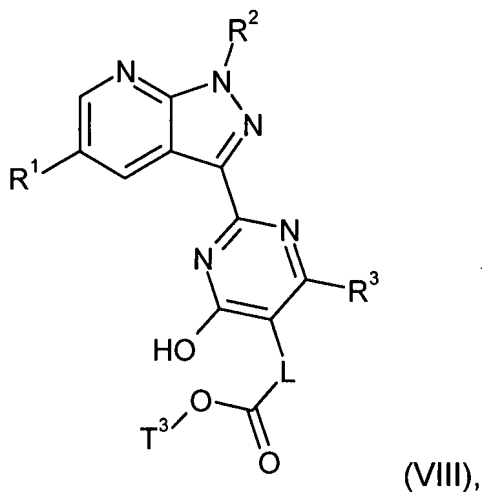
[C] se hace reaccionar en un disolvente inerte en presencia de una base adecuada con un compuesto de la fórmula (VII)



en la que L y R^3 tienen cada uno los significados dados anteriormente y

T^3 representa alquilo (C_1-C_4),

dando un compuesto de la fórmula (VIII)

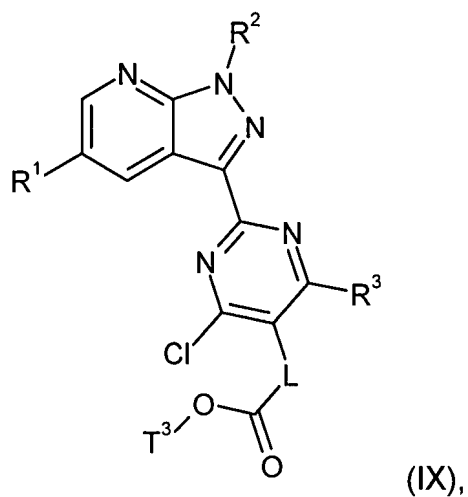


en la que L , R^1 , R^2 y R^3 tienen cada uno los significados dados anteriormente,

este se convierte después con cloruro de fosforilo en un compuesto de la

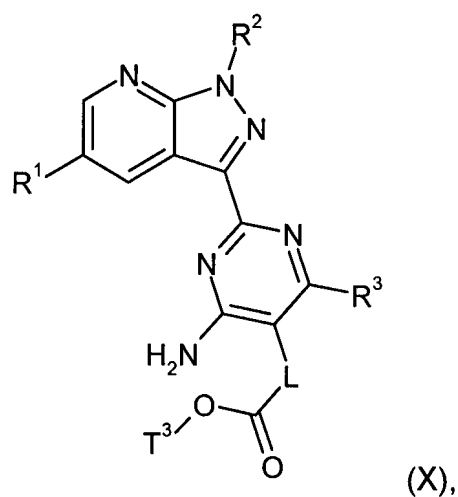
- 33 -

fórmula (IX)



en la que L, R¹, R², R³ y T³ tienen cada uno los significados dados anteriormente,

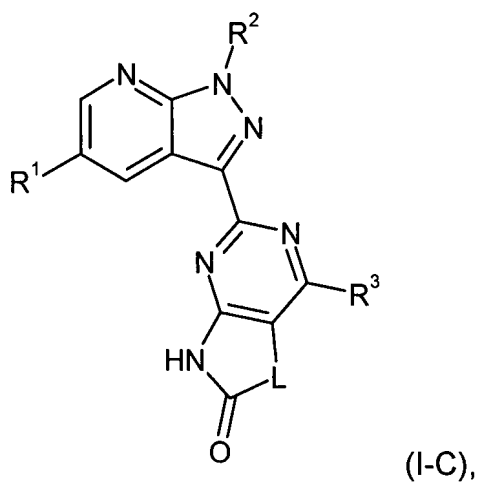
5 este se convierte posteriormente, en un disolvente inerte, en un compuesto de azida correspondiente y este se reduce directamente en un compuesto de la fórmula (X)



en la que L, R¹, R², R³ y T³ tienen cada uno los significados dados anteriormente,

10

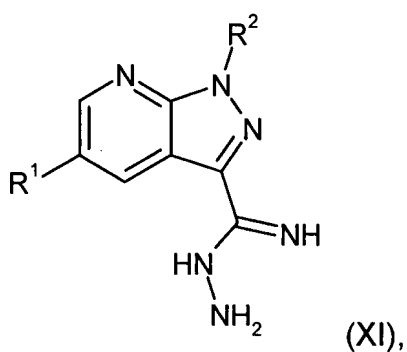
y este se hace reaccionar después en presencia de una base adecuada dando un compuesto de la fórmula (I-C)



en la que L, R¹, R² y R³ tienen cada uno los significados dados anteriormente,

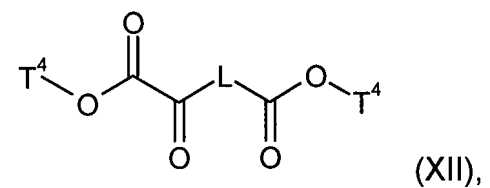
o

[D] se hace reaccionar en un disolvente inerte en presencia de una base adecuada con un hidrato de hidracina dando un compuesto de la fórmula (XI)



en la que R¹ y R² tienen cada uno los significados dados anteriormente, este después se hace reaccionar en un disolvente inerte con un

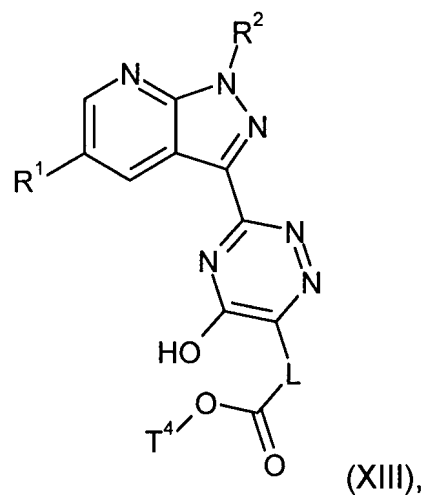
compuesto de la fórmula (XII)



en la que L tiene el significado dado anteriormente y

T⁴ representa alquilo (C₁-C₄),

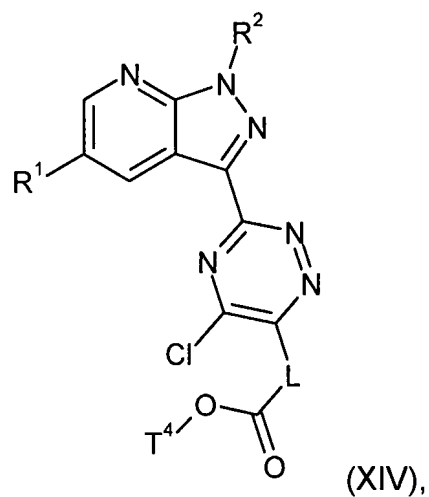
5 dando un compuesto de la fórmula (XIII)



en la que L, R¹, R² y T⁴ tienen cada uno los significados dados anteriormente,

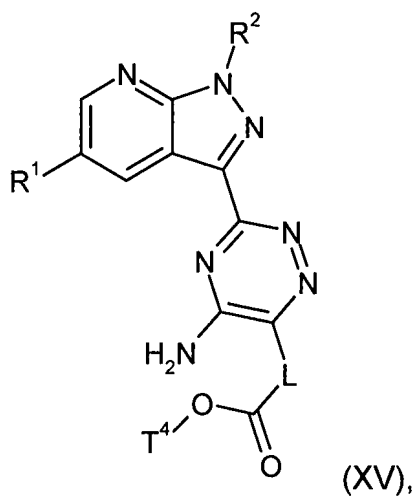
este se convierte posteriormente con cloruro de fosforilo en un

10 compuesto de la fórmula (XIV)



en la que L, R¹, R² y T⁴ tienen cada uno los significados dados anteriormente,

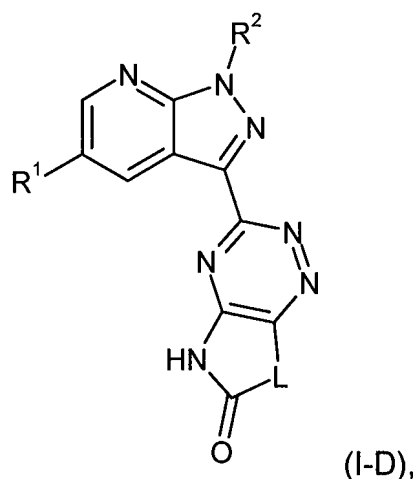
y este se hace reaccionar directamente con amoníaco dando un compuesto de la fórmula (XV)



en la que L, R¹, R² y T⁴ tienen cada uno los significados dados anteriormente,

y, finalmente, se cicla en un disolvente inerte en presencia de una base adecuada dando un compuesto de la fórmula (I-D)

- 37 -



en la que L, R¹ y R² tienen cada uno los significados dados anteriormente,

y los compuestos resultantes de las fórmulas (I-A), (I-B), (I-C) y (I-D) se
5 convierten opcionalmente con los (i) disolventes y/o (ii) ácidos y bases apropiados en sus solvatos, sales y/o solvatos de las sales.

Conjuntamente, los compuestos de las fórmulas (I-A), (I-B), (I-C) y (I-D) forman el grupo de los compuestos de la fórmula (I) según la invención.

Disolventes inertes para las etapas (II) + (III) y (VI) → (IV) del procedimiento
10 son, por ejemplo, alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol o terc-butanol, éteres tales como dietiléter, metil-terc-butiléter, dioxano, tetrahidrofurano, glicoldimetiléter o dietilenglicoldimetiléter, hidrocarburos tales como benceno, xileno, tolueno, hexano, ciclohexano o fracciones de aceite mineral u otros disolventes tales como N,N-
15 dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), N,N'-dimetilpropilenourea (DMPU), N-metilpirrolidona (NMP), piridina, acetonitrilo o también agua.

También es posible usar mezclas de los disolventes mencionados. Se da preferencia a terc-butanol o metanol.

Bases adecuadas para les etapas (II) + (III) y (VI) $\rightarrow$ (IV) del procedimiento son hidróxidos de metales alcalinos tales como, por ejemplo, hidróxido de litio, 5 hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, carbonatos de metales alcalinos tales como carbonato de litio, carbonato de sodio o carbonato de cesio, bicarbonatos de metales alcalinos tales como bicarbonato de sodio o bicarbonato de potasio, alcóxidos de metales alcalinos tales como metóxido de sodio o metóxido de potasio, etóxido de sodio o etóxido de potasio o terc-butóxido de potasio, o 10 aminas orgánicas tales como trietilamina, diisopropilamina, piridina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) o 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN). Se da preferencia a terc-butóxido de potasio o metóxido de sodio.

Las reacciones (II) + (III) y (VI) $\rightarrow$ (IV) se llevan a cabo generalmente en un intervalo de temperatura de +20 °C a +150 °C, preferentemente de +75 °C a 15 +100 °C, si es apropiado en un microondas. La reacción puede llevarse a cabo a presión atmosférica, a presión elevada o a presión reducida (por ejemplo de 50 a 500 kPa). En general, la reacción se lleva a cabo a presión atmosférica.

La etapa (IV) $\rightarrow$ (V) del procedimiento se lleva a cabo en presencia o en ausencia de un disolvente. Los disolventes adecuados son todos los 20 disolventes orgánicos que son inertes en las condiciones de reacción. El disolvente preferente es dimetoxietano.

La reacción (IV) $\rightarrow$ (V) se lleva a cabo generalmente en un intervalo de

temperatura de +20 °C a +100 °C, preferentemente en un intervalo de +50 °C a +100 °C, si es apropiado en un microondas. La reacción puede llevarse a cabo a presión atmosférica, a presión elevada o a presión reducida (por ejemplo en el intervalo de 50 a 500 kPa). En general, la reacción se lleva a cabo a presión
5 atmosférica.

La etapa (IV) → (V) del procedimiento se lleva a cabo generalmente usando una proporción molar de 10 a 30 moles de nitrito de isopentilo y de 10 a 30 moles de equivalente de yodo por mol del compuesto de la fórmula (IV).

Una fuente adecuada de yodo para la reacción (IV) → (V) es, por ejemplo,
10 diyodometano o una mezcla de yoduro de cesio, yodo y yoduro de cobre (I).

Los disolventes inertes adecuados para etapa (V) → (I-A) del procedimiento son alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, terc-butanol o 1,2-etanodiol, éteres tales como dietiléter, dioxano, tetrahidrofurano, glicoldimetiléter o dietilenglicoldimetiléter, u otros disolventes
15 tales como N,N-dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), N,N'-dimetilpropilenurea (DMPU), N-metilpirrolidona (NMP), piridina, acetonitrilo o también agua. También es posible usar mezclas de los disolventes mencionados. Se da preferencia a DMF.

La reducción (V) → (I-A) se lleva a cabo usando hidrógeno junto con
20 catalizadores de metales de transición tales como, por ejemplo, paladio (al 10 % sobre carbono activado), níquel Raney o hidróxido de paladio.

La reacción (V) → (I-A) se lleva a cabo generalmente en un intervalo de

temperatura de +20 °C a +50 °C. La reacción puede llevarse a cabo a presión atmosférica o elevada (por ejemplo en el intervalo de 50 a 500 kPa). En general, la reacción se lleva a cabo a presión atmosférica.

Disolventes inertes para la etapa (II) + (VII) → (VIII) del procedimiento son, por ejemplo, alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol o terc-butanol, éteres tales como dietiléter, dioxano, dimetoxietano, tetrahidrofurano, glicoldimetiléter o dietilenglicoldimetiléter, hidrocarburos tales como benceno, xileno, tolueno, hexano, ciclohexano o fracciones de aceite mineral u otros disolventes tales como dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), N,N'-dimetilpropilenourea (DMPU), N-metilpirrolidona (NMP), piridina o acetonitrilo. También es posible usar mezclas de los disolventes mencionados. Se da preferencia a metanol o etanol.

Bases adecuadas para la etapa (II) + (VII) → (VIII) del procedimiento son hidróxidos de metales alcalinos tales como, por ejemplo, hidróxido de litio, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, carbonatos de metales alcalinos tales como carbonato de litio, carbonato de sodio o carbonato de cesio, bicarbonatos de metales alcalinos tales como bicarbonato de sodio o bicarbonato de potasio, alcóxidos de metales alcalinos tales como metóxido de sodio o metóxido de potasio, etóxido de sodio o etóxido de potasio o terc-butóxido de potasio, o aminas orgánicas tales como trietilamina, diisopropilamina, piridina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) o 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN). Se da preferencia a metóxido de sodio o etóxido de sodio.

La reacción (II) + (VII) $\rightarrow$ (VIII) se lleva a cabo generalmente en un intervalo de temperatura de +50 °C a +120 °C, preferentemente de +50 °C a +100 °C, si es apropiado en un microondas. La reacción puede llevarse a cabo a presión atmosférica o a presión elevada (por ejemplo en el intervalo de 50 a 500 kPa).

5 En general, la reacción se lleva a cabo a presión atmosférica.

Las reacciones (VIII) $\rightarrow$ (IX) y (XIII) $\rightarrow$ (XIV) pueden llevarse a cabo en un disolvente que es inerte en las condiciones de reacción o en ausencia de un disolvente. El disolvente preferente es sulfolano.

Las reacciones (VIII) $\rightarrow$ (IX) y (XIII) $\rightarrow$ (XIV) se llevan a cabo generalmente en
10 un intervalo de temperatura de +70 °C a +150 °C, preferentemente de +80 °C a +130 °C, si es apropiado en un microondas. La reacción puede llevarse a cabo a presión atmosférica o a presión elevada (por ejemplo en el intervalo de 50 a 500 kPa). En general, la reacción se lleva a cabo a presión atmosférica.

De modo especialmente preferente, la reacción (XIII) $\rightarrow$ (XIV) en ausencia de
15 un disolvente en un intervalo de temperatura de 0 °C a +50 °C a presión atmosférica.

La etapa (IX) $\rightarrow$ (X) del procedimiento tiene lugar mediante la reacción con azida de sodio con formación intermedia de los derivados de azida, que se reducen directamente dando las aminas correspondientes. Disolventes inertes
20 para la formación de azida son, por ejemplo, éteres tales como dietiléter, dioxano, dimetoxietano, tetrahidrofurano, glicoldimetiléter o dietilenglicoldimetiléter, hidrocarburos tales como benceno, xileno, tolueno,

17029

en

blanco

hexano, ciclohexano o fracciones de aceite mineral u otros disolventes tales como dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), N,N'-dimetilpropilenourea (DMPU), N-metilpirrolidona (NMP), piridina, acetonitrilo o sulfolano. También es posible usar mezclas de los disolventes mencionados.

5 Se da preferencia a DMF.

La formación de azida se lleva a cabo generalmente en un intervalo de temperatura de +50 °C a +100 °C, preferentemente de +60 °C a +80 °C, a presión atmosférica.

La reducción tiene lugar en un disolvente inerte tal como, por ejemplo,
10 alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, terc-butanol o 1,2-etanodiol, éteres tales como dietiléter, dioxano, tetrahidrofurano, glicoldimetiléter o dietilenglicoldimetiléter, u otros disolventes tales como dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), N,N'-dimetilpropilenourea (DMPU), N-metilpirrolidona (NMP), piridina, acetonitrilo o también agua.
15 También es posible usar mezclas de los disolventes mencionados. Se da preferencia a DMF.

La reducción tiene lugar de +10 °C a +30 °C usando hidrógeno en combinación con catalizadores de metales de transición tales como, por ejemplo, paladio (10 % sobre carbono activado), dióxido de platino o hidróxido de paladio, o sin
20 hidrógeno usando cloruro de estaño (I) y ácido clorhídrico.

Alternativamente, la reacción (IX) → (X) también puede llevarse a cabo en una etapa de forma análoga a la etapa (XIV) → (XV) del procedimiento.

La etapa de procedimiento (XIV) $\rightarrow$ (XV) se lleva a cabo en un disolvente que es inerte en las condiciones de reacción. Los disolventes adecuados son, por ejemplo, éteres tales como dietiléter, dioxano, tetrahidrofurano, glicoldimetiléter o dietilenglicoldimetiléter, u otros disolventes tales como dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), *N,N'*-dimetilpropileneurea (DMPU), *N*-metilpirrolidona (NMP), piridina, acetonitrilo o también agua. También es posible usar mezclas de los disolventes mencionados. Se da preferencia a acetonitrilo.

La reacción (XIV) $\rightarrow$ (XV) se lleva a cabo generalmente en un intervalo de temperatura de +20 °C a +100 °C, preferentemente en un intervalo de +40°C a +70°C, si es apropiado en un microondas. La reacción puede llevarse a cabo a presión atmosférica o a presión elevada (por ejemplo en el intervalo de 50 a 500 kPa). En general, la reacción se lleva a cabo a presión atmosférica.

Las ciclaciones (X) $\rightarrow$ (I-C) and (XV) $\rightarrow$ (I-D) se llevan a cabo en un disolvente que sea inerte en las condiciones de reacción tal como, por ejemplo, alcoholes tales como metanol, etanol, *n*-propanol, isopropanol, *n*-butanol o terc-butanol, éteres tales como dietiléter, dioxano, dimetoxietano, tetrahidrofurano (THF), glicoldimetiléter o dietilenglicoldimetiléter, hidrocarburos tales como benceno, xileno, tolueno, hexano, ciclohexano o fracciones de aceite mineral u otros disolventes tales como dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), *N,N'*-dimetilpropileneurea (DMPU), *N*-metilpirrolidona (NMP), piridina, acetonitrilo o sulfolano. También es posible usar mezclas de los disolventes mencionados.

Se da preferencia al THF.

Las bases adecuadas para las etapas (X) $\rightarrow$ (I-C) y (XV) $\rightarrow$ (I-D) del procedimiento son hidróxidos de metales alcalinos tales como, por ejemplo, hidróxido de litio, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, carbonatos de metales alcalinos tales como carbonato de litio, carbonato de sodio o carbonato de cesio, bicarbonatos de metales alcalinos tales como bicarbonato de sodio o bicarbonato de potasio, alcóxidos de metales alcalinos tales como metóxido de sodio o metóxido de potasio, etóxido de sodio o etóxido de potasio o terc-butóxido de potasio, o aminas orgánicas tales como trietilamina, diisopropilamina, piridina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) o 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN). Se da preferencia el uso de terc-butóxido de potasio.

Las reacciones (X) $\rightarrow$ (I-C) y (XV) $\rightarrow$ (I-D) se llevan a cabo generalmente en un intervalo de temperatura de 0 °C a +50 °C, preferentemente de +10 °C a +30 °C, si es apropiado en un microondas. La reacción puede llevarse a cabo a presión atmosférica o a presión elevada (por ejemplo en el intervalo de 50 a 500 kPa). En general, la reacción se lleva a cabo a presión atmosférica.

Alternativamente, la ciclación a (I-C) o (I-D) tiene lugar directamente durante la reducción de la azida a la amina (X) correspondiente o durante la reacción (XIV) $\rightarrow$ (XV) sin la adición de reactivos adicionales.

En una práctica alternativa de los procedimientos [C] y [D], las reacciones (IX) $\rightarrow$ (X) $\rightarrow$ (I-C) y (XI) + (XII) $\rightarrow$ (XIII) $\rightarrow$ (XIV) $\rightarrow$ (XV) $\rightarrow$ (I-D), respectivamente,

se llevan a cabo simultáneamente en una reacción en un único recipiente sin aislamiento de los intermedios.

Preferentemente, las reacciones (XIII) $\rightarrow$ (XIV) $\rightarrow$ (XV) $\rightarrow$ (I-D) se llevan a cabo simultáneamente en una reacción en un único recipiente sin aislamiento de los
5 intermedios.

Disolventes inertes para la etapa (XI) + (XII) $\rightarrow$ (XIII) del procedimiento son, por ejemplo, alcohes tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol o terc-butanol, éteres tales como dietiléter, dioxano, dimetoxietano, tetrahidrofurano, glicoldimetiléter o dietilenglicoldimetiléter, hidrocarburos tales
10 como benceno, xileno, tolueno, hexano, ciclohexano o fracciones de aceite mineral u otros disolventes tales como dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), N,N'-dimetilpropilenourea (DMPU), N-metilpirrolidona (NMP), piridina o acetonitrilo. También es posible usar mezclas de los disolventes mencionados. Se da preferencia a metanol o etanol.

15 La reacción (XI) + (XII) $\rightarrow$ (XIII) se lleva a cabo generalmente en un intervalo de temperatura de +50 °C a +120 °C, preferentemente de +50 °C a +100 °C, si es apropiado en un microondas. La reacción puede llevarse a cabo a presión atmosférica o a presión elevada (por ejemplo en el intervalo de 50 a 500 kPa). En general, la reacción se lleva a cabo a presión atmosférica.

20 Disolventes inertes para la etapa (II) $\rightarrow$ (XI) del procedimiento son, por ejemplo, alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol o terc-butanol, éteres tales como dietiléter, dioxano, dimetoxietano, tetrahidrofurano,

glicoldimetiléter o dietilenglicoldimetiléter, hidrocarburos tales como benceno, xileno, tolueno, hexano, ciclohexano o fracciones de aceite mineral u otros disolventes tales como dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), N,N'-dimetilpropilenourea (DMPU), N-metilpirrolidona (NMP), piridina o acetonitrilo.

- 5 También es posible usar mezclas de los disolventes mencionados. Se da preferencia a etanol.

Bases adecuadas para la etapa (II) → (XI) del procedimiento son hidróxidos de metales alcalinos tales como, por ejemplo, hidróxido de litio, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, carbonatos de metales alcalinos tales como carbonato de litio, carbonato de sodio o carbonato de cesio, bicarbonatos de metales alcalinos tales como bicarbonato de sodio o bicarbonato de potasio, alcóxidos de metales alcalinos tales como metóxido de sodio o metóxido de potasio, etóxido de sodio o etóxido de potasio o terc-butóxido de potasio, o aminas orgánicas tales como trietilamina, diisopropilamina, piridina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) o 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN).
10 Se da preferencia a trietilamina.

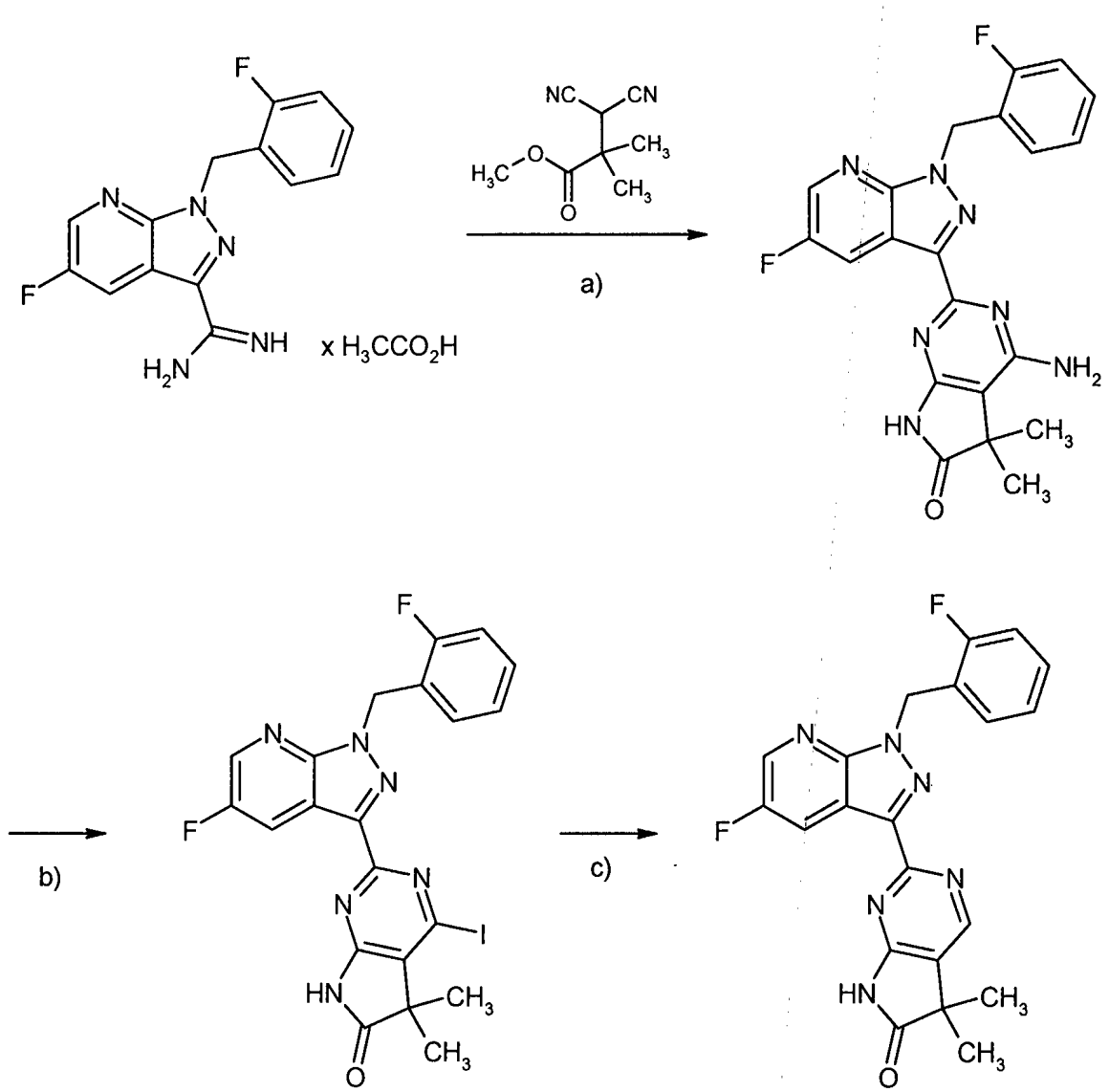
La reacción (II) → (XI) se lleva a cabo generalmente en un intervalo de temperatura de 0 °C a +60 °C, preferentemente de +10 °C a +30 °C. La reacción puede llevarse a cabo a presión atmosférica o elevada (por ejemplo
20 en el intervalo de 50 a 500 kPa). En general, la reacción se lleva a cabo a presión atmosférica.

Los procedimientos de preparación descritos pueden ilustrarse de un modo

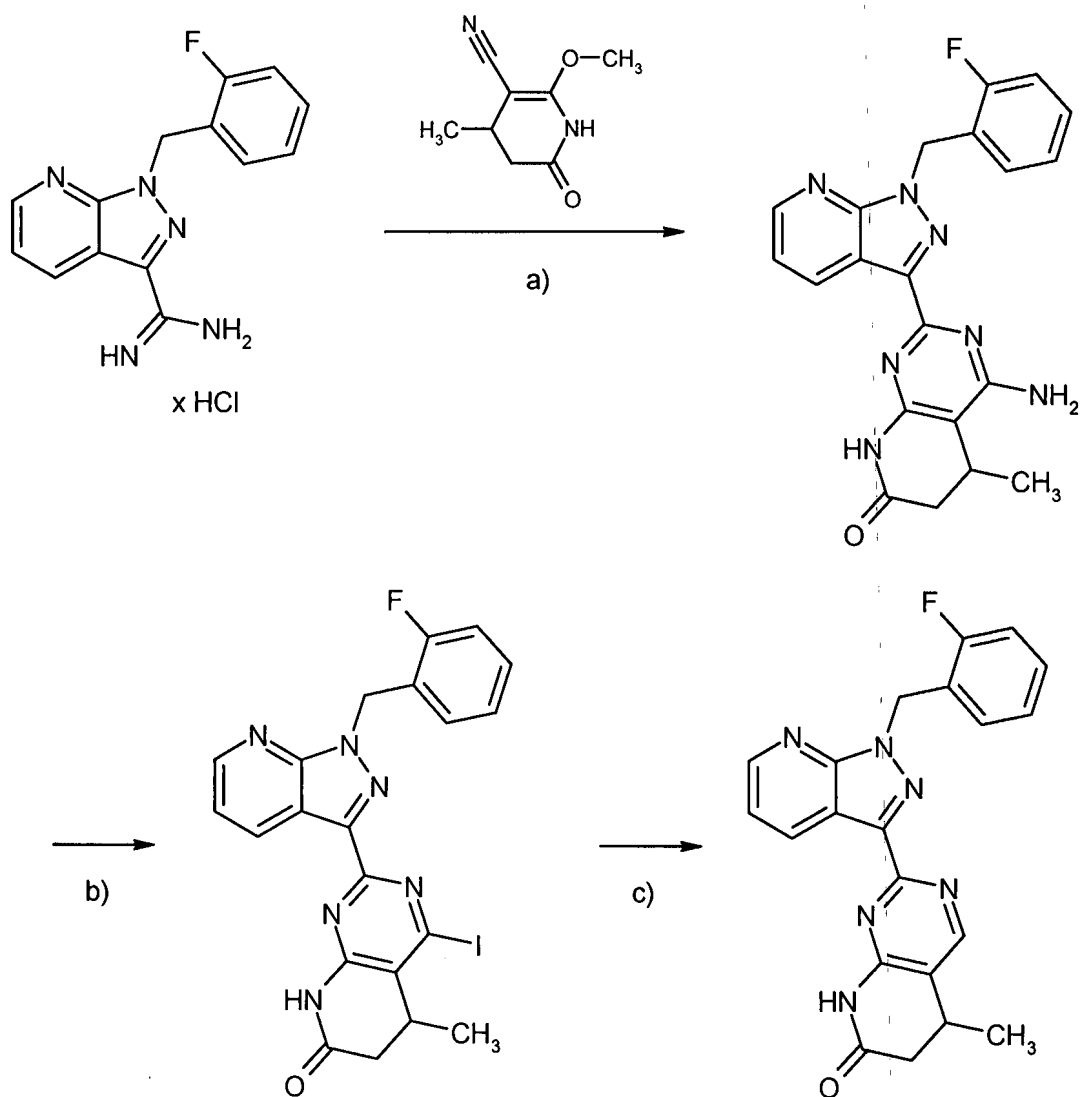
- 47 -

ejemplar mediante los esquemas de síntesis siguientes (esquemas 1 a 4):

Esquema 1

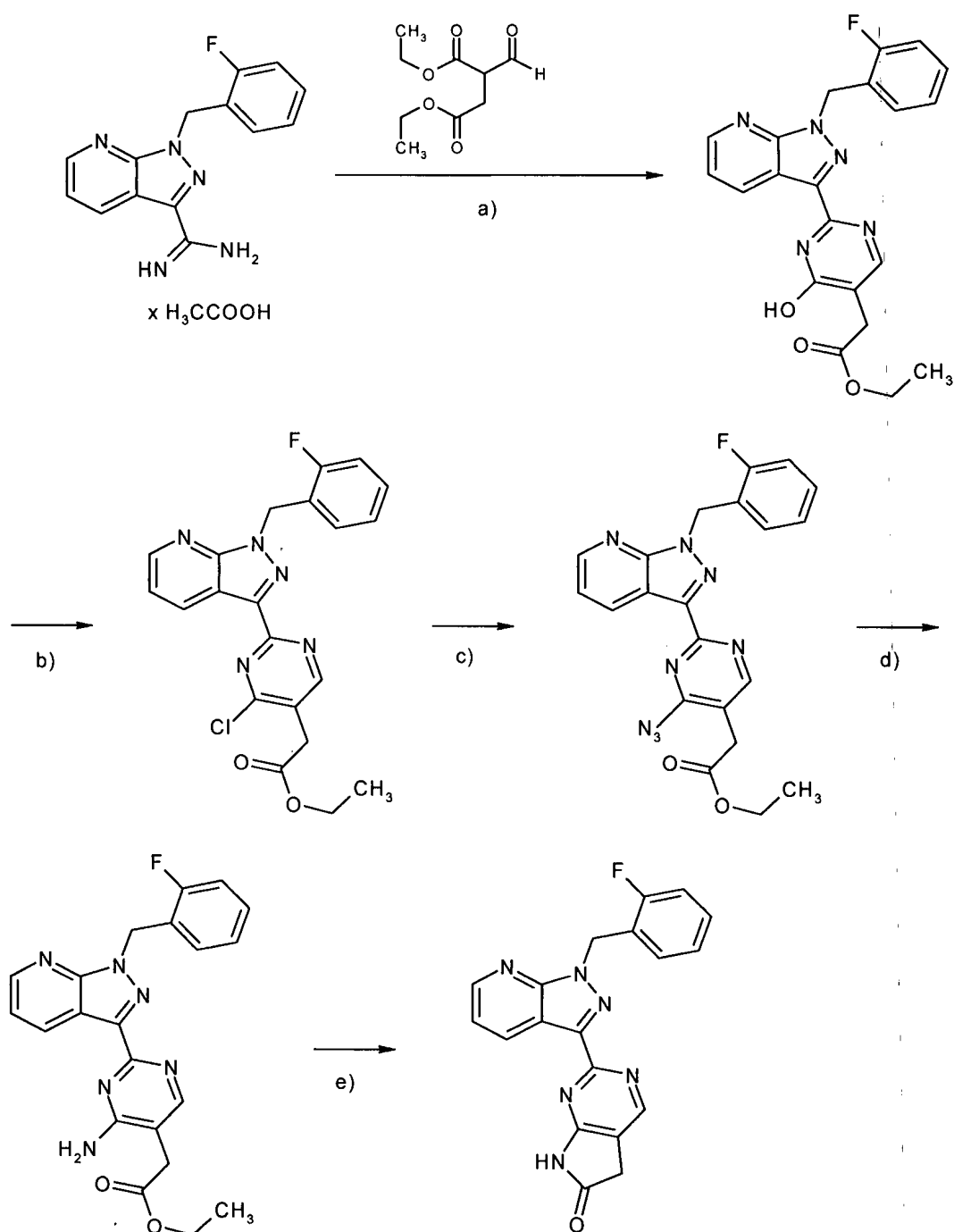


[a) KOt-Bu, terc-butanol; b): diyodometano, nitrito de isopentilo; c): Pd/C, 5 hidrógeno, DMF].

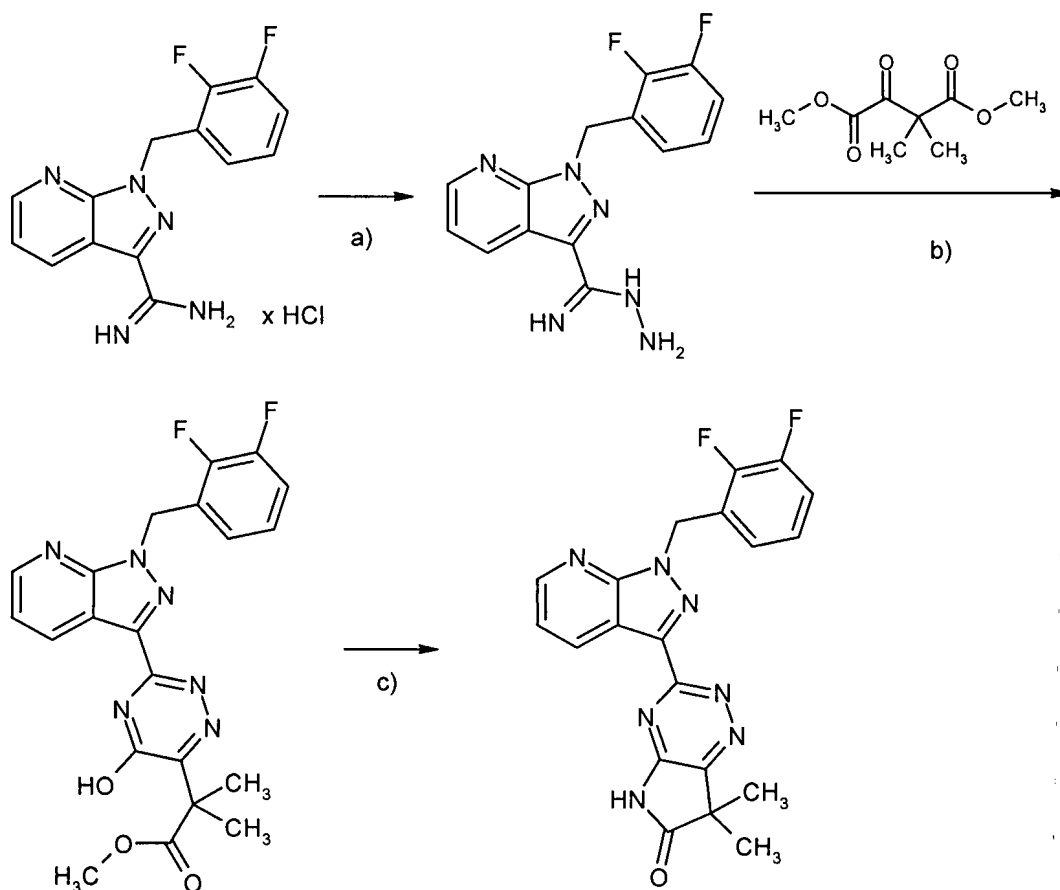
Esquema 2

[a) NaOMe, metanol, 65 °C, b): CsI, I₂, CuI₂, nitrito de isopentilo, 1,2-dimetoxietano; c): Pd/C, hidrógeno, DMF].

Esquema 3



[a) NaOMe, MeOH; b): POCl_3 ; sulfolano; c): NaN_3 , DMF; d): Pd/C , H_2 , DMF; e) KOt-Bu, THF].

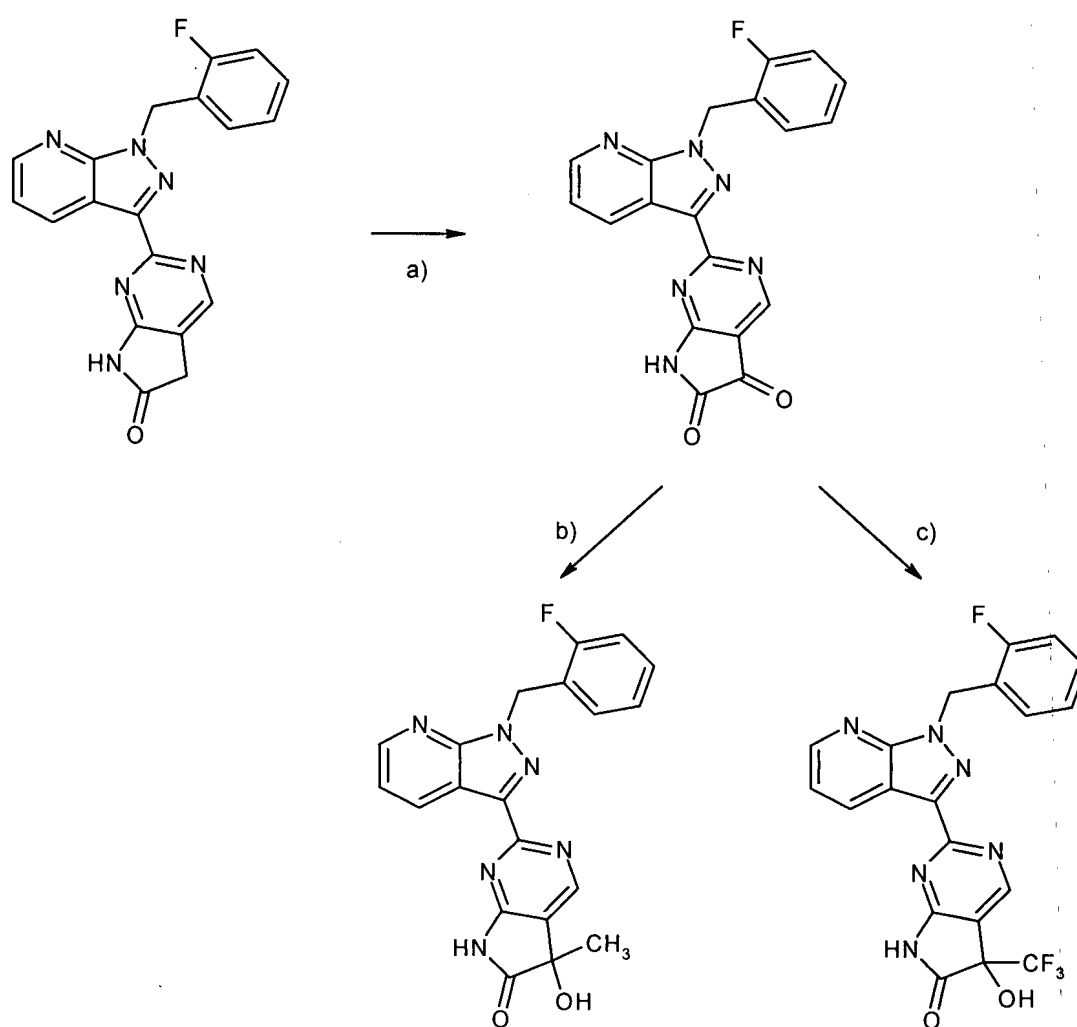
Esquema 4

[a) hidrato de hidrazina, NEt_3 , EtOH b): EtOH c): 1. POCl_3 ; 2. NH_3 conc., acetonitrilo].

- 5 También pueden prepararse otros compuestos según la invención convirtiendo grupos funcionales de sustituyentes individuales, en particular los enumerados para L y R^3 , comenzando con los compuestos de la fórmula (I), (IX) o (XIV) obtenidos mediante los procedimientos anteriores. Estas conversiones pueden llevarse a cabo mediante procedimientos habituales conocidos por los expertos
- 10 en la técnica e incluyen, por ejemplo, reacciones tales como sustituciones nucleófilas y electrófilas, oxidaciones, reducciones, hidrogenaciones,

reacciones de acoplamiento catalizadas con metales de transición, eliminaciones, alquilaciones, aminación, esterificación, hidrólisis de ésteres, eterificación, escisión de éteres, formación de carboxamidas y también la introducción y eliminación de grupos protectores temporales. Los esquemas de
5 síntesis siguientes (esquemas 5, 6, 11 y 12) ilustran conversiones preferentes de un modo ejemplar:

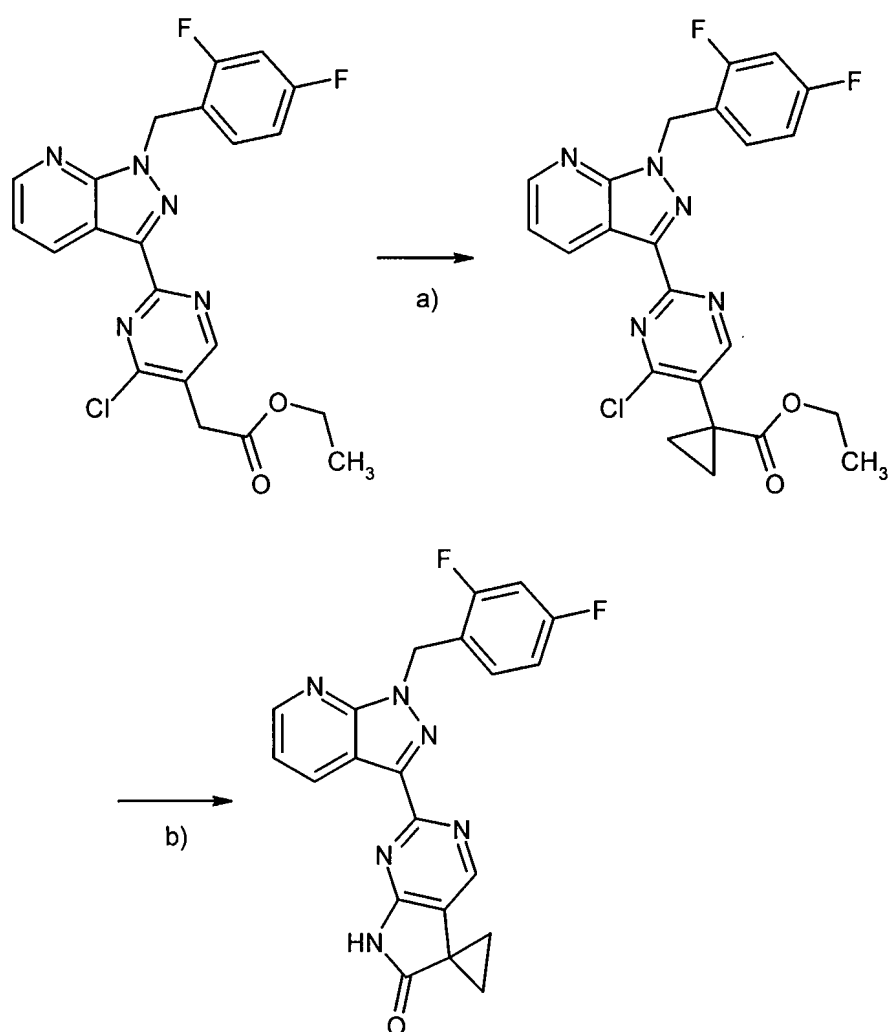
Esquema 5



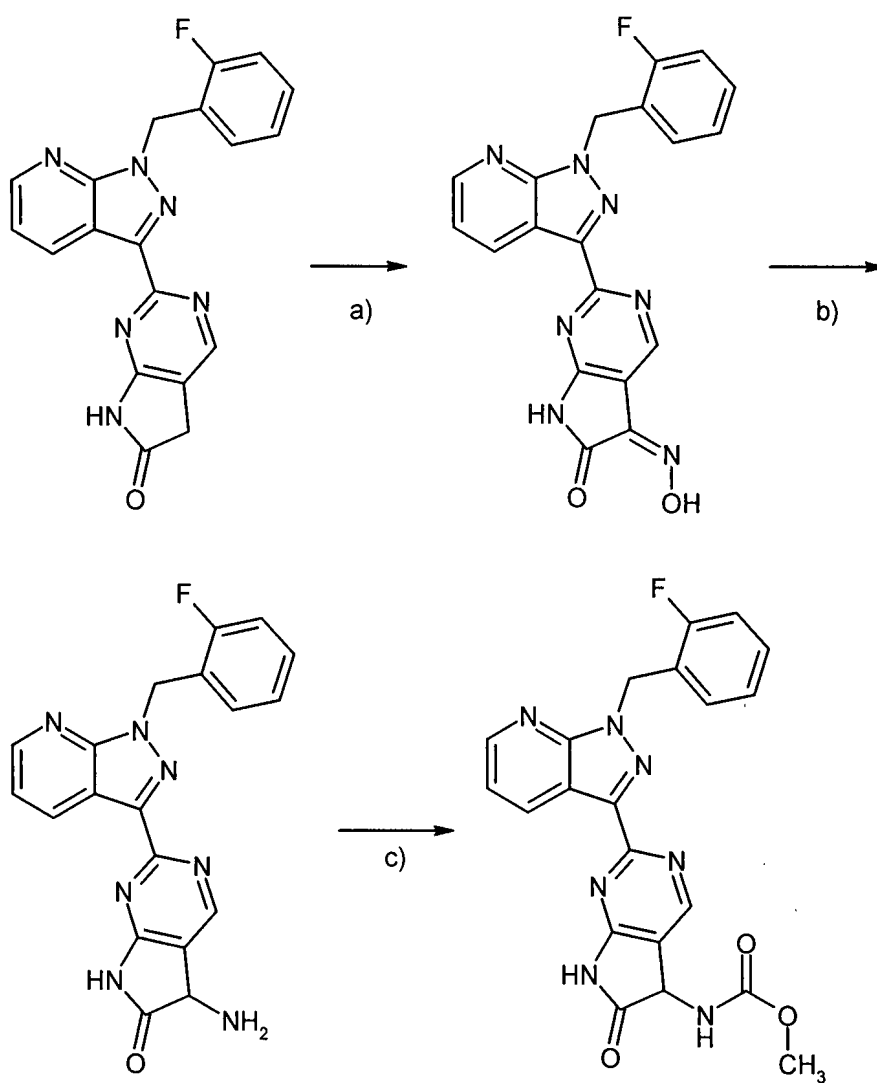
[a) dióxido de selenio, dioxano; b): MeMgBr, THF c): CsF,

- 53 -

(trifluorometil)trimetilsilano, dimetoxietano].

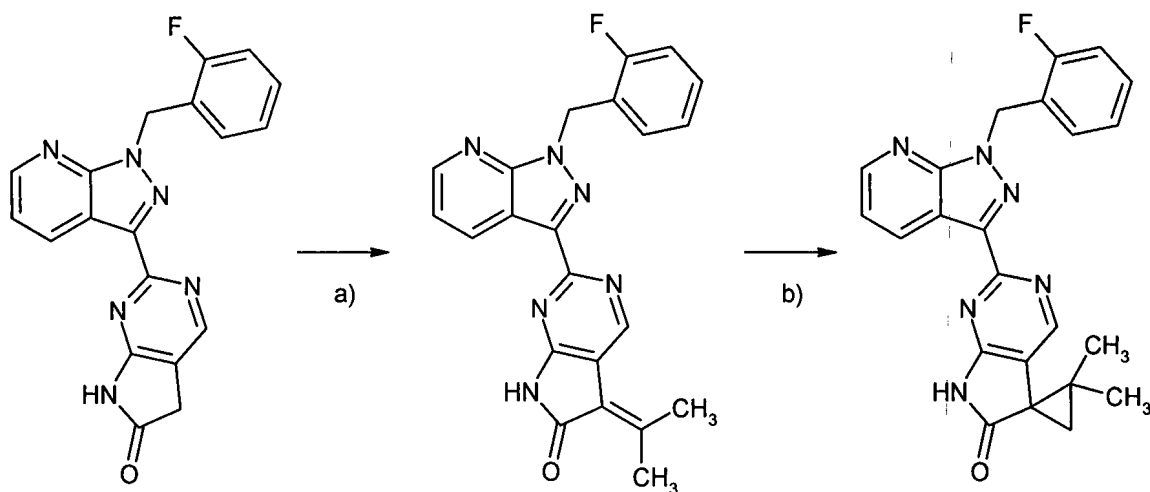
Esquema 6

[a) NaH, dibromoetano, DMF; b): 1. NaN₃, DMF, 2. Pd/C, H₂, DMF, 3. KOt-Bu, THF].

Esquema 11

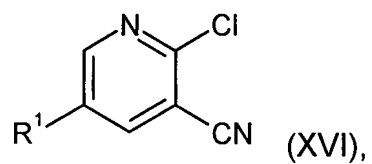
[a) ácido acético, NaNO_2 , H_2O , RT; b): TFA, Zn en polvo, TA; c): ClC(=O)OCH_3 , piridina, TA].

Esquema 12



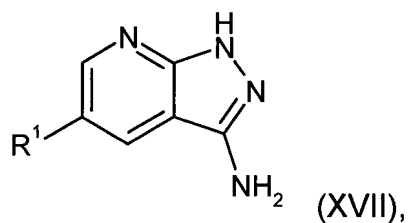
[a) piperidina, TA; b): yoduro de trimetilsulfoxonio, NaH, DMSO, TA $\rightarrow$ 50 °C].

- 5 Los compuestos de la fórmula (II) son conocidos por la literatura (véase, por ejemplo, documento WO 03/095451, Ejemplo 6A) o puede prepararse ciclando un compuesto de la fórmula (XVI)

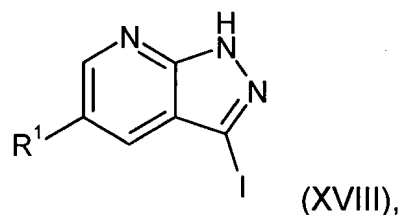


en la que R¹ tiene el significado indicado anteriormente,

- 10 en un disolvente inerte con hidrato de hidrazina dando el compuesto de la fórmula (XVII)



en la que R^1 tiene el significado indicado anteriormente,
 después, este se hace reacciona en un disolvente inerte en presencia de un
 ácido de Lewis adecuado primeramente con nitrito de isopentilo dando la sal de
 diazonio correspondiente y después se convierte esta directamente con yoduro
 5 de sodio en el compuesto de la fórmula (XVIII)

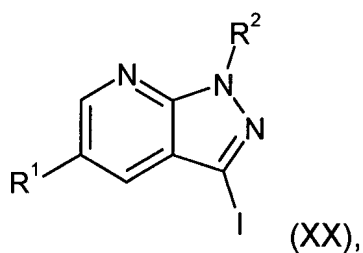


en la que R^1 tiene el significado indicado anteriormente,
 convirtiendo esta posteriormente en un disolvente inerte en presencia de una
 base adecuada con el compuesto de la fórmula (XIX)



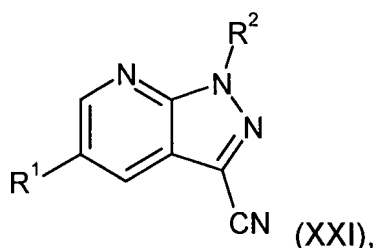
en la que R^2 tiene el significado dado anteriormente y
 X^1 representa un grupo saliente tal como, por ejemplo, halógeno, tosilato o
 mesilato,

en un compuesto de la fórmula (XX)



15 en la que R^1 y R^2 tienen cada uno los significados dados anteriormente,
 haciendo reaccionar después este en un disolvente inerte con cianuro de cobre

dando un compuesto de la fórmula (XXI)



en la que R¹ y R² tienen cada uno los significados dados anteriormente,

y, finalmente, haciendo reaccionar este en condiciones ácidas con un

5 equivalente de amoníaco.

Los disolventes inertes para la etapa (XVI) → (XVII) del procedimiento son alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, terc-butanol o 1,2-etanodiol, éteres tales como dietiléter, dioxano, tetrahidrofurano, glicoldimetiléter o dietilenglicoldimetiléter, hidrocarburos tales como benceno,

10 xileno, tolueno, hexano, ciclohexano o fracciones de aceite mineral u otros disolventes tales como dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), N,N'-dimetilpropilenourea (DMPU), N-metilpirrolidona (NMP), piridina, acetonitrilo o también agua. También es posible usar mezclas de los disolventes mencionados. Se da preferencia a 1,2-etanodiol.

15 La reacción (XVI) → (XVII) se lleva a cabo generalmente en un intervalo de temperatura de +60 °C a +200 °C, preferentemente de +120 °C a +180 °C. La reacción puede llevarse a cabo a presión atmosférica, a presión elevada o presión reducida (por ejemplo en el intervalo de 50 a 500 kPa). En general, la reacción se lleva a cabo a presión atmosférica.

Disolventes inertes adecuados para la etapa (XVII) → (XVIII) del procedimiento son, por ejemplo, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, triclorometano, tetracloruro de carbono, tricloroetileno o clorobenceno, éteres tales como dietiléter, dioxano, tetrahidrofurano, glicoldimetiléter o dietilenglicoldimetiléter, u otros disolventes tales como dimetilformamida (DMF),
5 dimetilsulfóxido (DMSO), N,N'-dimetilpropilenurea (DMPU), N-metilpirrolidona (NMP), piridina o acetonitrilo. Se da preferencia a DMF.

Ácidos de Lewis adecuados para la etapa (XVII) → (XVIII) del procedimiento son complejos de trifluoruro de boro/dietiléter, nitrato de amonio y cerio (IV)
10 (CAN), cloruro de estaño (II), perclorato de litio, cloruro de cinc (II), cloruro de indio (III) o bromuro de indio (III). Se da preferencia a complejo de trifluoruro de boro/dietiléter.

La reacción (XVII) → (XVIII) se lleva a cabo generalmente en un intervalo de temperatura de -78 °C a +40 °C, preferentemente de +0 °C a +20 °C. La
15 reacción puede llevarse a cabo a presión atmosférica, a presión elevada o a presión reducida (por ejemplo en el intervalo de 50 a 500 kPa). En general, la reacción se lleva a cabo a presión atmosférica.

Disolventes inertes adecuados para la reacción (XVIII) + (XIX) → (XX) son, por ejemplo, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, triclorometano,
20 tetracloruro de carbono, tricloroetileno o clorobenceno, éteres tales como dietiléter, dioxano, tetrahidrofurano, glicoldimetiléter o dietilenglicoldimetiléter, u otros disolventes tales como dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO),

N,N'-dimetilpropilenurea (DMPU), N-metilpirrolidona (NMP), piridina o acetonitrilo. Se da preferencia a DMF.

Bases adecuadas para la etapa (XVIII) + (XIX) $\rightarrow$ (XX) del procedimiento son hidruros de metales alcalinos tales como hidruro de potasio o hidruro de sodio, 5 carbonatos de metales alcalinos tales como carbonato de litio, carbonato de sodio o carbonato de cesio, bicarbonatos de metales alcalinos tales como bicarbonato de sodio o bicarbonato de potasio, alcóxidos de metales alcalinos tales como metóxido de sodio o metóxido de potasio, etóxido de sodio o etóxido de potasio o terc-butóxido de potasio, amidas tales como amida de 10 sodio, bis(trimetilsilil)amida de litio, bis(trimetilsilil)amida de sodio o bis(trimetilsilil)amida de potasio o diisopropilamida de litio, compuestos organometálicos tales como butil-litio o fenil-litio, o aminas orgánicas tales como trietilamina, diisopropilamina, piridina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) o 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN). Se da preferencia al carbonato 15 de cesio.

La reacción (XVIII) + (XIX) $\rightarrow$ (XX) se lleva a cabo generalmente en un intervalo de temperatura de 0 °C a +60 °C, preferentemente de +10 °C a +25 °C. La reacción puede llevarse a cabo a presión atmosférica, a presión elevada o a presión reducida (por ejemplo en el intervalo de 50 a 500 kPa). En general, la 20 reacción se lleva a cabo a presión atmosférica.

Disolventes inertes para la etapa (XX) $\rightarrow$ (XXI) son, por ejemplo, éteres tales como dietiléter, dioxano, tetrahidrofurano, glicoldimetiléter o

dietilenglicoldimetiléter, hidrocarburos tales como benceno, xileno, tolueno, hexano, ciclohexano o fracciones de aceite mineral u otros disolventes tales como dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), N,N'-dimetilpropilenourea (DMPU), N-metilpirrolidona (NMP), piridina o acetonitrilo.

5 También es posible usar mezclas de los disolventes mencionados. Se da preferencia a DMSO.

La reacción (XX) → (XXI) se lleva a cabo generalmente en un intervalo de temperatura de +20 °C a +180 °C, preferentemente en un intervalo de +100 °C a +160 °C, si es apropiado en un microondas. La reacción puede llevarse a
10 cabo a presión atmosférica, a presión elevada o a presión reducida (por ejemplo de 50 a 500 kPa). En general, la reacción se lleva a cabo a presión atmosférica.

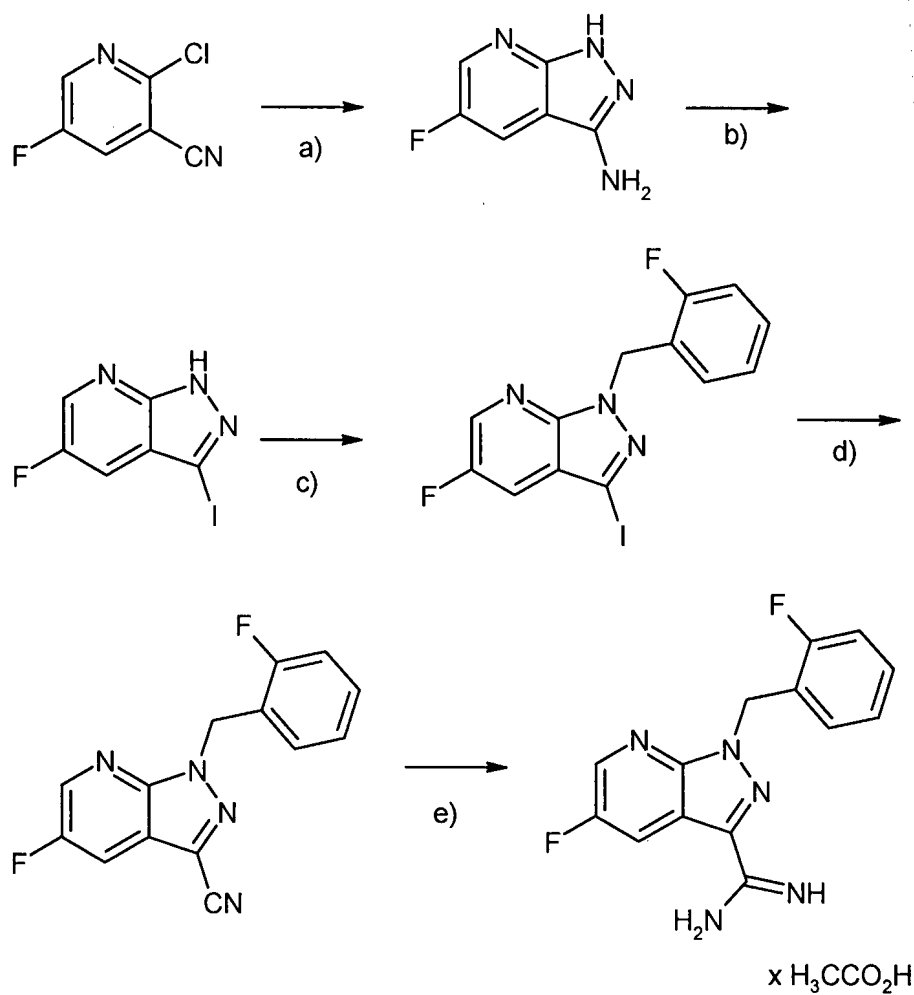
La reacción (XXI) → (II) se lleva a cabo usando procedimientos conocidos por el experto en la técnica en un procedimiento de dos etapas con formación de
15 un éster imínico usando metóxido de sodio en metanol a 0 °C a +40 °C y la adición nucleófila subsiguiente de un equivalente de amoniaco tal como, por ejemplo, amoniaco o cloruro de amonio en un ácido adecuado con formación de la midina (III) de +50 a +150 °C.

Ácidos adecuados para la formación de la amidina (II) son ácidos inorgánicos
20 tales como, por ejemplo, cloruro de hidrógeno/ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido polifosfórico o ácido fosfórico, o ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, ácido acético, ácido trifluoroacético o ácido fórmico. Se da preferencia

33

al uso de ácido clorhídrico o ácido acético.

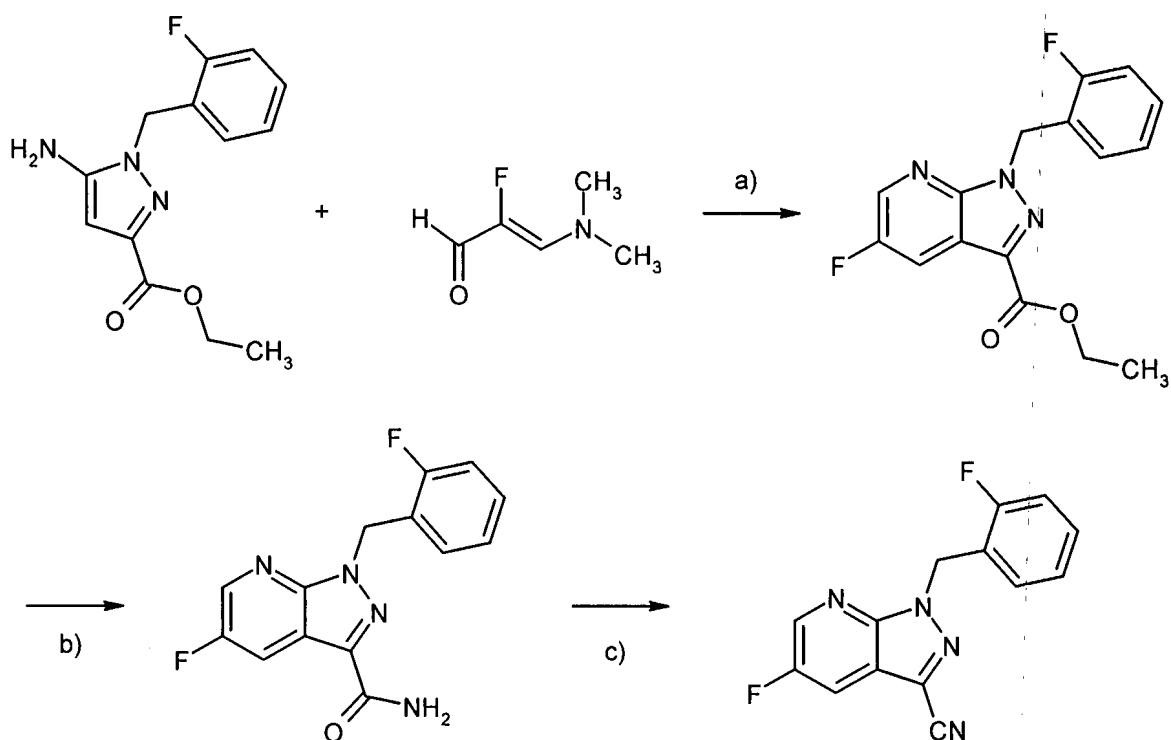
El procedimiento de preparación descrito puede ilustrarse de un modo ejemplar mediante el esquema de síntesis siguiente (esquema 7):

Esquema 7

[a) hidrato de hidrazina, 1,2-etanodiol; b): nitrito de isopentilo, NaI, THF; b): bromuro de 2-fluorobencilo, Cs₂CO₃, DMF; d): CuCN, DMSO, e): 1. NaOMe, MeOH, 2. NH₄Cl, ácido acético].

Alternativamente, la preparación de los compuestos de la fórmula (II) se lleva a cabo tal como se muestra de un modo ejemplar en el esquema de síntesis siguiente (Esquema 13):

Esquema 13



[a) TFA, dioxano; b) NH₃; c) anhídrido trifluoroacético].

- 5 El compuesto de la fórmula (XVI) es conocidos por la literatura [véase, por ejemplo, Winn M., *J. Med. Chem.* 1993, **36**, 2676-7688; documentos EP 634 413-A1; CN 1613849-A; EP 1626045-A1; WO 2009/018415] o puede prepararse de forma análoga a los procedimientos conocidos por la literatura o tal como se muestra en el esquema de síntesis siguiente (Esquema 8):

Chemical reaction scheme showing the synthesis of 2-chloro-4-fluoropyridine-5-carbonitrile:

Starting material: 2,6-dichloro-4-fluoropyridine-3-carbonitrile reacts with reagent **a)** to form 2,6-dichloro-4-fluoropyridine-3-carboxamide.

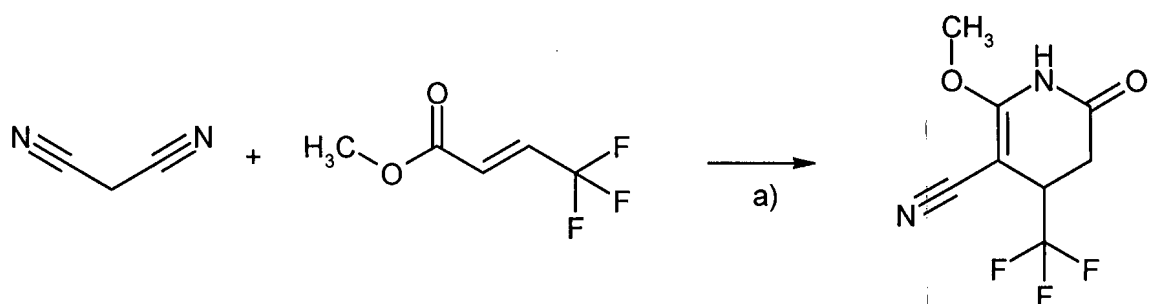
Intermediate 1: 2,6-dichloro-4-fluoropyridine-3-carboxamide reacts with reagent **b)** to form 2-chloro-4-fluoropyridine-3-carboxamide.

Intermediate 2: 2-chloro-4-fluoropyridine-3-carboxamide reacts with reagent **c)** to form the final product, 2-chloro-4-fluoropyridine-5-carbonitrile.

- 10

COC(=O)C1CCOC1>>COC(=O)C1(Br)CCOC1>>COC(=O)C1(C#N)C(C#N)CCOC1

Esquema 10



[a) NaOMe, MeOH; 65 °C]:

- 5 Los compuestos de las fórmulas (VII) y (XII) están disponibles comercialmente, son conocidos por la literatura o pueden prepararse de forma análoga a procedimientos conocidos por la literatura.

Los compuestos según la invención actúan como estimulantes potentes de guanilato ciclasa soluble, poseen propiedades farmacológicas valiosas y tienen un perfil terapéutico mejorado, por ejemplo con respecto a sus propiedades *in vivo* y/o su comportamiento farmacocinético. Por lo tanto, son adecuados para el tratamiento y la prevención de enfermedades en seres humanos y en animales.

Los compuestos según la invención provocan relajación de vasos e inhibición de la agregación de trombocitos y conducen a una disminución de la tensión arterial y a un aumento del flujo sanguíneo coronario. Estos efectos se deben a la estimulación directa de guanilato ciclasa soluble y a un aumento de GMPc intracelular. Además, los compuestos según la invención intensifican la acción de sustancias que aumentan el nivel de GMPc, por ejemplo EDRF (factor de

relajación derivado de endotelio), donantes de NO, protoporfirina IX, ácido araquidónico o derivados de fenilhidrazina.

Los compuestos según la invención son adecuados para el tratamiento y la prevención de enfermedades cardiovasculares, pulmonares, tromboembólicas y fibróticas.

Los compuestos según la invención, por lo tanto, pueden usarse en productos medicinales para el tratamiento y la prevención de enfermedades cardiovasculares, por ejemplo tensión arterial alta (hipertensión), hipertensión resistente, insuficiencia cardíaca aguda y crónica, enfermedad cardíaca coronaria, angina de pecho estable e inestable, enfermedades vasculares periféricas y cardíacas, arritmias, alteraciones del ritmo auricular y ventricular y alteraciones de conducción, por ejemplo bloqueos auricoventriculares de grado I-III (AVB I-III), taquiarritmia supraventricular, fibrilación auricular, aleteo auricular, fibrilación ventricular, aleteo ventricular, taquiarritmia ventricular, taquicardia torsade-de-pointes, sístoles extras auriculares y ventriculares, sístoles extras de unión AV, síndrome del seno enfermo, síncope, taquicardia de reentrada en nodo AV, síndrome de Wolff-Parkinson-White, síndrome coronario agudo (ACS), enfermedades cardíacas autoinmunitarias (pericarditis, endocarditis, valvulitis, aortitis, cardiomiopatías), choque tal como choque cardiogénico, choque séptico y choque anafilático, aneurismas, cardiomiopatía Boxer (contracción ventricular prematura (PVC)), para el tratamiento y la prevención de enfermedades tromboembólicas e isquemias tales como

isquemia miocardiaca, infarto de miocardio, apoplejía, hipertrofia cardiaca, ataques isquímicos transitorios, preeclampsia, enfermedades cardiovasculares inflamatorias, espasmos de las arterias coronarias y las arterias periféricas, desarrollo de edema, por ejemplo edema pulmonar, edema cerebral, edema renal o edema debido a insuficiencia cardiaca, alteraciones de perfusión periféricas, lesión de reperfusión, trombosis arterial y venosa, microalbuminuria, insuficiencia miocardiaca, disfunción endotelial, para la prevención de restenosis tales como terapias posttrombolisis, angioplastia transluminal percutánea (PTA), angioplastia coronaria transluminal (PTCA), transplante de corazón y operación de derivación, y lesión micro- y macrovascular (vasculitis), nivel aumentado de fibrinógenos y de LDL de baja densidad y concentraciones aumentadas de inhibidor del activador de plasminógeno 1 (PAI-1) y para el tratamiento y la prevención de disfunciones eréctiles y disfunción sexual femenina.

En el sentido de la presente invención, la expresión insuficiencia cardiaca comprende manifestaciones de insuficiencia cardiaca agudas y crónicas, así como formas patológicas más específicas o relacionadas tales como insuficiencia cardiaca descompensada, insuficiencia ventricular derecha, insuficiencia ventricular izquierda, insuficiencia cardiaca total, cardiomiopatía isquémica, cardiomiopatía dilatada, cardiomiopatía hipertrófica, cardiomiopatía idiopática, defectos cardiacos congénicos, insuficiencia cardiaca con defectos valvulares, estenosis de válvula mitral, insuficiencia de válvula mitral, estenosis

de válvula aórtica, insuficiencia de válvula aórtica, estenosis de tricúspide, insuficiencia de tricúspide, estenosis de válvula pulmonar, insuficiencia de válvula pulmonar, defectos valvulares combinados, inflamación de músculo cardíaco (miocarditis), miocarditis crónica, miocarditis aguda, miocarditis vírica, 5 insuficiencia cardíaca diabética, cardiomiopatía alcohólica, cardiomiopatía de almacenamiento, insuficiencia cardíaca diastólica e insuficiencia cardíaca sistólica.

Además, los compuestos según la invención también pueden usarse para el tratamiento y la prevención de arterioesclerosis, alteraciones del metabolismo 10 de lípidos, hipolipoproteinemias, dislipidemias, hipertrigliceridemias, hiperlipidemias, hipercolesterolemias, abetalipoproteinemia, sitosterolemia, xantomatosis, enfermedad de Tangier, adiposidad, obesidad e hiperlipidemias combinadas y síndrome metabólico.

Además, los compuestos según la invención puede usarse para el tratamiento 15 y la prevención de fenómeno de Raynaud primario y secundario, alteraciones de microcirculación, claudicación, neuropatías periféricas y autonómicas, microangiopatías diabéticas, retinopatía diabética, úlceras diabéticas en extremidades, gangrena, síndrome de CREST, trastornos eritematosos, onicomycosis, enfermedades reumáticas y para promover la cicatrización.

20 Además, los compuestos según la invención son adecuados para el tratamiento de enfermedades urológicas, por ejemplo síndrome prostático benigno (BPS), hiperplasia prostática benigna (BPH), alargamiento prostático benigno (BPE),

obstrucción de salida de la vejiga (BOO), síndromes del tracto urinario inferior (LUTS, incluido el síndrome urológico felino (FUS)), enfermedades del sistema urogenital incluida la vejiga sobreactiva neurogénica (OAB) y (IC), incontinencia urinaria (UI) por ejemplo incontinencia mixta, imperiosa, por esfuerzo o por
5 rebosamiento (MUI, UUI, SUI, OUI), dolores pélvicos, enfermedades benignas y malignas de los órganos del sistema urogenital masculino o femenino.

Además, los compuestos según la invención son adecuados para el tratamiento y la prevención de enfermedades renales, en particular insuficiencia renal aguda y crónica y fallo renal agudo y crónico. En el sentido de la presente
10 invención, la expresión insuficiencia renal comprende manifestaciones agudas y crónicas de insuficiencia renal, así como enfermedades renales subyacentes o relacionadas tales como hipoperfusión renal, hipotensión intradialítica, uropatía obstructiva, glomerulopatías, glomerulonefritis, glomerulonefritis aguda, glomeruloesclerosis, enfermedades tubulointerstitial, enfermedades
15 nefropáticas tales como enfermedad renal primaria y congénita, nefritis, enfermedades renales inmunológicas tales como rechazo a transplante de riñón, enfermedades renales inducidas por complejo inmunitario, neuropatía inducida por sustancias tóxicas, neuropatía inducida por medio de contraste, neuropatía diabética y no diabética, pielonefritis, quistes renales,
20 nefroesclerosis, nefroesclerosis y síndrome nefrítico hipertensivos, que pueden caracterizarse diagnósticamente, por ejemplo, por excreción de creatinina y/o agua anormalmente reducida, concentraciones de urea, nitrógeno, potasio y/o

- creatinina en sangre aumentadas anormalmente, actividad alterada de enzimas renales tales como, por ejemplo, glutamil sintetasa, osmolaridad de orina o volumen de orina alterados, microalbuminuria aumentada, macroalbuminuria, lesiones de glomérulos y arteriolas, dilatación tubular, hiperfosfatemia y/o
- 5 necesidad de diálisis. La presente invención también comprende el uso de los compuestos según la invención para el tratamiento y la prevención de secuelas de insuficiencia renal, por ejemplo, edema pulmonar, insuficiencia cardiaca, uremia, anemia, alteraciones de electrolitos (por ejemplo, hipercalcemia, hiponatremia) y alteraciones en huesos y del metabolismo de carbohidratos.
- 10 Además, los compuestos según la invención también son adecuados para el tratamiento y la prevención de enfermedades asmáticas, hipertensión arterial pulmonar (PAH) y otras formas de hipertensión pulmonar (PH), que comprenden hipertensión pulmonar asociada con enfermedad ventricular izquierda, VIH, anemia falciforme, tromboembolismo (CTEPH), sarcoidosis,
- 15 COPD o fibrosis pulmonar, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS), lesión pulmonar aguda (ALI), deficiencia de alfa-1-antitripsina (AATD), fibrosis pulmonar, enfisema pulmonar (por ejemplo, enfisema pulmonar inducido por tabaquismo) y fibrosis cística (CF).
- 20 Los compuestos descritos en la presente invención también son sustancias activas para controlar enfermedades en el sistema nervioso central que se caracterizan por alteraciones del sistema de NO/GMPc. En particular, son

adecuados para mejorar la percepción, la capacidad de concentración, la capacidad de aprendizaje o de desempeño de memoria después de alteraciones cognitivas, tal como ocurre en particular en situaciones/enfermedades/síndromes tales como alteración cognitiva leve, 5 alteraciones del aprendizaje y la memoria relacionadas con la edad, pérdida de memoria relacionada con la edad, demencia vascular, lesión de cabeza, apoplejía, demencia postapoplejía, lesión de cabeza postraumática, alteraciones generales de la concentración, alteraciones de la concentración en niños con problemas de aprendizaje y memoria, enfermedad de Alzheimer, 10 demencia de cuerpos de Lewy, demencia con degeneración del lóbulo frontal incluidos síndrome de Pick, enfermedad de Parkinson, parálisis nuclear progresiva, demencia con degeneración corticobasal, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), enfermedad de Huntington, demielinación, esclerosis múltiple, degeneración talámica, demencia de Creutzfeldt-Jakob, demencia por 15 VIH, esquizofrenia con demencia de psicosis de Korsakoff. También son adecuados para el tratamiento y la prevención de enfermedades del sistema nervioso central tales como ansiedad, tensión y depresión, disfunciones sexuales relacionadas con el SNC y alteraciones del sueño y para controlar trastornos de la alimentación patológicos y el uso de alimentos "de lujo" y 20 drogas adictivas.

Además, los compuestos según la invención también son adecuados para controlar la perfusión cerebral y son agentes eficaces para combatir migrañas.

También son adecuados para la prevención y el control de consecuencias de infartos cerebrales, (apoplejía cerebral) tales como apoplejía, isquemias cerebrales y lesión de cabeza. Los compuestos según la invención también pueden usarse para controlar estados de dolor y tinitus.

- 5 Además, los compuestos según la invención poseen acción antiinflamatoria y por lo tanto, pueden usarse como agentes antiinflamatorios para el tratamiento y la prevención de sepsis (SIRS), fallo multiorgánico (MODS, MOF), enfermedad inflamatoria del riñón, inflamaciones intestinales crónicas (IBD, enfermedad de Crohn, UC), pancreatitis, peritonitis, enfermedades
- 10 reumatoides, enfermedades inflamatorias de la piel y enfermedades inflamatorias de los ojos.

Además, los compuestos según la invención también pueden usarse para el tratamiento y la prevención de enfermedades autoinmunitarias.

- Además, los compuestos según la invención son adecuados para el tratamiento
- 15 y la prevención de enfermedades fibróticas de los órganos internos, por ejemplo del pulmón, corazón, riñón, médula ósea y en particular del hígado y enfermedades fibrosas dermatológicas y fibróticas del ojo. En el sentido de la presente invención, la expresión enfermedades fibróticas comprende en particular las expresiones siguientes: fibrosis hepática, cirrosis hepática, fibrosis
- 20 pulmonar, fibrosis endomiocardiaca, neuropatía, glomerulonefritis, fibrosis renal intersticial, lesiones fibróticas como consecuencia de diabetes, fibrosis de médula ósea y enfermedades fibróticas similares, escleroderma, morfea,

queloides, cicatrices hipertróficas (incluidas poscirugía), nevus, retinopatía diabética, vitrorretinopatía proliferativa y enfermedades de tejidos conectivos (por ejemplo, sarcoidosis).

Además, los compuestos según la invención son adecuados para controlar la cicatrización postoperatoria, por ejemplo como resultado de operaciones de glaucoma.

Los compuestos según la invención también pueden usarse cosméticamente para tratamientos antiedad y de queratinización de la piel.

Además, los compuestos según la invención son adecuados para el tratamiento y la prevención de hepatitis, neoplasias, osteoporosis, glaucoma y gastroparesis.

La presente invención también se refiere al uso de los compuestos según la invención para tratamiento y/o la prevención de enfermedades, en particular de las enfermedades anteriormente mencionadas.

La presente invención también se refiere al uso de los compuestos según la invención para el tratamiento y la prevención de insuficiencia cardíaca, angina de pecho, hipertensión, hipertensión pulmonar, isquemias, enfermedades vasculares, insuficiencia renal, enfermedades tromboembólicas, enfermedades fibróticas y arterioesclerosis.

La presente invención también se refiere a los compuestos según la invención para su uso en un procedimiento para el tratamiento y la prevención de insuficiencia cardíaca, angina de pecho, hipertensión, hipertensión pulmonar,

isquemias, enfermedades vasculares, insuficiencia renal, enfermedades tromboembólicas, enfermedades fibróticas y arterioesclerosis.

La presente invención también se refiere al uso de los compuestos según la invención para producir un producto medicinal para el tratamiento y/o la
5 prevención de enfermedades, en particular de las enfermedades anteriormente mencionadas.

La presente invención también se refiere al uso de los compuestos según la invención para el producir un producto medicinal para el tratamiento y la
prevención de insuficiencia cardíaca, angina de pecho, hipertensión,
10 hipertensión pulmonar, isquemias, enfermedades vasculares, insuficiencia renal, enfermedades tromboembólicas, enfermedades fibróticas y arterioesclerosis.

La presente invención también se refiere a un procedimiento para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, en particular las enfermedades
15 anteriormente mencionadas, usando una cantidad eficaz de al menos uno de los compuestos según la invención.

La presente invención también se refiere a un procedimiento para el tratamiento y la prevención de insuficiencia cardíaca, angina de pecho, hipertensión, hipertensión pulmonar, isquemias, enfermedades vasculares,
20 insuficiencia renal, enfermedades tromboembólicas, enfermedades fibróticas y arterioesclerosis, usando una cantidad eficaz de al menos uno de los compuestos según la invención.

Además, los compuestos según la invención se pueden usar solos o en combinación con otras sustancias activas si es necesario. La presente invención se refiere también a productos medicinales que contienen al menos uno de los compuestos según la invención y una o varias sustancias activas adicionales, en particular para el tratamiento y/o la prevención de las enfermedades mencionadas anteriormente. Como sustancias activas adecuadas para la combinación, podemos mencionar, por ejemplo y preferentemente:

- nitratos orgánicos y donantes de NO tales como, por ejemplo, nitroprusido de sodio, nitroglicerina, mononitrato de isosorbida, dinitrato de isosorbida, molsidomina o SIN-1 y NO para inhalación;
- compuestos que inhiben la degradación de guanosina monofosfato cíclico (GMPc), por ejemplo inhibidores de fosfodiesterasa (PDE) 1, 2 y/o 5, en particular inhibidores de PDE-5 tales como sildenafil, vardenafil y tadalafil;
- agentes antitrombóticos, por ejemplo y preferentemente del grupo de inhibidores de la agregación plaquetaria, anticoagulantes o sustancias profibrinolíticas;
- sustancias activas que reducen la tensión arterial, por ejemplo y preferentemente del grupo de los antagonistas de calcio, antagonistas de angiotensina AII, inhibidores de ACE, antagonistas de endotelina, inhibidores de renina, bloqueadores alfa, bloqueadores beta, antagonistas del receptor

de mineralocorticoides y diuréticos; y/o

- sustancias activas que alteran el metabolismo de grasas, por ejemplo y preferentemente del grupo de los agonistas de receptores tiroideos, inhibidores de la síntesis de colesterol tales como, a modo de ejemplo y
5 preferentemente, inhibidores de HMG-CoA reductasa o de la síntesis de escualeno, inhibidores de ACAT, inhibidores de CETP, inhibidores de MTP, agonistas de PPAR-alfa, PPAR-gamma y/o PPAR-delta, inhibidores de la absorción de colesterol, inhibidores de lipasa, adsorbentes de ácidos biliares poliméricos, inhibidores de la reabsorción de ácidos biliares y antagonistas
10 de lipoproteína(a);

Por agentes antitrombóticos se entiende preferentemente compuestos del grupo de inhibidores de la agregación plaquetaria, anticoagulantes o sustancias profibrinolíticas.

En una realización preferente de la invención, los compuestos según la
15 invención se administran en combinación con un inhibidor de la agregación plaquetaria, por ejemplo y preferentemente aspirina, clopidogrel, ticlopidina o dipiridamol.

En una realización preferente de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con un inhibidor de trombina, por
20 ejemplo y preferentemente ximelagatrán, dabigatrán, melagatrán, bivalirudina o clexano.

En una realización preferente de la invención, los compuestos según la

invención se administran en combinación con un antagonista de GPIIb/IIIa, por ejemplo y preferentemente tirofibán o abciximab.

En una realización preferente de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con un inhibidor de factor Xa, por ejemplo y preferentemente rivaroxabán (BAY 59-7939), DU-176b, apixabán, otamixabán, fidexabán, razaxabán, fondaparinux, idraparinux, PMD-3112, YM-150, KFA-1982, EMD-503982, MCM-17, MLN-1021, DX 9065a, DPC 906, JTV 803, SSR-126512 o SSR-128428.

En una realización preferente de la invención, los compuestos según la invención se administraron en combinación con heparina o un derivado de heparina de peso molecular bajo (LMW).

En una realización preferente de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con un antagonista de vitamina K, por ejemplo y preferentemente cumarina.

Se entiende que los agentes que reducen la tensión arterial son compuestos del grupo de los antagonistas de calcio, antagonistas de angiotensina All, inhibidores de ACE, antagonistas de endotelina, inhibidores de renina, bloqueadores alfa, bloqueadores beta, antagonistas del receptor de mineralocorticoides y diuréticos.

En una realización preferente de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con un antagonista de calcio, por ejemplo y preferentemente nifedipina, amlodipina, verapamilo o diltiazem.

En una realización preferente de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con un bloqueador del receptor alfa 1, por ejemplo y preferentemente prazosina.

En una realización preferente de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con un bloqueador beta, por ejemplo y preferentemente propranolol, atenolol, timolol, pindolol, alprenolol, oxprenolol, penbutolol, bupranolol, metipranolol, nadolol, mepindolol, carazalol, sotalol, metoprolol, betaxolol, celiprolol, bisoprolol, carteolol, esmolol, labetalol, carvedilol, adaprolol, landiolol, nebivolol, epanolol o bucindolol.

10 En una realización preferente de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con un antagonista de angiotensina AII, por ejemplo y preferentemente losartán, candesartán, valsartán, telmisartán o embusartán.

En una realización preferente de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con un inhibidor de ACE, por ejemplo y preferentemente enalapril, captopril, lisinopril, ramipril, delapril, fosinopril, quinopril, perindopril o trandopril.

En una realización preferente de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con un antagonista de endotelina, por ejemplo y preferentemente bosentán, darusentán, ambrisentán o sitaxsentán.

En una realización preferente de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con un inhibidor de renina, por

ejemplo y preferentemente aliskireno, SPP-600 o SPP-800.

En una realización preferente de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con un antagonista del receptor de mineralocorticoides, por ejemplo y preferentemente espironolactona o
5 eplerenona.

En una realización preferente de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con un diurético de asa, por ejemplo furosemida, torasemida, bumetanida y piretanida, con diuréticos ahorradores de potasio, por ejemplo amilorida y triamtereno, con agonistas de la dehidroepiandrosterona, por ejemplo espironolactona, canrenoato de potasio y eplerenona y diuréticos
10 de tiazida, por ejemplo hidroclorotiazida, clortalidona, xipamida y indapamida.

Por agentes que alteran el metabolismo de lípidos se entiende preferentemente compuestos del grupo de los inhibidores de CETP, agonistas de receptor de tiroideas, inhibidores de síntesis de colesterol tal como inhibidores de HMG-CoA
15 reductasa o inhibidores de síntesis de escualeno, los inhibidores de ACAT, inhibidores de MTP, agonistas de PPAR-alfa, PPAR-gamma y/o PPAR-delta, inhibidores de absorción de colesterol, adsorbentes de ácido biliar polimérico, inhibidores de reabsorción de ácidos biliares, inhibidores de lipasa y antagonistas de lipoproteína (a).

20 En una realización preferente de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con un inhibidor de CETP, por ejemplo y preferentemente dalcetrapib, BAY 60-5521, anacetrapib o vacuna de

CETP (CETi-1).

En una realización preferente de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con un agonista de receptor de tiroides, por ejemplo y preferentemente D-tiroxina, 3,5,3'-triyodotironina (T3),
5 CGS 23425 o axitirome (CGS 26214).

En una realización preferente de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con un inhibidor de HMG-CoA reductasa de la clase de estatinas, por ejemplo y preferentemente lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, rosuvastatina o
10 pitavastatina.

En una realización preferente de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con un inhibidor de la síntesis de escualeno, por ejemplo y preferentemente aliskireno, BMS-188494 o TAK-475.

En una realización preferente de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con un inhibidor de ACAST, por
15 ejemplo y preferentemente avasimiba, melinamida, pactimiba, eflucimiba o SMP-797.

En una realización preferente de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con un inhibidor MTP, por ejemplo y
20 preferentemente implitapida, BMS-201038, R-103757 o JTT-130.

En una realización preferente de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con un agonista de PPAR-gamma,

por ejemplo y preferentemente pioglitazona o rosiglitazona.

En una realización preferente de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con un agonista de PPAR-delta, por ejemplo y preferentemente GW 501516 o BAY 68-5042.

- 5 En una realización preferente de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con un inhibidor de la absorción de colesterol, por ejemplo y preferentemente ezetimiba, tiquesida o pamaquesida.

En una realización preferente de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con un inhibidor de lipasa, por

- 10 ejemplo y preferentemente orlistat.

En una realización preferente de la invención, los compuestos según la invención se administraron en combinación con un adsorbente biliar polimérico, por ejemplo y preferentemente coletiramina, colestipol, colesolvam, CholestaGel o colestimida.

- 15 En una realización preferente de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con un inhibidor de reabsorción de ácidos biliares, por ejemplo y preferentemente inhibidores de ASBT (= IBAT), por ejemplo AZD-7806, S-8921, AK-105, BARI-1741, SC-435 o SC-635.

En una realización preferente de la invención, los compuestos según la

- 20 invención se administraron en combinación con un antagonista de lipoproteína (a), por ejemplo y preferentemente gemcabeno calcio (CI-1027) o ácido nicotínico.

La presente invención se refiere también a productos medicinales que contienen al menos un compuesto según la invención, habitualmente conjuntamente con uno o varios excipientes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente aceptables, y al uso de los mismos para los propósitos
5 mencionados anteriormente.

Los compuestos según la invención pueden tener una acción sistémica y/o local. Para este propósito, se pueden administrar de un modo adecuado, por ejemplo, por vía oral, parenteral, pulmonar, nasal, sublingual, lingual, bucal, rectal, dérmica, transdérmica, conjuntiva u ótica, o como un implante o
10 endoprótesis vascular.

Para estas vías de administración, los compuestos según la invención pueden administrarse en formas de dosificación adecuadas.

Las formas de dosificación que operan según la técnica anterior, para la liberación rápida y/o modificada de los compuestos según la invención, que
15 contienen los compuestos según la invención en forma cristalina y/o amortizada y/o disuelta, por ejemplo comprimidos (comprimidos no recubiertos o recubiertos, por ejemplo con recubrimientos entéricos o recubrimientos con disolución retardada o recubrimientos insolubles, que controlan la liberación del compuesto según la invención), comprimidos o películas/oblas que se
20 disgregan rápidamente en la cavidad oral, películas/líofilizados, cápsulas (por ejemplo cápsulas de gelatina duras o blandas), píldoras recubiertas de azúcar, gránulos, pellas, polvos, emulsiones, suspensiones, aerosoles o soluciones,

son adecuadas para la administración oral.

La administración parenteral puede tener lugar con elusión de una etapa de absorción (por ejemplo, intravenosa, intraarterial, intracardiaca, intraespinal o intralumbar) o con inclusión de una absorción (por ejemplo, intramuscular, subcutánea, intracutánea, percutánea o intraperitoneal). Las preparaciones para inyección e infusión en forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, liofilizados o polvos estériles son adecuadas, entre otras, como formas de dosificación para la administración parenteral.

Las formas farmacéuticas de inhalación (incluidos inhaladores de polvo, nebulizadores), gotas nasales, soluciones o pulverizaciones, comprimidos, películas/oblas o cápsulas para administración lingual, sublingual o bucal, supositorios, preparaciones para oreja u ojo, cápsulas vaginales, suspensiones acuosas (lociones, mezclas en agitación), suspensiones lipofílicas, pomadas, cremas, sistemas terapéuticos transdérmicos (por ejemplo parches), leche, pastas, espumas, polvos espolvoreables, implantes o endoprótesis vasculares, por ejemplo, son adecuadas para otras vías de administración.

Es preferente la administración oral o parenteral, especialmente la administración oral.

Los compuestos según la invención pueden transformarse en las formas de administración mencionadas anteriormente. Esto puede tener lugar en una manera conocida por sí misma mediante mezclado con excipientes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente aceptables. Estos excipientes incluyen, entre otros,

vehículos (por ejemplo celulosa microcristalina, lactosa, manitol), disolventes (por ejemplo polietilenoglicoles líquidos), emulsionantes y dispersantes o agentes humectantes (por ejemplo dodecil sulfato sódico, oleato de polisorbitán), aglutinantes (por ejemplo polivinilpirrolidona), polímeros naturales y sintéticos (por ejemplo albúmina), estabilizantes (por ejemplo antioxidantes tales como, por ejemplo, ácido ascórbico), colorantes (por ejemplo pigmentos inorgánicos, por ejemplo óxidos de hierro) y correctores del sabor y/o el olor.

En general, se ha demostrado que es ventajoso, en el caso de administración parenteral, administrar cantidades de aproximadamente 0,001 a 1 mg/kg, preferentemente de aproximadamente 0,01 a 0,5 mg/kg de peso corporal para lograr resultados eficaces. Para la administración oral, la dosificación es de aproximadamente 0,01 a 100 mg/kg, preferentemente de aproximadamente 0,01 a 20 mg/kg de peso corporal, y de modo muy particularmente preferente de aproximadamente 0,1 a 10 mg/kg de peso corporal.

No obstante, opcionalmente, puede ser necesario desviarse de las cantidades establecidas, es decir, dependiendo del peso corporal, vía de administración, respuesta individual a la sustancia activa, tipo de preparación y punto temporal o intervalo de tiempo cuando tiene lugar la administración. Así, en algunos casos puede ser suficiente usar menos de la cantidad mínima mencionada, mientras que en otros casos el límite superior mencionado debe excederse. Cuando se administran cantidades más grandes, puede ser aconsejable distribuir estas en varias dosis individuales a lo largo del día.

Los ejemplos prácticos siguientes explican la invención. La invención no está limitada a los ejemplos.

Los datos en porcentaje en las siguientes pruebas y ejemplos son porcentajes en peso, a menos que se indique lo contrario; las partes son partes en peso.

- 5 Las proporciones de disolventes, relaciones de dilución y concentraciones para solución líquido/líquido se refieren en cada caso a volumen.

A. Ejemplos**Abreviaturas y acrónimos:**

ac.	solución acuosa
calc.	calculado
DCI	ionización química directa (en EM)
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
eq.	equivalente(s)
ESI	ionización por electropulverización (en MS)
Et	etilo
h	hora(s)
HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
HRMS	espectroscopía masas de alta resolución
conc.	concentrado
CL/EM	espectrometría de masas acoplada a cromatografía líquida
LiHMDS	hexametildisilazida de litio
Me	metilo
min	minuto(s)
EM	espectrometría de masas
RMN	espectroscopía de resonancia magnética nuclear
Pd/C	paladio sobre carbón activado (al 10 %)

Ph	fenilo
TA	temperatura ambiente
Tr	tiempo de retención (en HPLC)
t-Bu:	terc-butilo;
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
UV	espectrometría ultravioleta
v/v	proporción volumen a volumen (de una solución)
XPHOS	diciclohexil-(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)-fosfina

Procedimientos de CL-EM:

Procedimiento 1 (CL-EM):

Instrumento: Sistema Waters ACQUITY SQD UPLC; columna: Waters Acquity
 5 UPLC HSS T3 1,8 μ 50 x 1 mm; fase móvil A: 1 l de agua + 0,25 ml de ácido
 fórmico con el 99 % de fuerza, fase móvil B: 1 l de acetonitrilo + 0,25 ml de
 ácido fórmico con el 99 % de fuerza; gradiente: 0,0 min 90 % de A $\rightarrow$ 1,2 min 5
 % de A $\rightarrow$ 2,0 min 5 % de A; horno: 50 °C; caudal: 0,40 ml/min; detección UV:
 210 – 400 nm.

10 **Procedimiento 2 (CL-EM):**

Tipo de instrumento de EM: Waters ZQ; tipo de instrumento HPLC: Agilent
 1100 Series; UV DAD; columna: Thermo Hypersil GOLD 3 μ 20 mm x 4 mm;
 fase móvil A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico con el 50 % de fuerza, fase

móvil B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico con el 50 % de fuerza;
 gradiente: 0,0 min 100 % de A → 3,0 min 10 % de A → 4,0 min 10 % de A;
 horno: 55 °C; caudal: 2 ml/min; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 3 (CL-EM):

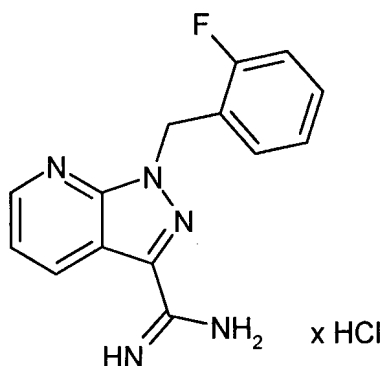
- 5 Instrumento: Micromass Quattro Premier con Waters UPLC Acquity; columna:
 Thermo Hypersil GOLD 1,9 μ 50 x 1 mm ; fase móvil A: 1 l de agua + 0,5 ml de
 ácido fórmico con el 50 % de fuerza, fase móvil B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de
 ácido fórmico con el 50 % de fuerza; gradiente: 0,0 min 90 % de A → 0,1 min
 90% de A → 1,5 min 10 % de A → 2,2 min 10 % de A; horno: 50 °C; caudal:
 10 0,33 ml/min; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 4 (CL-EM):

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

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

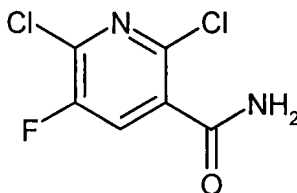
Clorhidrato de 1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-carboximidamida



- 5 La síntesis de este compuesto se describe en el documento WO 03/095451, Ejemplo 6A.

Ejemplo 2A

2,6-Dicloro-5-fluoronicotinamida



- 10 Una suspensión de 25 g (130,90 mmol) de 2,6-dicloro-5-fluoro-3-cianopiridina en ácido sulfúrico conc. (125 ml) se agitó a 60-65 °C durante 1 h. Después de enfriar a TA, el contenido del matraz se vertió en hielo-agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo (100 ml cada vez). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (100 ml) y después se lavaron con solución acuosa
- 15 saturada de bicarbonato de sodio (100 ml), se secaron y se concentraron en un

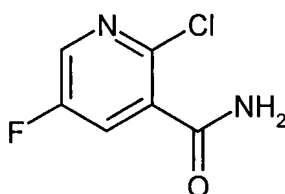
evaporador rotatorio. El material obtenido se secó a alto vacío.

Rendimiento: 24,5 g (90 % de teoría)

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 7,95 (s a, 1H), 8.11 (s a, 1H), 8.24 (d, 1H).

5 **Ejemplo 3A**

2-Cloro-5-fluoronicotinamida



A TA se añadieron 44 g (210,58 mmol) de 2,6-dicloro-5-fluoronicotinamida a una suspensión de 21,9 g (335,35 mmol) de cinc en metanol (207 ml). Después
10 se añadió ácido acético (18,5 ml) y la mezcla se calentó a reflujo con agitación durante 24 h. Después el contenido del matraz se decantó desde el cinc y se añadieron acetato de etilo (414 ml) y solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (414 ml) y la mezcla se agitó vigorosamente. Después, la mezcla se filtró con succión a través de tierra de diatomeas y se lavó tres veces con
15 acetato de etilo (517 ml cada vez). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se lavó con acetato de etilo (258 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron una vez con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (414 ml), se secó y se concentró a presión reducida. Se añadió diclorometano (388 ml) a los cristales obtenidos de este modo, y los cristales se trituraron durante
20 20 min. Los cristales se filtraron una vez más con succión y se lavaron con

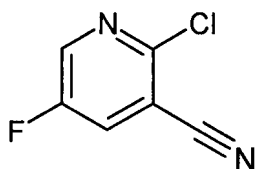
dietiléter y se secaron por succión.

Rendimiento: 20,2 g (53 % del valor teórico)

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 7,87 (s a, 1H), 7,99 (dd, 1H), 8,10 (s a, 1H), 8,52 (d, 1H).

5 Ejemplo 4A

2-Cloro-5-fluoronicotinonitrilo



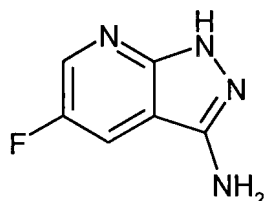
Se añadieron 81,2 ml (582,25 mmol) de trietilamina a una suspensión de 46,2 g (264,66 mmol) de 2-cloro-5-fluoronicotinamida en diclorometano (783 ml) y la mezcla se enfrió a 0°C. Después, con agitación, se añadieron 41,12 ml (291,13 mmol) de anhídrido trifluoroacético lentamente gota a gota y la mezcla se agitó a 0 °C durante otras 1,5 h. La solución de reacción se lavó después dos veces con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (391 ml cada vez), se secó y se concentró a presión reducida.

15 Rendimiento: 42,1 g (90% del valor teórico)

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 8,66 (dd, 1H), 8,82 (d, 1H).

Ejemplo 5A

5-Fluoro-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-amina



Una suspensión de 38,5 g (245,93 mmol) de 2-cloro-5-fluoronicotinonitrilo se cargó inicialmente en 1,2-etanodiol (380 ml) y después se añadió hidrato de hidrazina (119,6 ml). Con agitación, la mezcla se calentó a reflujo durante 4 h.

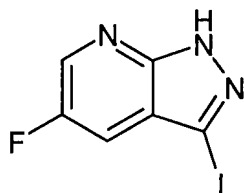
- 5 Al enfriar, el producto precipitó. Se añadió agua (380 ml) a los cristales y la mezcla se agitó a TA durante 10 min. Después, la suspensión se filtró con succión a través de una frita y se lavó con agua (200 ml) y con THF enfriado a -10 °C (200 ml). El secado se realizó a alto vacío sobre pentóxido de fósforo.

Rendimiento: 22,8 g (61% del valor teórico)

- 10 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 5,54 (s, 2H), 7,96 (dd, 1H), 8,38 (m, 1H), 12,07 (m, 1H).

Ejemplo 6A

5-Fluoro-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-b]piridina



- 15 Se cargaron inicialmente 10 g (65,75 mmol) de 5-fluoro-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-amina en THF (329 ml) y la mezcla se enfrió a 0°C. Después se añadieron lentamente 16,65 ml (131,46 mmol) de complejo de trifluoruro de

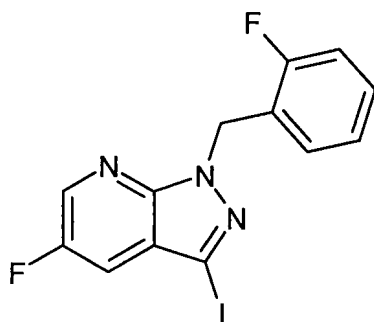
boro/dietiléter. Posteriormente, la mezcla de reacción se enfrió a -10°C . Después se añadieron lentamente 10,01 g (85,45 mmol) de nitrito de isopentilo en THF (24,39 ml) y la mezcla se agitó durante 30 min adicionales. La mezcla se diluyó con dietiléter frío (329 ml) y el sólido resultante se separó por
5 filtración. La sal de diazonio preparada de este modo se añadió poco a poco a una solución de 12,81 g (85,45 mmol) de yoduro de sodio en acetona (329 ml) a 0°C y la mezcla se agitó a TA durante 30 min. La mezcla de reacción se añadió a hielo-agua (1,8 l) y se extrajo dos veces con acetato de etilo (487 ml cada vez). Las fases orgánicas recogidas se lavaron con solución acuosa
10 saturada de cloruro de sodio (244 ml), se secaron, se filtraron y se concentraron. Esto proporcionó 12,1 g (86 % de pureza, 60 % del valor teórico) del compuesto del título en forma de un sólido. El producto bruto se hizo reaccionar sin purificación adicional.

CL-EM (procedimiento 2): Tr = 1,68 min

15 EM (ESIpos): m/z = 264 (M+H)⁺

Ejemplo 7A

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



Se cargaron inicialmente 12,1 g (aproximadamente 39,65 mmol) del compuesto del Ejemplo 6A en DMF (217 ml) y después se añadieron 8,25 g (43,62 mmol) de bromuro de 2-fluorobencilo y 14,21 g (43,62 mmol) de carbonato de cesio. La mezcla se agitó a TA durante dos horas. Después, la mezcla de reacción se
5 añadió a agua (1,17 l) y se extrajo dos veces con acetato de etilo (502 ml). Las fases orgánicas recogidas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio (335 ml), se secaron, se filtraron y se concentraron. El residuo se cromatografió en gel de sílice (fase móvil: éter de petróleo/acetato de etilo 97:3) y las fracciones del producto se concentraron. Esto proporcionó 9,0 g (61 % de
10 pureza) del compuesto del título en forma de un sólido. El sólido se recogió en acetato de etilo y se lavó con solución acuosa de tiosulfato de sodio del 10 % de fuerza y después con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó y se concentró.

CL-EM (procedimiento 2): Tr = 2,57 min

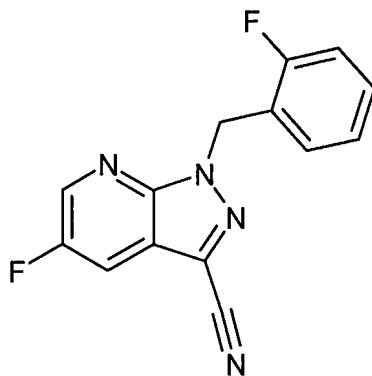
15 EM (ESIpos): m/z = 372 (M+H)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 5,73 (s, 2H), 7,13 – 7,26 (m, 3H), 7,33 – 7,41 (m, 1H), 7,94 (dd, 1H), 8,69 – 8,73 (m, 1H).

Ejemplo 8A

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

- 96 -



- Una suspensión de 16,03 g (43,19 mmol) de 5-fluoro-1-(2-fluorobencil)-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (Ejemplo 7A) y 4,25 g (47,51 mmol) de cianuro de cobre se cargó inicialmente en DMSO (120 ml) y se agitó a 150 °C durante 2 h.
- 5 Después de enfriar, el contenido del matraz se enfrió a aproximadamente 40°C, se vertió en una solución de agua de amoníaco conc. (90 ml) y agua (500 ml), se añadió acetato de etilo (200 ml) y la mezcla se agitó brevemente. La fase acuosa se separó y se extrajo dos veces más con acetato de etilo (200 ml cada vez). Las fases orgánicas combinadas se lavaron una vez con solución acuosa
- 10 saturada de cloruro de sodio al 10 % de fuerza (100 ml), se secaron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se hizo reaccionar sin purificación adicional.

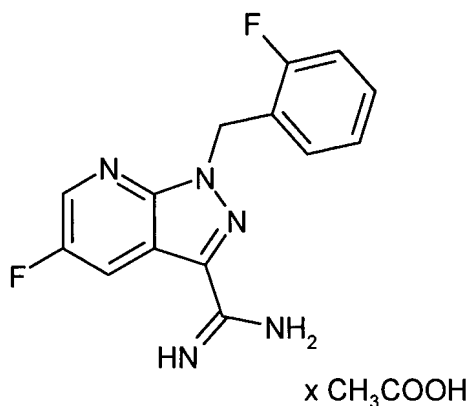
Rendimiento: 11,1 g (91 % del valor teórico)

- RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 5,87 (s, 2H), 7,17 – 7,42 (m, 4H), 8,52
- 15 (dd, 1H), 8,87 (dd, 1H).

Ejemplo 9A

Acetato de 5-fluoro-1-(2-fluorobencilo)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-carbonitrilo

- 97 -



- Se añadieron 11,1 g (41,07 mmol) de 5-fluoro-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-carbonitrilo (Ejemplo 8A) a 2,22 g (41,07 mmol) de metóxido de sodio en metanol (270 ml) y la mezcla se agitó durante 2 h a TA.
- 5 Después, se añadieron 2,64 g (49,29 mmol) de cloruro de amonio y ácido acético (9.17 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla se concentró después a sequedad, y el residuo se recogió en agua (100 ml) y acetato de etilo (100 ml) y se ajustó a pH 10 con solución acuosa de hidróxido de sodio 2 N. La mezcla se agitó a TA durante aproximadamente 1 h. La
- 10 suspensión resultante se filtró con succión y se lavó con acetato de etilo (100 ml), agua (100 ml) y una vez más con acetato de etilo (100 ml). El residuo se secó durante sobre pentóxido de fósforo a alto vacío.

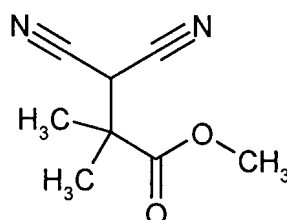
Rendimiento: 9,6 g (78 % del valor teórico)

EM (ESIpos): m/z = 288 (M+H)⁺

- 15 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,85 (s, 3H), 5,80 (s, 2H), 7,14 – 7,25 (m, 3H), 7,36 (m, 1H), 8,42 (dd, 1H), 8,72 (dd, 1H).

Ejemplo 10A

3,3-Diciano-2,2-dimetilpropanoato de metilo



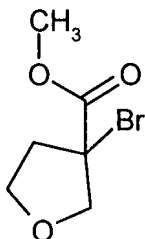
Se añadieron lentamente 3 g (45,411 mmol) de malonitrilo a 1,816 g (45,411 mmol) de hidruro de sodio (60 % en aceite mineral) en THF (91 ml). Después
5 se añadieron 5,876 ml (45,411 mmol) de 2-bromo-2-metilpropanoato de metilo y la mezcla se agitó a TA durante la noche. Después se añadieron otros 5,876 ml (45,411 mmol) de 2-bromo-2-metilpropanoato de metilo y la mezcla se calentó a 50 °C durante la noche. Después se añadieron otros 1,762 ml (13,623 mmol) de 2-bromo-2-metilpropanoato de metilo y la mezcla se calentó a 50 °C
10 durante otras 4 h. Después se añadió solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a sequedad. Esto proporcionó 8,9 g de producto bruto que se purificó mediante
15 cromatografía en gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 4:1).

Rendimiento: 6,47 g (85 % del valor teórico)

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,40 (s, 6H), 3,74 (s, 3H), 5,27 (s, 1H).

Ejemplo 11A

3-Bromotetrahidrofuran-3-carboxilato de metilo



Se disolvieron 5,0 g (38,419 mmol) de tetrahidrofuran-3-carboxilato de metilo (Journal of Organic Chemistry; 1996; 2690) en 200 ml de THF y se enfriaron a -78 °C, y después se añadieron 76,83 ml (76,83 mmol) de amida de bis(trimetilsilil)litio (1 M en THF).

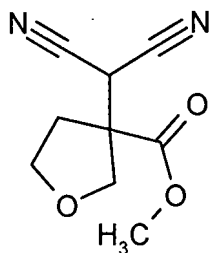
Después de 30 min a -78 °C, se añadieron lentamente 10,26 g (57,63 mmol) de N-bromosuccinimida, suspendida en 50 ml de THF.

Después, la mezcla se dejó calentar a TA durante la noche. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces más con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (fase móvil: diclorometano). Esto proporcionó 491 mg (6 % del valor teórico) del compuesto del título.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 2,49 (ddd, 1H), 2,74 (ddd, 1H), 3,83 (s, 3H), 4,03-4,10 (m, 1H), 4,11-4,17 (m, 2H), 4,31 (d, 1H).

Ejemplo 12A

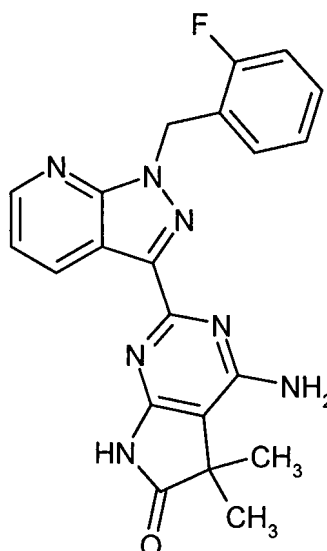
3-(Dicianometil)tetrahidrofuran-3-carboxilato de metilo



Se cargaron inicialmente 440 mg (11,00 mmol) de hidruro de sodio (60 % en aceite mineral) en 30 ml de THF, y se añadieron poco a poco 726 mg (11,00 mmol) de malononitrilo. Después se añadieron 2,3 g (11,00 mmol) del compuesto obtenido en el Ejemplo 69A en THF (50 ml). La mezcla se agitó a TA durante 6 h y después se calentó a 50 °C durante la noche. Después de enfriar, se añadió solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo (2,66 g) se secó a alto vacío durante 1 h y después se hizo reaccionar sin purificación adicional.

Ejemplo 13A

4-Amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5,5-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrollo[2,3-d]pirimidin-6-ona



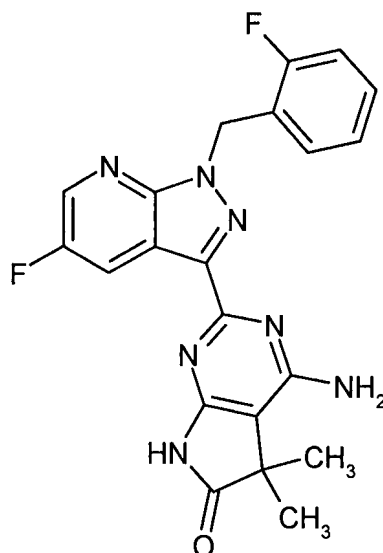
Se cargaron inicialmente 5,887 g (19,256 mmol) de Ejemplo 1A en terc-butanol (50 ml) y se añadieron 2,593 g (23,107 mmol) de terc-butoxido de potasio. Después se añadieron gota a gota 3,2 g (19,256 mmol) de Ejemplo 10A en
5 terc-butanol (25 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante la noche. Al día siguiente, se añadieron 0,64 g (3,851 mmol) de Ejemplo 10A y la mezcla se calentó a reflujo durante otro día. Después de enfriar, se separó por filtración un precipitado y se lavó con dietiléter. Después, el precipitado se suspendió en agua, se separó por filtración una vez más y se lavó con dietiléter. El secado a
10 alto vacío proporcionó 6,65 g del compuesto del título (85 % del valor teórico).

CL-EM (procedimiento 1): Tr = 0,90 min; EM (ESIpos): m/z = 404 (M+H)+

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,35 (s, 6H), 5,82 (s, 2H), 6,82 (s a, 2H), 7,14-7,25 (m, 3H), 7,33-7,40 (m, 2H), 8,63 (dd, 1H), 9,03 (dd, 1H), 10,98 (s a, 1H).

15 **Ejemplo 14A**

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



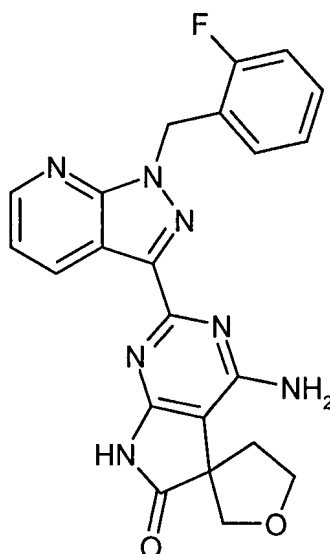
De forma análoga a la preparación del Ejemplo 2, se hicieron reaccionar 4,18 g (12,035 mmol) de Ejemplo 9A con 2,20 g (13,239 mmol) de Ejemplo 10A. Esto proporcionó 3,72 g del compuesto del título (73 % del valor teórico).

CL-EM (procedimiento 1): Tr = 0,98 min; EM (ESIpos): m/z = 422 (M+H)+

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,34 (s, 6H), 5,81 (s, 2H), 6,85 (s, 2H), 7,13-7,25 (m, 3H), 7,36 (m, 1H), 8,69 (dd, 1H), 8,84 (dd, 1H), 10,96 (s, 1H).

Ejemplo 15A

4'-Amino-2'-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-4,5-dihidroespiro[furan-3,5'-pirrolo[2,3-d]pirimidin]-6'(7'H)-ona

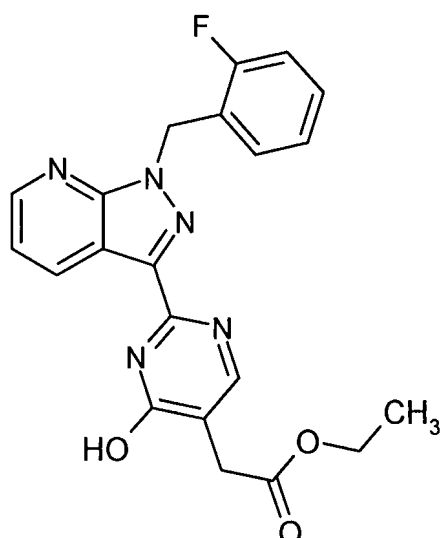


De forma análoga a la preparación del Ejemplo 13A, se hicieron reaccionar 2,257 g (7,382 mmol) de Ejemplo 1A con 1,434 g (7,382 mmol) de Ejemplo 12A. Esto proporcionó 566 mg del compuesto del título (17 % del valor teórico).

- 5 CL-EM (procedimiento 1): Tr = 0,84 min; EM (ESIpos): m/z = 432 (M+H)+
 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 2,20-2,37 (m, 2H), 3,71 (d, 1H), 3,90 (c, 1H), 4,10 (d, 1H), 4,25-4,31 (m, 1H), 5,82 (s, 2H), 6,57 (s a, 2H), 7,12-7,25 (m, 3H), 7,33-7,41 (m, 2H), 8,64 (dd, 1H), 9,02 (dd, 1H), 11,96 (s a, 1H).

Ejemplo 16A

- 10 {2-[1-(2-Fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-4-hidroxipirimidin-5-il}acetato de etilo



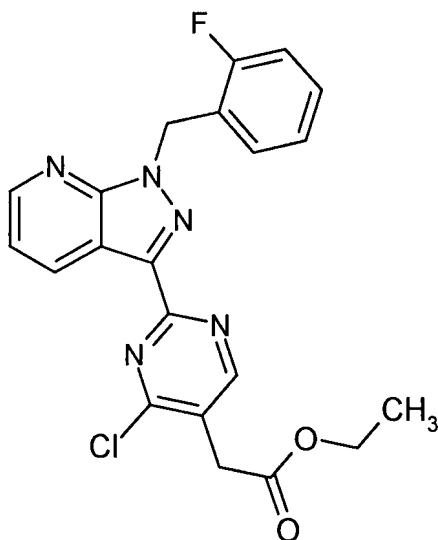
Se añadieron 7,519 g (327 mmol) de sodio a etanol (660 ml) y, en atmósfera de argón, se hicieron reaccionar completamente. Después se añadieron 50,00 g (163,53 mmol) de Ejemplo 1A y, después de 5 min, 40,45 g (188,01 mmol) de 2-formilbutanedioato de dietilo (síntesis descrita en el documento WO 2005/73234, página 43). La mezcla se calentó después a reflujo durante 12 h. Después de enfriar, se añadieron el agua y ácido clorhídrico 1 N a la mezcla de reacción. El precipitado que se formó se separó por filtración con succión y se lavó sucesivamente con agua/metanol (1:1, 200 ml), etanol (100 ml) y finalmente con dietiléter. El secado a alto vacío proporcionó 58,0 g del compuesto del título (83 % del valor teórico).

CL-EM (procedimiento 1): Tr = 1,00 min; EM (ESIpos): m/z = 408 (M+H)+

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,19 (t, 3H), 3,48 (s, 2H), 4,09 (c, 2H), 5,87 (s, 2H), 7,15 (t, 1H), 7,24 (t, 1H), 7,34-7,39 (m, 2H), 7,46 (dd, 1H), 8,10 (s a, 1H), 8,71 (dd, 1H), 8,74 (d, 1H), 12,83 (s a, 1H).

Ejemplo 17A

{4-Cloro-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pirimidin-5-il}acetato de etilo



- 5 Se cargaron inicialmente 55,00 g (135 mmol) de Ejemplo 16A en sulfolano (220 ml) y se añadieron 41,40 g (270 mmol) de cloruro de fosforilo. Después, la mezcla se calentó a 120 °C durante 1 h. Después de enfriar, la mezcla se añadió a agua caliente (1500 ml) y después se neutralizó con bicarbonato de sodio sólido. El precipitado que se formó se separó por filtración con succión y
- 10 se lavó con agua. Después, el producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo 3:2). El secado a alto vacío proporcionó 43,0 g del compuesto del título (73 % del valor teórico).

CL-EM (procedimiento 1): Tr = 1,20 min; EM (ESIpos): m/z = 426 (M+H)+

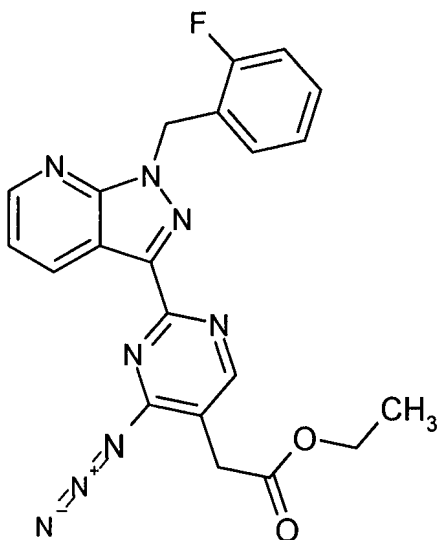
- 15 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,21 (t, 3H), 3,96 (s, 2H), 4,15 (c,

2H), 5,90 (s, 2H), 7,16 (t, 1H), 7,22-7,27 (m, 2H), 7,36-7,39 (m, 1H), 7,49 (dd, 1H), 8,71 (dd, 1H), 8,84 (dd, 1H), 8,96 (s, 1H).

Ejemplo 18A

{4-Azido-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pirimidin-5-il}acetato

5 de etilo

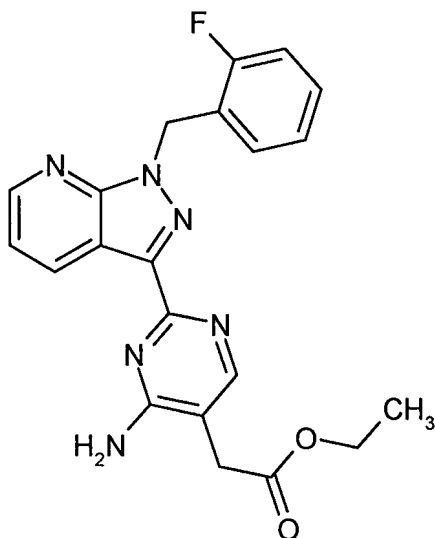


Se cargaron inicialmente 10,00 g (23,482 mmol) de Ejemplo 17A en DMF (200 ml) y se añadieron 2,290 g (35,223 mmol) de azida de sodio. Después, la mezcla se calentó a 60 °C durante 1 h. Después de enfriar, la mezcla de reacción se añadió a agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

CL-EM (procedimiento 1): Tr = 1,16 min; EM (ESIpos): m/z = 433 (M+H)+

15 **Ejemplo 19A**

{4-Amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pirimidin-5-il}acetato de etilo

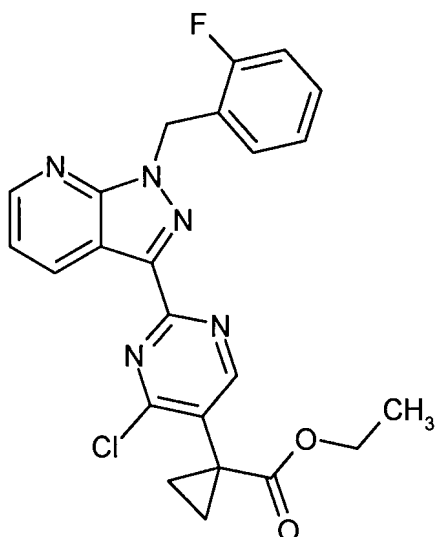


Se hidrogenaron durante la noche 10,15 g (23,482 mmol) del producto bruto del
5 Ejemplo 18A en DMF (400 ml) usando paladio sobre carbono (al 10 %) a una
presión de hidrógeno de 1 atmósfera (101,325 kPa). La mezcla se filtró
después a través de celite y se concentró. El residuo se usó sin purificación
adicional en la siguiente etapa.

CL-EM (procedimiento 1): Tr = 0,83 min; EM (ESIpos): m/z = 407 (M+H)+

10 **Ejemplo 20A**

1-{4-Cloro-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pirimidin-5-il}ciclopropanocarboxilato de etilo



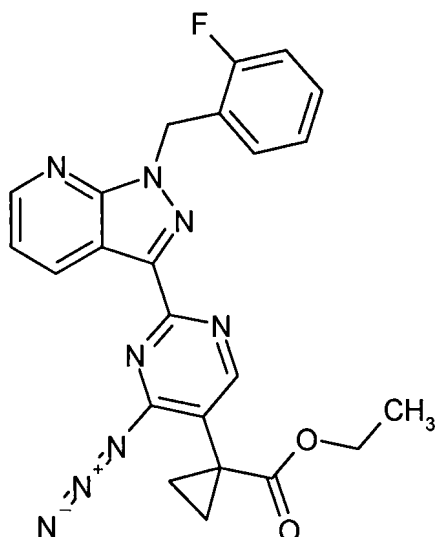
Se cargó inicialmente 1,00 g (2,348 mmol) de Ejemplo 17A en THF (15 ml) y DMF (15 ml), se añadieron 469 mg (11,741 mmol) de hidruro de sodio (60 %) y la mezcla se agitó a TA durante 15 min. Después se añadieron 0,607 ml (7,054 mmol) de 1,2-dibromoetano, y la mezcla se agitó a TA durante 30 min adicionales. Se añadieron agua y acetato de etilo a la mezcla, las fases se separaron y la fase orgánica se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron una vez con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El compuesto del título obtenido de este modo (1,38 g, 75 % de pureza) se usó sin purificación adicional en la etapa siguiente.

CL-EM (procedimiento 1): Tr = 1,26 min; EM (ESIpos): m/z = 452 (M+H)+

Ejemplo 21A

1-{4-Azido-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pirimidin-5-il}ciclopropanocarboxilato de etilo

- 109 -



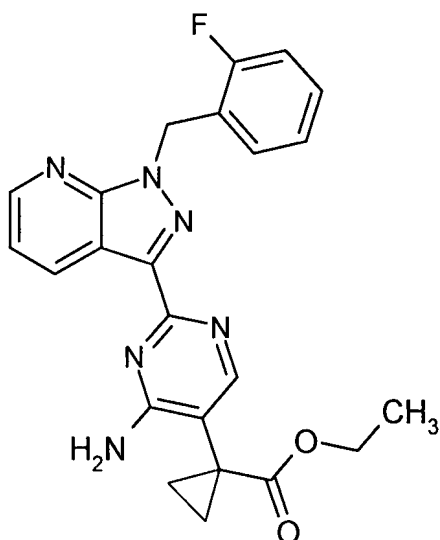
Se hicieron reaccionar 550 mg (aproximadamente 0,913 mmol) de Ejemplo 20A de forma análoga al procedimiento del Ejemplo 18A. El compuesto del título obtenido de este modo se usó sin purificación adicional en la etapa siguiente.

- 5 CL-EM (procedimiento 1): Tr = 1,23 min; EM (ESIpos): m/z = 458 (M+H)+

Ejemplo 22A

1-{4-Amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pirimidin-5-il}ciclopropanocarboxilato de etilo

- 110 -

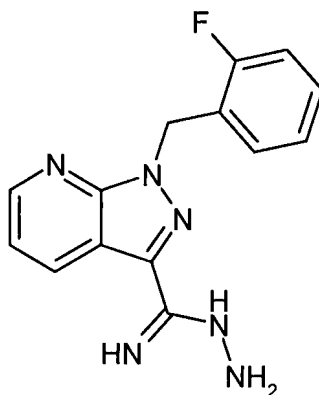


Se hidrogenaron 418 mg (0,913 mmol) de Ejemplo 21A de forma análoga al procedimiento del Ejemplo 19A. El compuesto del título obtenido de este modo se usó sin purificación adicional en la etapa siguiente.

- 5 CL-EM (procedimiento 1): Tr = 0,86 min; EM (ESIpos): m/z = 433 (M+H)+

Ejemplo 23A

1-(2-Fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-carboximidohidrazida



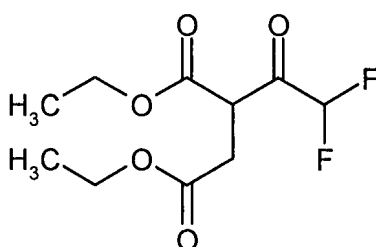
Se disolvieron 20,000 g (65,414 mmol) del compuesto del Ejemplo 1A en 320
10 ml de etanol y, a 0 °C, se añadieron 26,477 g (261,656 mmol) de trietilamina y

4,093 g (65,414 mmol) de hidruro de hidrazina (solución en agua al 80 % de fuerza). La mezcla se agitó a TA durante la noche y después se concentró en un evaporador rotatorio. Esto proporcionó 26,84 g (100 % del valor teórico, 69 % de pureza) del compuesto del título.

- 5 CL-EM (procedimiento 3): Tr = 0,64 min; EM (ESIpos): m/z = 285 (M+H)+

Ejemplo 24A

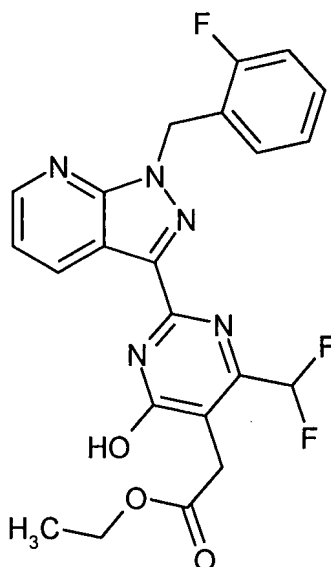
2-(Difluoroacetil)butanodioato de etilo



- Se cargaron inicialmente 0,52 g (14,296 mmol) de hidruro de sodio (60 % en
10 aceite mineral) en THF (30 ml), y se añadió después gota a gota a 0 °C una
solución de 2,00 g (11,437 mmol) de 4,4-difluoro-3-oxobutirato de etilo en THF
(20 ml). Después de calentar a TA y 30 min adicionales a esta temperatura, se
añadieron 2,865 g (17,156 mmol) de bromoacetato de etilo en THF (15 ml) y la
mezcla se calentó después a reflujo durante la noche. Después de enfriar, se
15 añadió solución acuosa saturada de cloruro de sodio y después la mezcla se
extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se
secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. Después de 5 min
a alto vacío, el compuesto del título obtenido de este modo (3,00 g, 50 % de
pureza) se usó sin purificación adicional en la etapa siguiente.

Ejemplo 25A

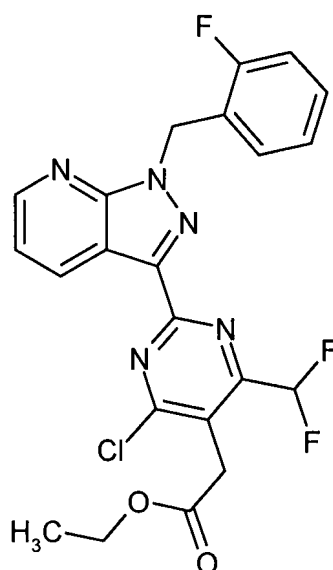
{4-(Difluorometil)-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6-hidroxipirimidin-5-il}acetato de etilo



- 5 De forma análoga al Ejemplo 16A, se hicieron reaccionar 1,521 g (4,973 mmol) de Ejemplo 1A con 2,885 g (aproximadamente 5,719 mmol) de Ejemplo 24A. Después del procesamiento, el producto se purificó mediante HPLC preparativa (fase móvil: acetonitrilo/agua, gradiente). Esto proporcionó 600 mg (26% del valor teórico) del compuesto del título.
- 10 CL-EM (procedimiento 1): Tr = 1,08 min; EM (ESIpos): m/z = 458 (M+H)+

Ejemplo 26A

{4-Cloro-6-(difluorometil)-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pirimidin-5-il}acetato de etilo



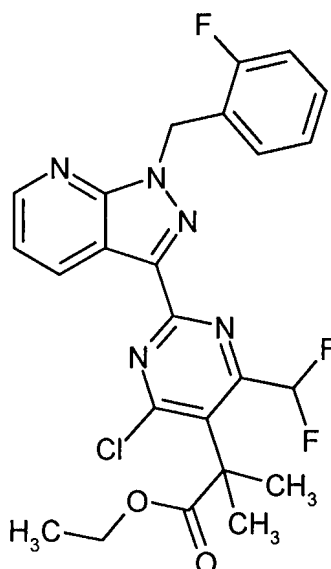
Se hicieron reaccionar 600 mg (1,312 mmol) de Ejemplo 25A de forma análoga al Ejemplo 17A. Esto proporcionó 1,7 g del compuesto del título (aproximadamente el 36 % de pureza, contaminado con sulfolano).

- 5 CL-EM (procedimiento 1): Tr = 1,25 min; EM (ESIpos): m/z = 476 (M+H)+

Ejemplo 27A

2-{4-Cloro-6-(difluorometil)-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pirimidin-5-il}-2-metilpropanoato de etilo

- 114 -



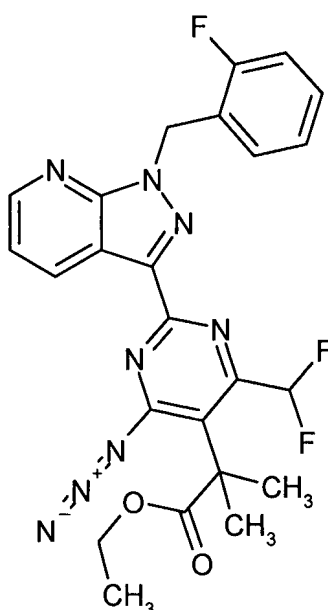
De forma análoga al 20A, se hicieron reaccionar 1,7 g (aproximadamente 1,31 mmol) de Ejemplo 26A con yoduro de metilo. Esto proporcionó 1,24 g del compuesto del título (aproximadamente el 36 % de pureza, contaminado con sulfolano).

CL-EM (procedimiento 1): Tr = 1,33 min; EM (ESIpos): m/z = 504 (M+H)+

Ejemplo 28A

2-{4-Azido-6-(difluorometil)-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pirimidin-5-il}-2-metilpropanoato de etilo

- 115 -

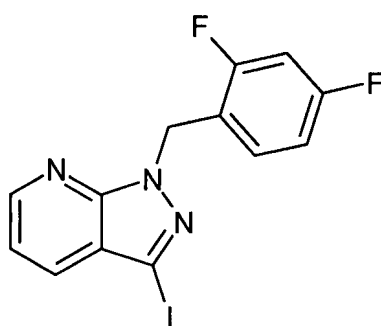


Se hicieron reaccionar 1,24 g (aproximadamente 1,312 mmol) de Ejemplo 27A de forma análoga al Ejemplo 18A. Esto proporcionó el compuesto del título (contaminado con sulfolano) que se hizo reaccionar sin determinación adicional del rendimiento ya que la solución que contiene azida no se concentró adicionalmente de ningún modo.

CL-EM (procedimiento 1): Tr = 1,27 min; EM (ESIpos): m/z = 511 (M+H)+

Ejemplo 29A

1-(2,4-Difluorobencil)-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-b]piridina

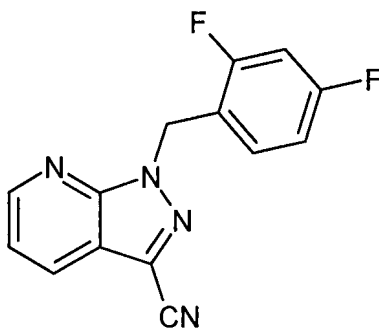


Análogamente a la síntesis del Ejemplo 7A, se hicieron reaccionar 54,00 g (215,98 mmol) de 3-yodo-1H-pirazolo[3,4-b]piridine (síntesis descrita en el documento WO 2006/130673, Ejemplo 4) con 50,18 g (237,578) de bromuro de 2,4-difluorobencilo. Se añadió hielo-agua al producto bruto, la mezcla se filtró con succión y el precipitado se lavó con isopropanol y pentano y después se secó a alto vacío. Esto proporcionó 76,7 g del compuesto del título (89 % del valor teórico).

CL-EM (procedimiento 1): Tr = 1,17 min; EM (ESIpos): m/z = 372 (M+H)+
 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 5,71 (s, 2H), 7,04-7,08 (m, 1H), 7,25 – 7,36 (m, 3H), 7,96 (dd, 1H), 8,65 (dd, 1H).

Ejemplo 30A

1-(2,4-Difluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-carbonitrilo



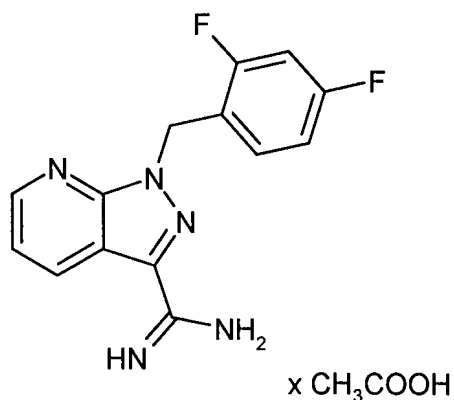
Se hicieron reaccionar 76,00 g (204,78 mmol) de Ejemplo 29A de forma análoga al Ejemplo 8A. Esto proporcionó 57,00 g (94 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): Tr = 1,07 min; EM (ESIpos): m/z = 271 (M+H)+
 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 5,86 (s, 2H), 7,07-7,12 (m, 1H), 7,27 –

7,32 (m, 1H), 7,44-7,50 (m, 1H), 7,55 (dd, 1H), 8,49 (dd, 1H), 8,81 (dd, 1H).

Ejemplo 31A

Acetato de 1-(2,4-difluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-carboximidamida



- 5 Se hicieron reaccionar 56,00 g (207,221 mmol) de Ejemplo 30A de forma análoga al Ejemplo 9A. Esto proporcionó 19,00 g del compuesto del título (26 % del valor teórico).

CL-EM (procedimiento 1): Tr = 0,60 min; EM (ESIpos): m/z = 288 (M+H)+

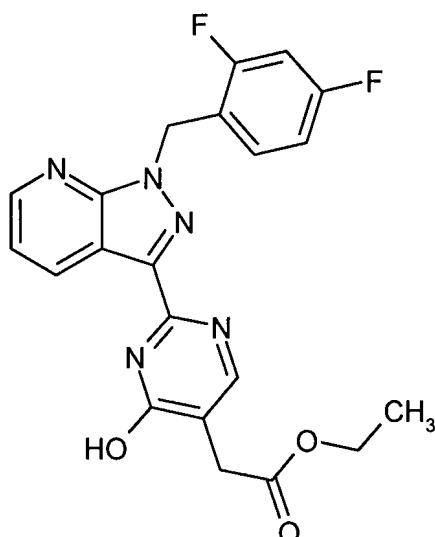
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,81 (s, 3H), 5,80 (s, 2H), 7,03-7,08 (m,

- 10 1H), 7,26 – 7,37 (m, 2H), 7,41-7,44 (m, 1H), 8,61 (dd, 1H), 8,69 (dd, 1H).

Ejemplo 32A

{2-[1-(2,4-Difluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-4-hidroxipirimidin-5-il}acetato de etilo

- 118 -



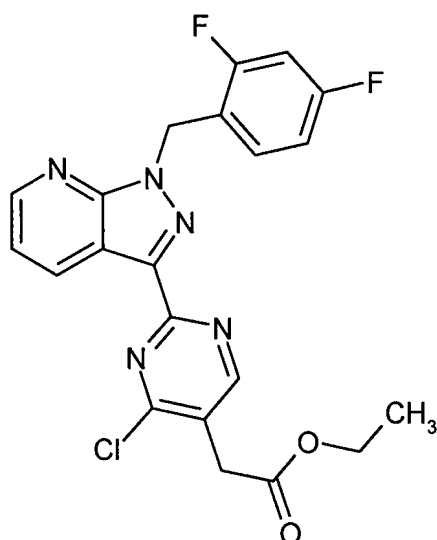
Se hicieron reaccionar 15 g (43,187 mmol) de Ejemplo 31A de forma análoga al procedimiento del Ejemplo 16A. Esto proporcionó 14,30 g del compuesto del título (75 % del valor teórico).

- 5 CL-EM (procedimiento 1): Tr = 1,03 min; EM (ESIpos): m/z = 426 (M+H)+
 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,17 (t, 3H), 3,43 (s, 2H), 4,08 (c, 2H), 5,81 (s, 2H), 7,04 (ddd, 1H), 7,28 (ddd, 1H), 7,40-7,46 (m, 2H), 8,00 (s, 1H), 8,67 (dd, 1H), 8,77 (d, 1H), 12,73 (s a, 1H).

Ejemplo 33A

- 10 {4-Cloro-2-[1-(2,4-difluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pirimidin-5-il}acetato de etilo

- 119 -



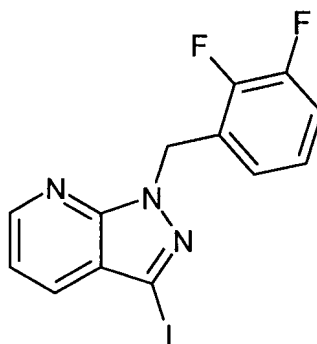
Se hicieron reaccionar 14,20 g (33,380 mmol) de Ejemplo 32A de forma análoga al procedimiento del Ejemplo 17A. Esto proporcionó 13,20 g del compuesto del título (88 % del valor teórico).

5 CL-EM (procedimiento 1): Tr = 1,23 min; EM (ESIpos): m/z = 444 (M+H)+

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,21 (t, 3H), 3,95 (s, 2H), 4,15 (c, 2H), 5,87 (s, 2H), 7,06 (ddd, 1H), 7,29 (ddd, 1H), 7,36 (ddd, 1H), 7,48 (dd, 1H), 8,71 (dd, 1H), 8,83 (dd, 1H), 8,96 (s, 1H).

Ejemplo 34A

10 1-(2,3-Difluorobencil)-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-b]piridina



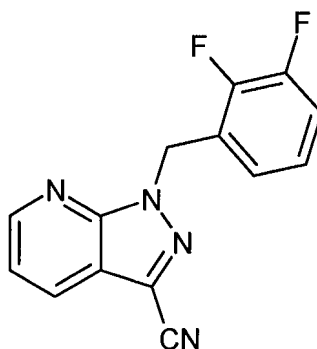
Análogamente a la síntesis del Ejemplo 7A, se hicieron reaccionar 54,00 g (215,98 mmol) de 3-yodo-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (síntesis descrita en el documento WO 2006/130673, Ejemplo 4) con 50,18 g (237,578) de bromuro de 2,3-difluorobencilo. Se añadió hielo-agua al producto bruto, la mezcla se filtró con succión y el precipitado se lavó con isopropanol y pentano y después se secó a alto vacío. Esto proporcionó 73,00 g del compuesto del título (85 % del valor teórico).

CL-EM (procedimiento 1): Tr = 1,13 min; EM (ESIpos): m/z = 372 (M+H)+

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 5,79 (s, 3H), 7,04 (t, 2H), 7,14 - 7,20 (m, 1H), 7,33 - 7,43 (m, 2H), 7,98 (dd, 1H), 8,66 (dd, 1H).

Ejemplo 35A

1-(2,3-Difluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-carbonitrilo



Se hicieron reaccionar 72,00 g (194,002 mmol) de Ejemplo 34A de forma análoga a la síntesis del Ejemplo 8A. Esto proporcionó 50,00 g (93 % del valor teórico, 88 % de pureza) del compuesto del título.

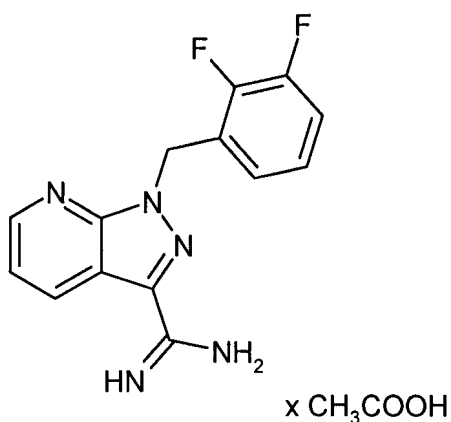
CL-EM (procedimiento 3): Tr = 1,24 min; EM (ESIpos): m/z = 271 (M+H)+

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 5,94 (s, 2H), 7,14 - 7,21 (m, 1H), 7,39 -

7,46 (m, 3H), 7,55 (dd, 1H), 8,51 (dd, 1H), 8,81 (dd, 1H).

Ejemplo 36A

Acetato de 1-(2,3-difluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-carboximidamida



- 5 Se hicieron reaccionar 49,00 g (181,318 mmol) de Ejemplo 35A de forma análoga a la síntesis del Ejemplo 9A. Esto proporcionó 29,00 g del compuesto del título (46% del valor teórico).

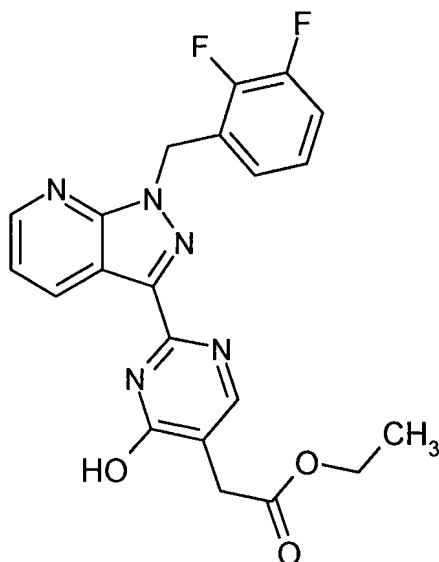
CL-EM (procedimiento 1): Tr = 0,62 min; EM (ESIpos): m/z = 288 (M+H)+

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,81 (s, 3H), 5,88 (s, 2H), 7,04 (t, 1H),

- 10 7,13 – 7,19 (m, 1H), 7,36-7,45 (m, 2H), 8,63 (dd, 1H), 8,69 (dd, 1H).

Ejemplo 37A

{2-[1-(2,3-Difluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-4-hidroxipirimidin-5-il}acetato de etilo

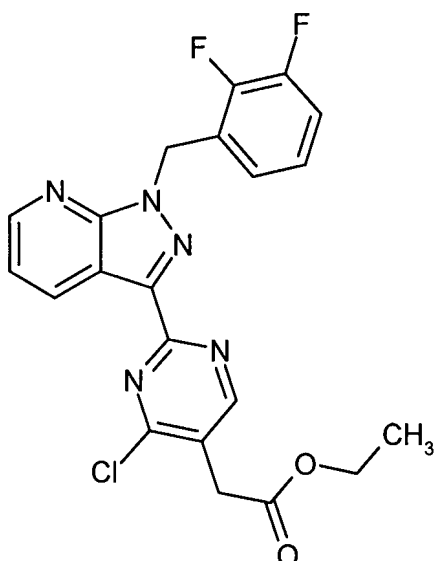


Se hicieron reaccionar 15 g (43,187 mmol) de Ejemplo 36A de forma análoga al procedimiento del Ejemplo 16A. Esto proporcionó 13,20 g del compuesto del título (69 % del valor teórico).

- 5 CL-EM (procedimiento 1): Tr = 1,03 min; EM (ESIpos): m/z = 426 (M+H)⁺
 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,19 (t, 3H), 3,48 (s, 2H), 4,09 (c, 2H), 5,90 (s, 2H), 7,13-7,18 (m, 2H), 7,36-7,43 (m, 1H), 7,47 (dd, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,72-8,75 (m, 2H), 12,83 (s a, 1H).

Ejemplo 38A

- 10 {4-Cloro-2-[1-(2,3-difluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pirimidin-5-il}acetato de etilo

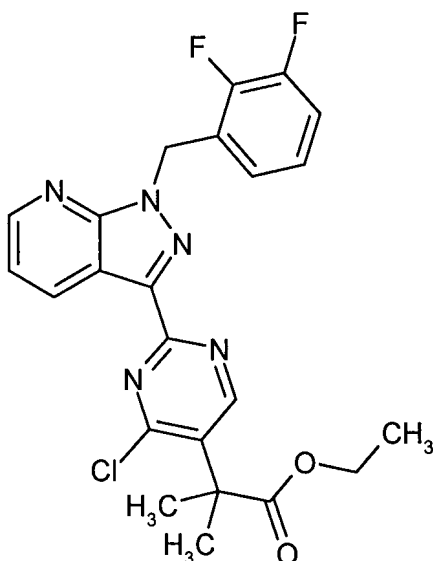


Se hicieron reaccionar 13,10 g (30,795 mmol) de Ejemplo 37A de forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 17A. Esto proporcionó 12,10 g del compuesto del título (88 % del valor teórico).

- 5 CL-EM (procedimiento 1): Tr = 1,23 min; EM (ESIpos): m/z = 444 (M+H)+
 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,21 (t, 3H), 3,96 (s, 2H), 4,15 (c, 2H), 5,95 (s, 2H), 7,07 – 7,09 (t, 1H), 7,15 – 7,19 (m, 1H), 7,37 – 7,43 (m, 1H), 7,49 (dd, 1H), 8,71 (dd, 1H), 8,84 (dd, 1H), 8,96 (s, 1H).

Ejemplo 39A

- 10 2-{4-Cloro-2-[1-(2,3-difluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pirimidin-5-il}etilpropanoato de etilo



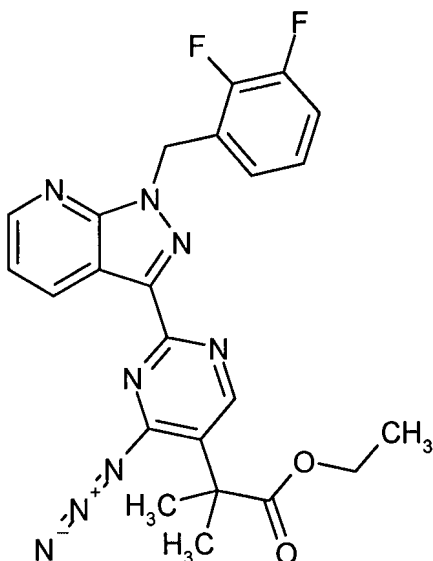
De forma análoga al Ejemplo 20A, se hicieron reaccionar 800 mg (1,802 mmol) de Ejemplo 38A con yoduro de metilo. Esto proporcionó 1,00 g (84 % de pureza) del compuesto del título que se hizo reaccionar adicionalmente sin
5 purificación adicional de ningún modo.

CL-EM (procedimiento 1): Tr = 1,30 min; EM (ESIpos): m/z = 472 (M+H)+

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,14 (t, 3H), 1,65 (s, 6H), 4,13 (c, 2H), 5,95 (s, 2H), 7,07 (t, 1H), 7,15 -7,20 (m, 1H), 7,37 – 7,44 (m, 1H), 7,49 (dd, 1H), 8,72 (dd, 1H), 8,83 (dd, 1H), 9,06 (s, 1H).

10 **Ejemplo 40A**

{4-Azido-2-[1-(2,3-difluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pirimidin-5-il}metilpropanoato de etilo



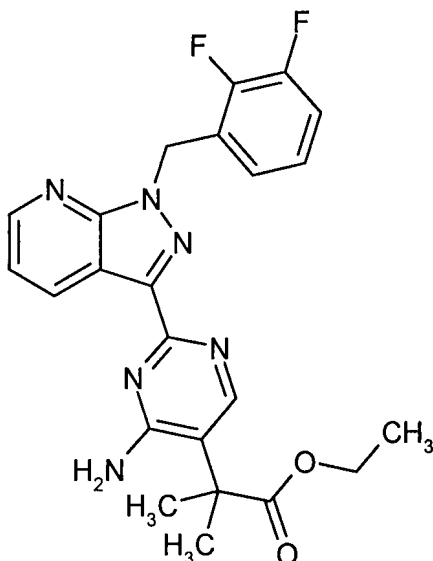
Se hizo reaccionar 1,00 g (aproximadamente 1,80 mmol) de Ejemplo 39A de forma análoga al Ejemplo 18A. El compuesto del título obtenido de este modo se hizo reaccionar posteriormente sin purificación adicional. No fue posible
5 determinar el rendimiento, ya que la solución que contiene azida no se concentró a sequedad.

CL-EM (procedimiento 1): Tr = 1,27 min; EM (ESIpos): m/z = 479 (M+H)+

Ejemplo 41A

2-{4-Amino-2-[1-(2,3-difluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pirimidin-5-
10 il}metilpropanoato de etilo

- 126 -



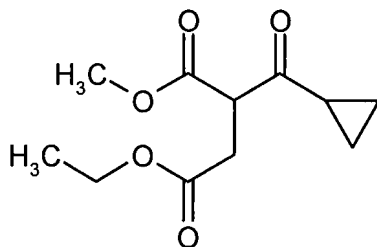
La solución obtenida en el Ejemplo 40A se hidrogenó de forma análoga al Ejemplo 19A. El compuesto bruto obtenido de este modo (0,863 g, aproximadamente el 94 % de pureza) se usó sin purificación adicional en la

5 etapa siguiente.

CL-EM (procedimiento 1): Tr = 0,90 min; EM (ESIpos): m/z = 453 (M+H)+

Ejemplo 42A

1-Metil-2-(ciclopropilcarbonil)butanodioato de 4-etilo



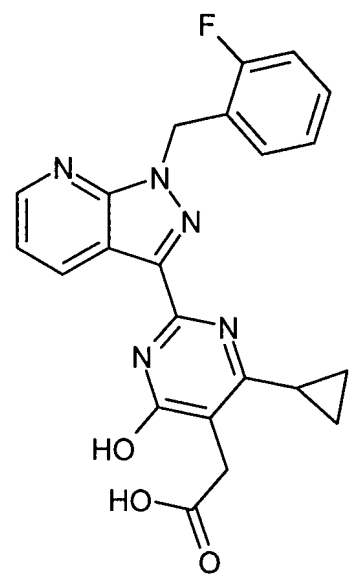
10 Se hicieron reaccionar 2,00 g (14,069 mmol) de 3-ciclopropil-3-oxopropionato de metilo de forma análoga al Ejemplo 24A. Esto proporcionó 3,62 g (aproximadamente el 80 % de pureza) del compuesto del título que se suo sin

purificación en la etapa siguiente.

CL-EM (procedimiento 1): Tr = 0,78 min; EM (ESIpos): m/z = 229 (M+H)+

Ejemplo 43A

Ácido {4-(ciclopropil)-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6-
5 hidroxipirimidin-5-il}acético

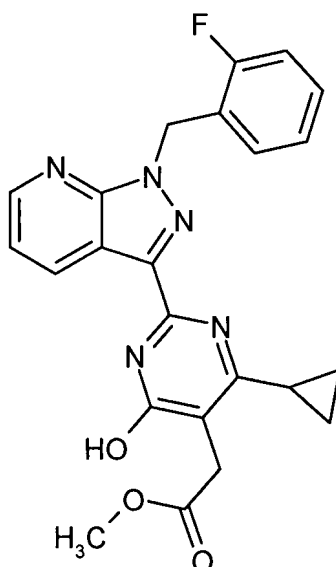


De forma análoga al Ejemplo 16A, se hicieron reaccionar 3,74 g (12,234 mmol) de Ejemplo 1A con 3,211 g de Ejemplo 42A. El procesamiento proporcionó 763 mg (14 % del valor teórico) del compuesto del título.

10 CL-EM (procedimiento 1): Tr = 0,95 min; EM (ESIpos): m/z = 420 (M+H)+

Ejemplo 44A

{4-(Ciclopropil)-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6-
hidroxipirimidin-5-il}acetato de metilo



Se cargaron inicialmente 762 mg (1,817 mmol) de Ejemplo 43A en metanol (20 ml) y se añadieron 3 gotas de ácido sulfúrico conc. Esto proporcionó una suspensión que se volvió de nuevo agitable con la adición de metanol (15 ml).

- 5 La mezcla se calentó a reflujo durante 1 h. Después de enfriar, la mezcla se filtró con succión y se lavó con metanol y se secó a alto vacío. Esto proporcionó 685 mg (87 % del valor teórico) del compuesto del título.

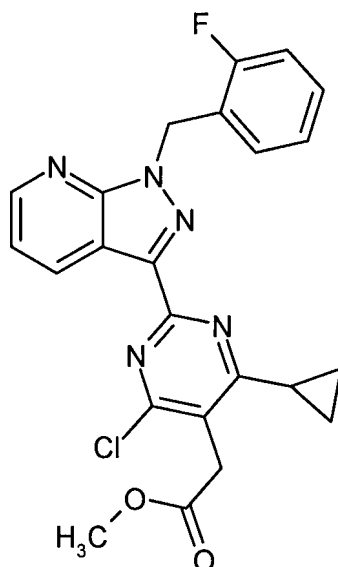
CL-EM (procedimiento 1): Tr = 1,07 min; EM (ESIpos): m/z = 434 (M+H)+

- 10 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,01-1,05 (m, 2H), 1,16-1,19 (m, 2H), 2,12-2,16 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,72 (s, 2H), 5,85 (s, 2H), 7,14 (t, 1H), 7,20-7,25 (m, 1H), 7,31-7,39 (m, 2H), 7,49 (dd, 1H), 8,55 (dd, 1H), 8,70 (dd, 1H), 12,57 (s a, 1H).

Ejemplo 45A

- 15 {4-Cloro-6-ciclopropil-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pirimidin-5-il}acetato de metilo

- 129 -



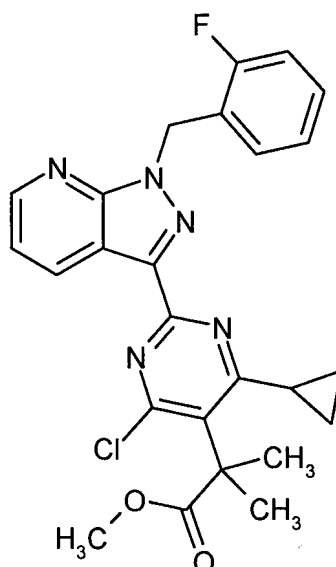
Se cargaron inicialmente 683 mg (1,576 mmol) de Ejemplo 44A en cloruro de fosforilo (2,423 ml), 470 mg (3,151 mmol) de dietilanilina y la mezcla se calentó a 90 °C durante 2 días. Después de enfriar, la mezcla se añadió a agua caliente y el precipitado formado se separó por filtración con succión, se lavó con agua y se secó a alto vacío. Esto proporcionó 724 mg (100 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): Tr = 1,25 min; EM (ESIpos): m/z = 452 (M+H)+

Ejemplo 46A

10 2-{4-Cloro-6-ciclopropil-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pirimidin-5-il}-2-metilpropanoato de metilo

- 130 -



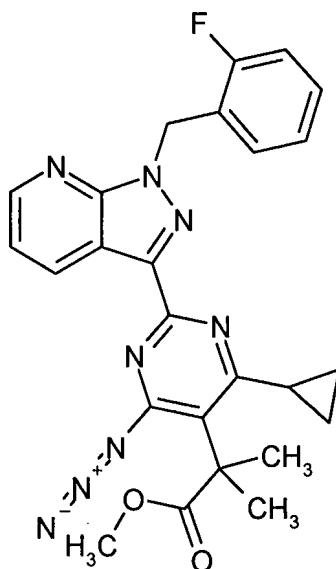
De forma análoga al Ejemplo 20A, se hicieron reaccionar 712 mg (1,576 mmol) de Ejemplo 45A con yoduro de metilo. Esto proporcionó 867 mg (aproximadamente el 75 % de pureza) del compuesto del título que se usó sin
5 purificación en la etapa siguiente.

CL-EM (procedimiento 1): Tr = 1,39 min; EM (ESIpos): m/z = 480 (M+H)+

Ejemplo 47A

2-{4-Azido-6-ciclopropil-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pirimidin-5-il}-2-metilpropanoato de metilo

- 131 -



Se hicieron reaccionar 867 mg (aproximadamente 1,355 mmol) de Ejemplo 46A de forma análoga al procedimiento del Ejemplo 18A. El compuesto del título obtenido de este modo se usó sin purificación adicional en la etapa siguiente.

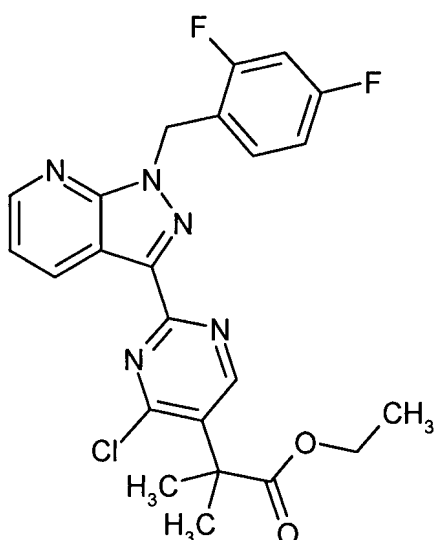
- 5 El rendimiento no se determinó, ya que la solución que contiene azida no se concentró a sequedad.

CL-EM (procedimiento 1): Tr = 1,31 min; EM (ESIpos): m/z = 487 (M+H)+

Ejemplo 48A

2-{4-Cloro-2-[1-(2,4-difluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pirimidin-5-

- 10 il}metilpropanoato de etilo

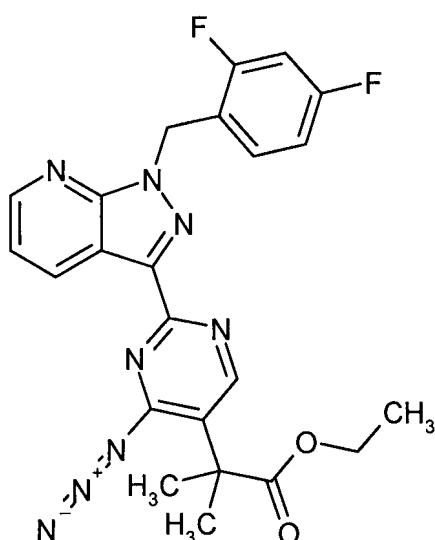


De forma análoga al Ejemplo 20A, se hicieron reaccionar 800 mg (1,802 mmol) de Ejemplo 33A con yoduro de metilo. Esto proporcionó 1,05 g (78 % de pureza) del compuesto del título que se usó sin purificación en la etapa siguiente.

CL-EM (procedimiento 1): Tr = 1,31 min; EM (ESIpos): m/z = 472 (M+H)+

Ejemplo 49A

2-{4-Azido-2-[1-(2,4-difluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pirimidin-5-il}metilpropanoato de etilo



Se hicieron reaccionar 1,05 g (aproximadamente 1,736 mmol) de Ejemplo 48A de forma análoga al procedimiento del Ejemplo 18A. El compuesto del título obtenido de este modo se usó sin purificación adicional en la etapa siguiente.

- 5 El rendimiento no se determinó, ya que la solución que contiene azida no se concentró a sequedad.

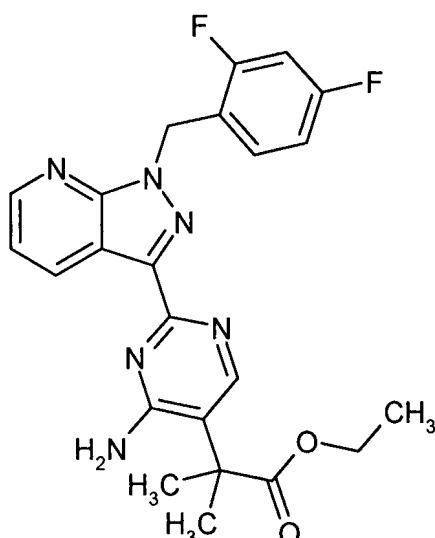
CL-EM (procedimiento 1): Tr = 1,27 min; EM (ESIpos): m/z = 479 (M+H)+

Ejemplo 50A

2-{4-Amino-2-[1-(2,4-difluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pirimidin-5-

- 10 il}metilpropanoato de etilo

- 134 -

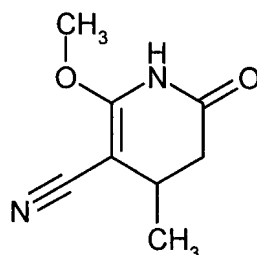


La solución obtenida en el Ejemplo 49A se hidrogenó de forma análoga al procedimiento del Ejemplo 19A. El compuesto del título obtenido de este modo (0,755 g, aproximadamente el 76 % de pureza) se usó sin purificación adicional en la etapa siguiente.

CL-EM (procedimiento 1): Tr = 0,91 min; EM (ESIpos): m/z = 453 (M+H)+

Ejemplo 51A

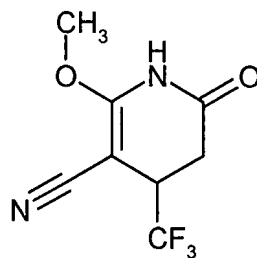
2-Metoxi-4-metil-6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridina-3-carbonitrilo



La síntesis del compuesto se ha descrito: *Heterocycles*, **1985**; 1135 – 1141.

Ejemplo 52A

2-Metoxi-4-metil-6-oxo-4- (trifluorometil)-1,4,5,6-tetrahidropiridina-3-carbonitrilo



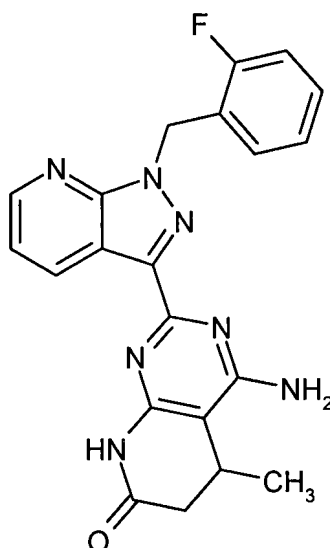
Con enfriamiento con hielo, se cargaron inicialmente 7,47 g (138,39 mmol) de metóxido de sodio en metanol (85 ml) y se añadieron 6,04 g (91,44 mmol) de malononitrilo. Con agitación, se añadieron después 11,84 g (76,84 mmol) de 4,4,4-trifluorocrotonato de metilo gota a gota, y la mezcla se agitó a TA durante 30 min y después se calentó a reflujo durante 1 h. A presión reducida, la mezcla se concentró después a sequedad. Se añadió agua al residuo y la mezcla se extrajo cuatro veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. Se llevó a cabo una purificación adicional mediante cromatografía en gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 3:1). Esto proporcionó 1,95 g del compuesto del título (11 % del valor teórico).

CL-EM (procedimiento 1): Tr = 0,61 min; EM (ESIpos): m/z = 221 (M+H)+

Ejemplo 53A

4-Amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-metil-5,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(6H)-ona

- 136 -



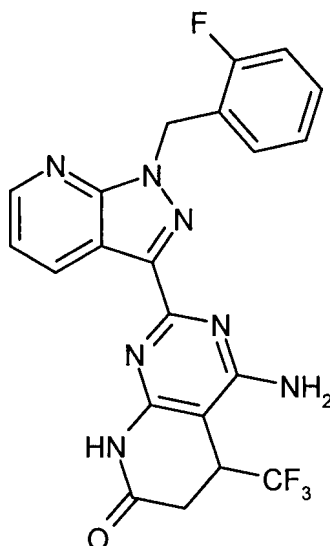
Se cargaron inicialmente 2,174 g (7,112 mmol) de Ejemplo 1A y 1,3 g (7,823 mmol) de Ejemplo 51A en 20 ml de metanol y después se añadieron poco a poco 422 mg (7,823 mmol) de metóxido de sodio a TA. La mezcla se agitó a TA durante 10 min y después se calentó a reflujo durante la noche. Después de enfriar, se añadieron ácido acético (0,5 ml) y agua (20 ml) y la mezcla se enfrió en un baño de hielo. El precipitado se separó por filtración con succión, se lavó con agua y metanol y después se secó a alto vacío. Esto proporcionó 2,51 g del compuesto del título (87 % del valor teórico).

- 10 CL-EM (procedimiento 1): Tr = 0,85 min; EM (ESIpos): m/z = 404 (M+H)⁺
 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,04 (d, 3H), 2,31 (d, 1H), 2,79 (dd, 1H), 3,13-3,19 (m, 1H), 5,81 (s, 2H), 6,93 (s a, 2H), 7,12-7,25 (m, 3H), 7,34-7,37 (m, 2H), 8,62 (dd, 1H), 9,14 (dd, 1H), 10,56 (s, 1H).

Ejemplo 54A

- 15 4-Amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-(trifluorometil)-5,8-

dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(6H)-ona



Se cargaron inicialmente 694 mg (2,271 mmol) de Ejemplo 1A y 500 mg (2,271 mmol) de Ejemplo 14A en 10 ml de terc-butanol y después se añadieron poco a poco 305 mg (2,725 mmol) de terc-butoxido de potasio a TA. La mezcla se agitó a TA durante 10 min y después se calentó a reflujo durante 2 días. Después de enfriar, se añadieron agua y acetato de etilo a la mezcla de reacción. El precipitado se separó por filtración con succión. El filtrado se concentró, se añadió un poco de acetato de etilo y dietiléter y el precipitado formado se separó por filtración con succión. Las fracciones de sólidos combinadas se secaron después a alto vacío. Esto proporcionó 588 mg del compuesto del título (53 % del valor teórico).

CL-EM (procedimiento 1): Tr = 0,92 min; EM (ESIpos): m/z = 458 (M+H)+

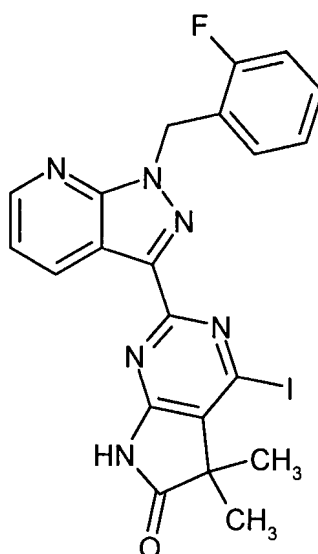
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 2,63 (d, 1H), 3,19 (dd, 1H), 4,16-

4,20 (m, 1H), 5,83 (s, 2H), 7,13-7,40 (m, 7H), 8,63 (dd, 1H), 9,15 (dd, 1H),

10,85 (s, 1H).

Ejemplo 55A

2-[1-(2-Fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-4-yodo-5,5-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-ona



5

Se cargaron inicialmente 5,00 g (12,394 mmol) de Ejemplo 13A en nitrito de isopentilo (35,87 ml) y diyodometano (1,16 mol, 93,71 ml), y la mezcla se calentó a 85 °C durante 12 h. Después de enfriar, los sólidos se separaron por filtración y el filtrado se concentró y después se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (fase móvil: primero gradiente ciclohexano/diclorometano, después gradiente diclorometano/metanol). Esto proporcionó 5,50 g del compuesto del título (67 % del valor teórico).

10

CL-EM (procedimiento 1): Tr = 1,19 min; EM (ESIpos): m/z = 515 (M+H)+

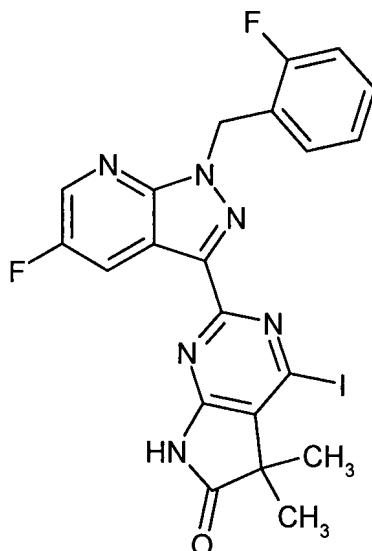
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,42 (s, 6H), 5,88 (s, 2H), 7,13-

15 7,26 (m, 3H), 7,34-7,38 (m, 1H), 7,48 (dd, 1H), 8,69 (dd, 1H), 8,79 (dd, 1H),

11,78 (s a, 1H).

Ejemplo 56A

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



5

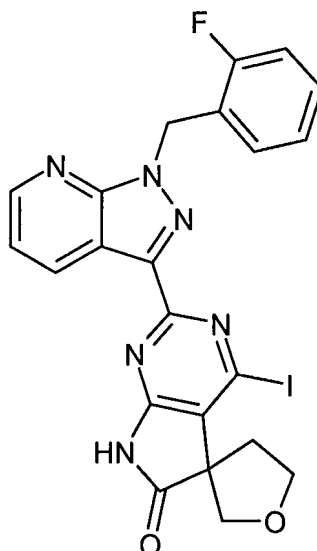
Se hicieron reaccionar 3,325 g (7,890 mmol) de Ejemplo 14A de forma análoga al Ejemplo 55A. Esto proporcionó 3,65 g del compuesto del título (87 % del valor teórico, 61 % de pureza).

CL-EM (procedimiento 1): Tr = 1,26 min; EM (ESIpos): m/z = 533 (M+H)+

10 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,42 (s, 6H), 5,87 (s, 2H), 7,14-7,26 (m, 3H), 7,37 (m, 1H), 8,48 (dd, 1H), 8,77 (dd, 1H), 11,76 (s a, 1H).

Ejemplo 57A

2'-[1-(2-Fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-4'-yodo-4,5-dihidroespiro[furano-3,5'-pirrolo[2,3-d]pirimidin]-6'(7'H)-ona



Se cargaron inicialmente 563 mg (1,305 mmol) del compuesto obtenido en el Ejemplo 15A en 1,2-dimetoxietano (7,5 ml) y después se añadieron 339 mg (1,305 mmol) de yoduro de cesio, 165 mg (0,652 mmol) de yodo y 74 mg (0,391 mmol) de yoduro de cobre (I). Después se añadió nitrito de isopentilo (1,04 ml) y la mezcla se calentó a 60 °C durante 2 días. Después de enfriar, la mezcla se filtró, la torta de filtro se lavó con acetato de etilo y el filtrado se lavó dos veces con solución acuosa de tiosulfato de sodio al 5 % de fuerza y una vez con solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó después sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (gradiente: acetonitrilo/agua (+ ácido fórmico al 0,05 %)). Esto proporcionó 98 mg del compuesto del título (14 % del valor teórico).

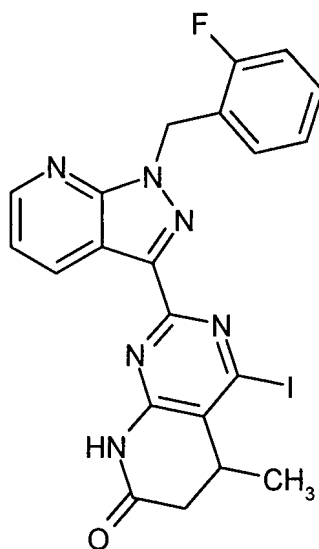
CL-EM (procedimiento 1): Tr = 1,07 min; EM (ESIpos): m/z = 543 (M+H)+

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 2,23-2,29 (m, 1H), 2,50 (1H,

parcialmente bajo el pico de DMSO), 3,93 (d, 1H), 4,04 (c, 1H), 4,16 (d, 1H), 4,21-4,27 (m, 1H), 5,88 (s, 2H), 7,13-7,26 (m, 3H), 7,34-7,40 (m, 1H), 7,49 (dd, 1H), 8,69 (dd, 1H), 8,80 (dd, 1H), 11,80 (s a, 1H).

Ejemplo 58A

- 5 2-[1-(2-Fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-4-yodo-5-dimetil-5,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(6H)-ona



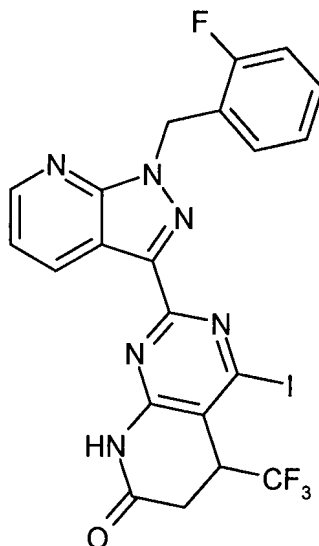
- Se hicieron reaccionar 530 mg (1,314 mmol) de Ejemplo 53A de forma análoga al procedimiento del Ejemplo 57A. Esto proporcionó 171 mg del compuesto del
10 título (25 % del valor teórico).

CL-EM (procedimiento 1): Tr = 1,13 min; EM (ESIpos): m/z = 515 (M+H)+

- RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,12 (d, 3H), 2,46 (señal
parcialmente bajo el disolvente, 1H), 3,01 (dd, 1H), 3,16-3,19 (m, 1H), 5,88 (s,
2H), 7,13-7,14 (m, 2H), 7,24 (t, 1H), 7,34-7,38 (m, 1H), 7,45 (dd, 1H), 8,67 (dd,
15 1H), 9,09 (dd, 1H), 11,33 (s, 1H).

Ejemplo 59A

2-[1-(2-Fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-4-yodo-5-(trifluorometil)-5,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(6H)-ona



- 5 Se hicieron reaccionar 556 mg (1,216 mmol) de Ejemplo 54A de forma análoga al Ejemplo 57A. Esto proporcionó 605 mg del compuesto del título (87 % del valor teórico).

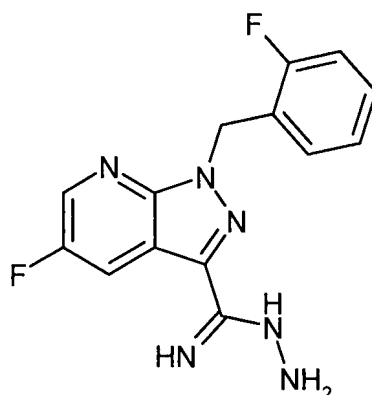
CL-EM (procedimiento 1): Tr = 1,15 min; EM (ESIpos): m/z = 569 (M+H)+

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2,74 (d, 1H), 3,38 (dd, 1H), 4,17-

- 10 4,24 (m, 1H), 5,90 (s, 2H), 7,14-7,17 (m, 2H), 7,24 (t, 1H), 7,33-7,40 (m, 1H), 7,48 (dd, 1H), 8,69 (dd, 1H), 9,01 (dd, 1H), 11,60 (s, 1H).

Ejemplo 60A

5-Fluoro-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-carboximidohidrazida



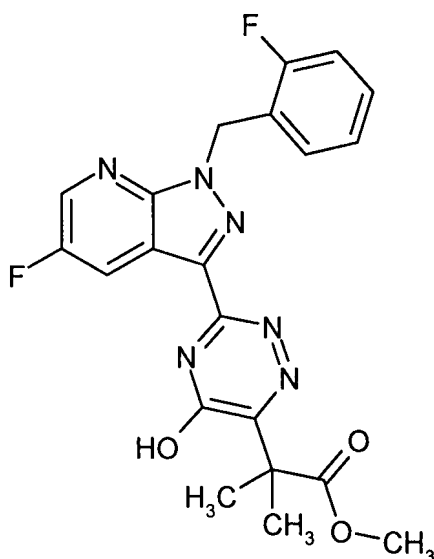
Se disolvieron 23,000 g (66,22 mmol) de Ejemplo 9A en 322 ml de etanol y se añadieron 26,804 g (264,88 mmol) de trietilamina y 6,027 g (66,22 mmol) de hidrato de hidrazina (solución en agua al 55 % de fuerza) a 0 °C. La mezcla se agitó a TA durante la noche y después se añadió a 1,715 l de una solución acuosa de cloruro de sodio al 10 % de fuerza y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa de cloruro de sodio al 10 % de fuerza, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron en un evaporador rotatorio. El residuo se purificó en gel de sílice (fase móvil: diclorometano/metanol, 95:5). Esto proporcionó 15,000 g (75 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): Tr = 0,58 min; EM (ESIpos): m/z = 303 (M+H)⁺
 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 5,38 (s, 2H), 5,54 (s, 2H), 5,72 (s, 2H), 7,10-7,15 (m, 2H), 7,20-7,25 (m, 1H), 7,32-7,38 (m, 1H), 8,21 (dd, 1H), 8,64 (dd, 1H).

Ejemplo 61A

2-{3-[5-Fluoro-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-hidroxi-1,2,4-

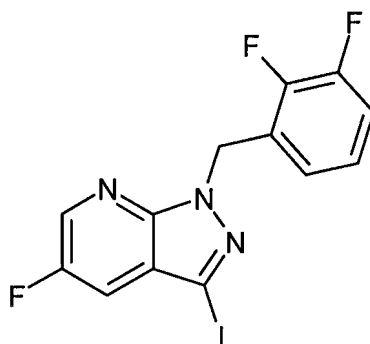
triazin-6-il}-2-metilpropanoato de metilo



- Se disolvieron 11,780 g (38,97 mmol) de Ejemplo 60A en 353 ml de etanol y se añadieron 14,667 g (77,94 mmol) de 2,2-dimetil-3-oxobutanodioato de dimetilo (descrito en J. Am. Chem. Soc. 124(14), 3680-3691; 2002). La mezcla se calentó a reflujo durante la noche. Después de enfriar, el sólido se separó por filtración con succión y se lavó con un poco de etanol y el filtrado se concentró. El residuo se purificó en gel de sílice (fase móvil: diclorometano/acetona, 95:5). Esto proporcionó 10,000 g (58 % del valor teórico) del compuesto del título.
- CL-EM (procedimiento 1): Tr = 1,07 min; EM (ESIpos): m/z = 441 (M+H)⁺
- RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,45 (s, 6H), 3,56 (s, 3H), 5,91 (s, 2H), 7,16 (dt, 1H), 7,22-7,31 (m, 2H), 7,36-7,41 (m, 1H), 8,41 (dd, 1H), 8,83 (dd, 1H), 14,58 (s, 1H).

Ejemplo 62A

- 1-(2,3-Difluorobencil)-5-fluoro-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-b]piridina



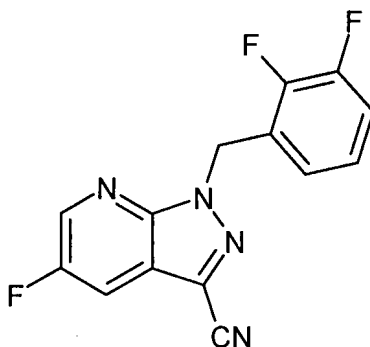
Se disolvieron 10,000 g (38,02 mmol) de Ejemplo 6A en 270 ml de dimetilformamida y se añadieron 8,658 g (41,82 mmol) de 1-(bromometil)-2,3-difluorobenceno y 13,627 g (41,82 mmol) de carbonato de cesio. La mezcla se
 5 agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se añadieron acetato de etilo y agua. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron en un evaporador rotatorio. Esto proporcionó 8,460 g (56 % del valor teórico) del compuesto objetivo. El residuo se usó sin
 10 purificación adicional en la siguiente etapa.

CL-EM (procedimiento 1): Tr = 1,24 min; EM (ESIpos): m/z = 390 (M+H)+

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 5,78 (s, 2H), 7,03-7,08 (m, 1H), 7,15-7,20 (m, 1H), 7,36-7,44 (m, 1H), 7,95 (dd, 1H), 8,72 (t, 1H).

Ejemplo 63A

15 1-(2,3-Difluorobencil)-5-fluoro-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-carbonitrilo



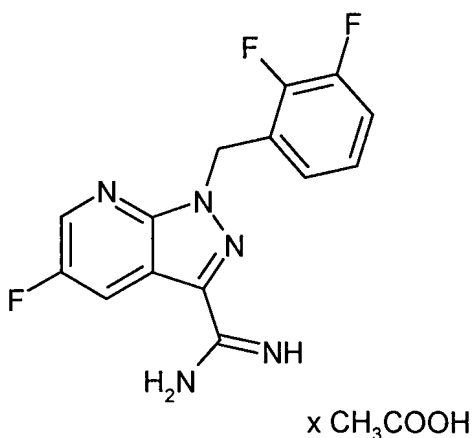
Se disolvieron 8,470 g (21,25 mmol) de Ejemplo 62A en 59 ml de sulfóxido de dimetilo y se añadió 2,093 g (23,37 mmol) de cianuro de cobre (I). La mezcla se agitó a 150 °C durante 1,5 h y después se diluyó con metanol y se filtró a través de celite. La torta del filtro se lavó con metanol y el filtrado se concentró en un evaporador rotatorio. El residuo se recogió en acetato de etilo y se lavó dos veces con una mezcla de solución acuosa saturada de cloruro de amonio y una solución acuosa de amoníaco al 25 % de fuerza (v/v = 3:1) y también con solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró en un evaporador rotatorio. Esto proporcionó 5,750 g (89 % del valor teórico, aproximadamente el 94 % de pureza) del compuesto objetivo. El residuo se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

CL-EM (procedimiento 1): Tr = 1,32 min; EM (ESIpos): m/z = 289 (M+H)⁺
 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 5,93 (s, 2H), 7,13-7,24 (m, 2H), 7,40-7,47 (m, 1H), 8,53 (dd, 1H), 8,88 (dd, 1H).

Ejemplo 64A

Acetato de 1-(2,3-difluorobencil)-5-fluoro-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-

carboximidamida



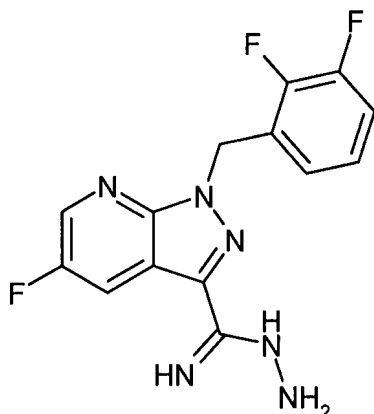
Poco a poco, se agitaron 0,433 g (18,81 mmol) de sodio en 133 ml de metanol. Después de que hubo cesado la evolución de gas, se añadió gradualmente
 5 5,750 g (18,81 mmol) de Ejemplo 63A y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió 1,208 g (22,57 mmol) de cloruro de amonio y 4,394 g (73,17 mmol) de ácido acético y la mezcla se hirvió a reflujo durante la noche. Después de enfriar, la mezcla se concentró en un evaporador rotatorio y se añadió acetato de etilo y solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N al
 10 residuo, dando como resultado la formación de un sólido. El precipitado se separó por filtración con succión, se lavó con acetato de etilo y se secó a alto vacío. Esto proporcionó 5,860 g (83 % del valor teórico) del compuesto objetivo.

CL-EM (procedimiento 1): Tr = 0,60 min; EM (ESIpos): m/z = 306 (M-C₂H₃O₂)⁺
 15 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,83 (s, 3H), 5,85 (s, 2H), 7,04 (t, 1H), 7,13 – 7,19 (m, 1H), 7,36-7,43 (m, 1H), 8,44 (dd, 1H), 8,45 (s a, 2H), 8,74 (s,

1H).

Ejemplo 65A

1-(2,3-Difluorobencil)-5-fluoro-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-carboximidohidrazida

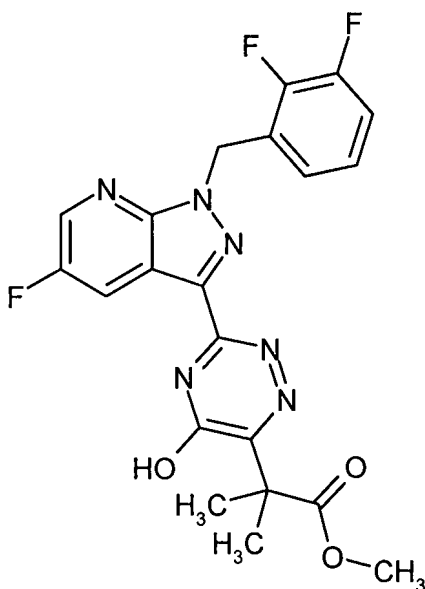


- 5 Se disolvieron 5,680 g (15,55 mmol) del compuesto de Ejemplo 64A en 76 ml de etanol y se añadió 6,293 g (62,19 mmol) de trietilamina y 0,973 g (15,55 mmol) de hidrato de hidrazina (solución en agua al 80 % de fuerza) a 0 °C. La mezcla se agitó a TA durante la noche y después se concentró en un evaporador rotatorio. Esto proporcionó 5,850 g (99 % del valor teórico, 84 % de
- 10 pureza) del compuesto del título. El producto se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

CL-EM (procedimiento 1): Tr = 0,68 min; EM (ESIpos): m/z = 321 (M+H)+

Ejemplo 66A

- 2-{4-[1-(2,3-difluorobencil)-5-fluoro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-2-hidroxifenil}-
- 15 2-metilpropanoato de metilo



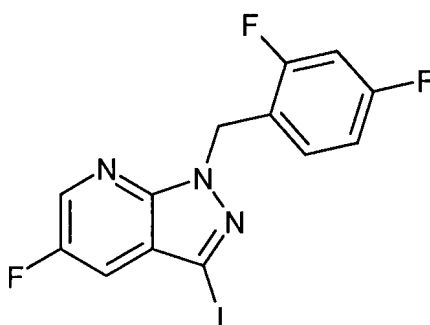
Se disolvieron 5,850 g (15,40 mmol) de Ejemplo 65A en 140 ml de etanol y se añadieron 5,795 g (30,80 mmol) de 2,2-dimetil-3-oxobutanodioato de dimetilo (descrito en J. Am. Chem. Soc. 124(14), 3680-3691; 2002) y la mezcla se agitó durante la noche. El sólido formado se separó por filtración con succión y se lavó con un poco de etanol y el filtrado se concentró. El residuo se agitó con dietiléter, se filtró con succión, se lavó con un poco de dietiléter y se secó a alto vacío. Esto proporcionó 2,060 g (29 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): Tr = 1,03 min; EM (ESIpos): m/z = 459 (M+H)+
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,45 (s, 6H), 3,56 (s, 3H), 5,94 (s, 2H), 7,10-7,21 (m, 2H), 7,42 (c, 1H), 8,42 (dd, 1H), 8,83 (s, 1H), 14,53 (s a, 1H).

Ejemplo 67A

1-(2,4-Difluorobencil)-5-fluoro-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-b]piridina

- 150 -



Se disolvieron 10,000 g (38,02 mmol) de Ejemplo 6A en 270 ml de dimetilformamida y se añadieron 8,658 g (41,82 mmol) de 1-(bromometil)-2,4-difluorobenceno y 13,627 g (41,82 mmol) de carbonato de cesio. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se añadieron acetato de etilo y agua. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron en un evaporador rotatorio. Esto proporcionó 8,340 g (53 % del valor teórico, aproximadamente el 93 % de pureza) del compuesto objetivo. El residuo se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

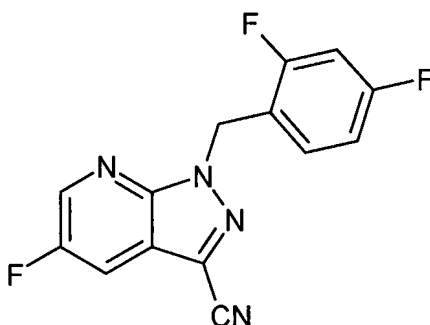
CL-EM (procedimiento 3): Tr = 1,45 min; EM (ESIpos): m/z = 390 (M+H)+

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 5,71 (s, 2H), 7,07 (dt, 1H), 7,27 (dt, 1H), 7,33-7,39 (m, 1H), 7,94 (dd, 1H), 8,72 (t, 1H).

Ejemplo 68A

15 1-(2,4-Difluorobencil)-5-fluoro-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-carbonitrilo

- 151 -



Se disolvieron 8,340 g (20,07 mmol) de Ejemplo 67A en 56 ml de sulfóxido de dimetilo y se añadieron 1,977 g (22,07 mmol) de cianuro de cobre (I). La mezcla se agitó a 150 °C durante 1,5 h y después se diluyó con metanol y se
 5 filtró a través de celite. La torta del filtro se lavó con metanol y el filtrado se concentró en un evaporador rotatorio. El residuo se recogió en acetato de etilo y se lavó dos veces con una mezcla de solución acuosa saturada de cloruro de amonio y una solución acuosa de amoníaco al 25 % de fuerza (v/v = 3:1) y con solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se separó, se
 10 secó sobre sulfato de sodio y se concentró en un evaporador rotatorio. Esto proporcionó 5,270 g (83 % del valor teórico, aproximadamente el 91% de pureza) del compuesto objetivo. El residuo se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

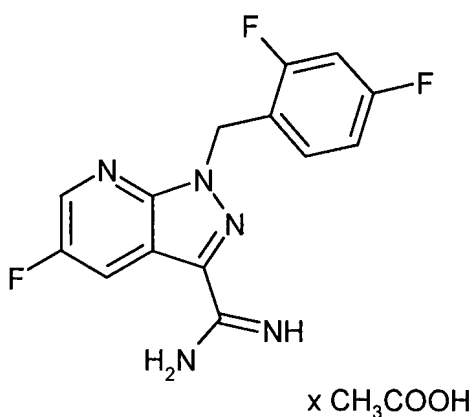
CL-EM (procedimiento 1): Tr = 1,09 min; EM (ESIpos): m/z = 289 (M+H)+

15 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 5,85 (s, 2H), 7,10 (dt, 1H), 7,30 (dt, 1H), 7,45-7,51 (m, 1H), 8,52 (dd, 1H), 8,88 (t, 1H).

Ejemplo 69A

Acetato de 1-(2,4-difluorobencil)-5-fluoro-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-

carboximidamida

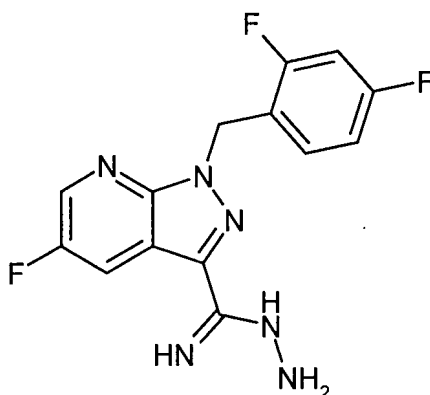


Poco a poco, se agitaron 0,383 g (16,68 mmol) de sodio en 118 ml de metanol. Después de que hubo cesado la formación de gas, se añadieron en porciones 5 5,270 g (16,68 mmol) de Ejemplo 68A y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadieron 1,070 g (20,01 mmol) de cloruro de amonio y 3,895 g (64,86 mmol) de ácido acético y la mezcla se hirvió a reflujo durante la noche. Después de enfriar, la mezcla se concentró en un evaporador rotatorio y se añadió acetato de etilo y solución acuosa de hidróxido de sodio 10 N al residuo, dando como resultado la formación de un sólido. El precipitado se separó por filtración con succión, se lavó con acetato de etilo y se secó a alto vacío. Esto proporcionó 5,640 g (93 % del valor teórico) del compuesto objetivo.

CL-EM (procedimiento 1): Tr = 0,59 min; EM (ESIpos): m/z = 306 (M-C₂H₃O₂)⁺
15 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,83 (s, 3H), 5,87 (s, 2H), 7,06 (t, 1H), 7,26 – 7,37 (m, 2H), 8,43 (dd, 1H), 8,73 (s, 1H).

Ejemplo 70A

1-(2,2-Difluorobencil)-5-fluoro-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-carboximidohidrazida

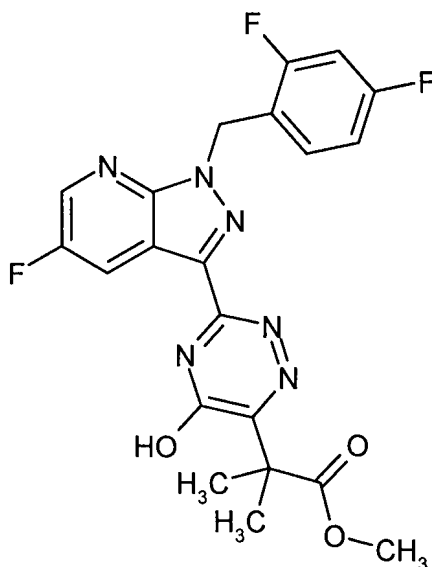


Se disolvieron 5,640 g (15,44 mmol) del compuesto de Ejemplo 69A en 76 ml de etanol y se añadieron 6,249 g (61,76 mmol) de trietilamina y 0,966 g (15,44 mmol) de hidrato de hidrazina (solución en agua al 80 % de fuerza) a 0 °C. La mezcla se agitó a TA durante la noche y después se concentró en un evaporador rotatorio. Esto proporcionó 5,30 g (100 % del valor teórico, 93 % de pureza) del compuesto del título. El producto se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

10 CL-EM (procedimiento 1): Tr = 0,67 min; EM (ESIpos): m/z = 321 (M+H)+

Ejemplo 71A

2-{4-[1-(2,4-Difluorobencil)-5-fluoro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-2-hidroxifenil}-2-metilpropanoato de metilo



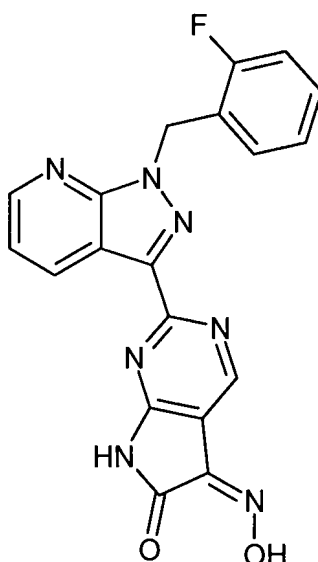
Se disolvieron 5,300 g (15,42 mmol) de Ejemplo 69A en 140 ml de etanol y se añadieron 5,805 g (30,85 mmol) de 2,2-dimetil-3-oxobutanodioato de dimetilo (descrito en J. Am. Chem. Soc. 124(14), 3680-3691; 2002) y la mezcla se agitó durante la noche. El sólido formado se separó por filtración con succión y se lavó con un poco de etanol y el filtrado se concentró. El residuo se agitó con dietiléter, se filtró con succión, se lavó con un poco de dietiléter y se secó a alto vacío. Esto proporcionó 2,290 g (32 % del valor teórico) del compuesto del título.

- 10 CL-EM (procedimiento 1): Tr = 1,03 min; EM (ESIpos): m/z = 459 (M+H)+
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,44 (s, 6H), 3,55 (s, 3H), 5,86 (s, 2H), 7,07 (dt, 1H), 7,30 (dt, 1H), 7,42 (c, 1H), 8,43 (dd, 1H), 8,81 (s, 1H), 14,45 (s a, 1H).

Ejemplo 72A

- 15 5-2-[1-(2-Fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-

5,6(7H)-diona 5-oxima



Se suspendieron 700 mg (1,943 mmol) de Ejemplo 4 en ácido acético (14 ml) y se añadieron 281 mg (4,079 mmol) de nitrito de sodio y unas pocas gotas de agua. Después de 30 min a TA, se añadió agua y el precipitado se separó por filtración, se lavó con agua y después se secó a alto vacío. Esto proporcionó 756 mg del compuesto del título (99 % del valor teórico).

CL-EM (procedimiento 1): Tr = 0,90 min; EM (ESIpos): m/z = 390 (M+H)+

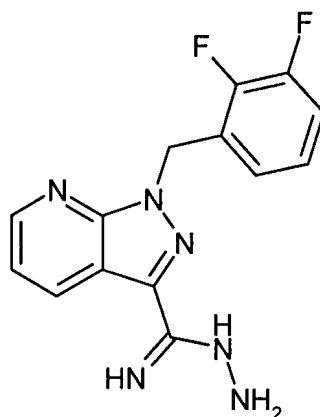
Ejemplo 73A

- 10 5-Amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona



Ejemplo 74A

10

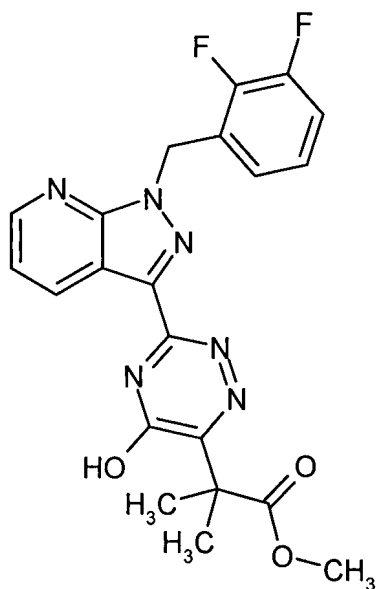


Se hicieron reaccionar 10,00 g (28,791 mmol) de Ejemplo 36A de forma análoga al Ejemplo 70A. Esto proporcionó 11,74 g del compuesto del título con una pureza de aproximadamente el 60 % (81 % del valor teórico). El producto se usó sin purificación adicional en la etapa siguiente.

- 5 CL-EM (procedimiento 1): Tr = 0,57 min; EM (ESIpos): m/z = 303 (M+H)+

Ejemplo 75A

2-{3-[1-(2,3-Difluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-hidroxi-1,2,4-triazin-6-il}-2-metilpropanoato de metilo



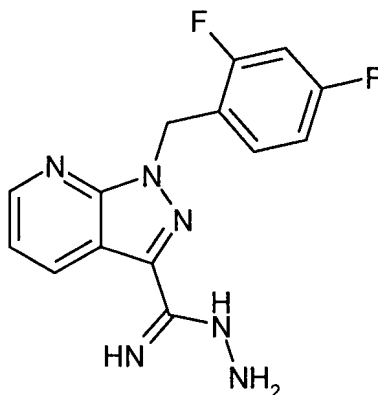
- 10 Se disolvieron 10,67 g (21,355 mmol) de Ejemplo 74A en 300 ml de etanol y se añadieron 8,037 g (42,710 mmol) de 2,2-dimetil-3-oxobutanodioato de dimetilo (descrito en J. Am. Chem. Soc. 124(14), 3680-3691; 2002) y la mezcla se agitó a 50 °C durante la noche. Después de enfriar, se separó por filtración un precipitado y se lavó con etanol. El residuo se concentró y después se recogió
- 15 en metanol (50 ml) y acetonitrilo (50 ml) y se purificó mediante HPLC

preparativa (gradiente acetonitrilo:agua). Esto proporcionó 0,75 g (8 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): Tr = 0,98 min; EM (ESIpos): m/z = 441 (M+H)+

Ejemplo 76A

- 5 1-(2,4-Difluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-carboximidohidrazida



Se hicieron reaccionar 10,00 g (28,791 mmol) de Ejemplo 31A de forma análoga al Ejemplo 70A. Esto proporcionó 9,31 g del compuesto del título con una pureza de aproximadamente el 82 % (87 % del valor teórico). El producto

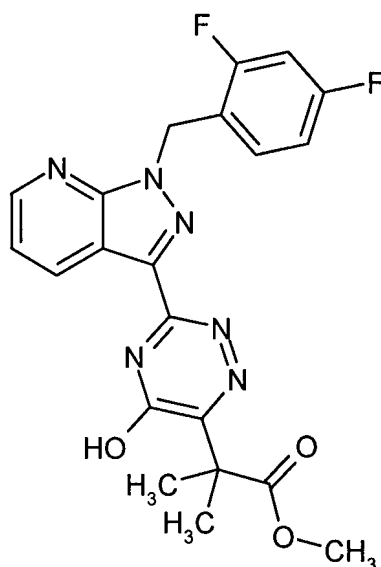
- 10 se usó sin purificación adicional en la etapa siguiente.

CL-EM (procedimiento 1): Tr = 0,56 min; EM (ESIpos): m/z = 303 (M+H)+

Ejemplo 77A

2-{3-[1-(2,4-Difluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-hidroxi-1,2,4-triazin-6-il}-2-metilpropanoato de metilo

- 159 -

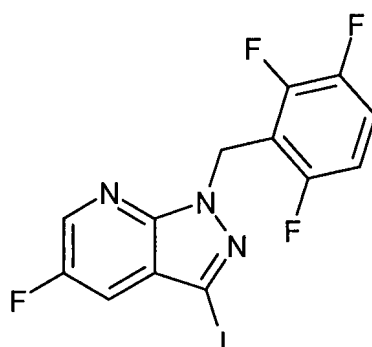


Se disolvieron 6,80 g (18,446 mmol) de Ejemplo 76A en 272 ml de etanol y se añadieron 6,942 g (36,892 mmol) de 2,2-dimetil-3-oxobutanodioato de dimetilo (descrito en J. Am. Chem. Soc. 124(14), 3680-3691; 2002) y la mezcla se agitó a 50 °C durante la noche. Después de enfriar, se separó por filtración un precipitado y se lavó con etanol. El residuo se recogió en una cantidad grande de etanol, dando como resultanto la formación de otro sólido. Este se separó por filtración y se lavó con etanol y dietiléter. El sólido se secó y correspondía al compuesto del título (2,21 g) (26 % del valor teórico). El filtrado se concentró y después se purificó mediante HPLC preparativa (acetonitrilo:agua:agua + TFA al 1 % – 40:55:5). Esto proporcionó 0,64 g adicionales (7 % del valor teórico) del compuesto del título. En total se obtuvieron 2,85 g (33s % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): Tr = 1,03 min; EM (ESIpos): m/z = 441 (M+H)+

15 **Ejemplo 78A**

5-Fluoro-3-yodo-1-(2,3,6-trifluorobencilo)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina



Se cargaron inicialmente 10,0 g (aproximadamente 38,021 mmol) del compuesto del Ejemplo 6A en DMF (170 ml) y después se añadieron 9,41 g (41,823 mmol) de bromuro de 2,3,6-trifluorobencilo y 13,62 g (41,82 mmol) de carbonato de cesio. La mezcla se agitó a TA durante toda una noche. La mezcla de reacción se añadió después a agua (200 ml) y se agitó durante 15 min. Se separó mediante filtración con succión un precipitado, se lavó con agua y posteriormente se secó a alto vacío. Esto proporcionó 12,1 g del compuesto del título (78 % del valor teórico).

CL-EM (procedimiento 1): Tr = 1,24 min

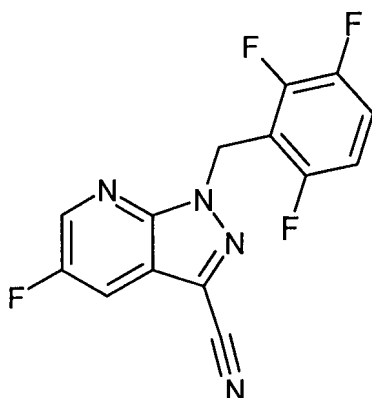
EM (ESIpos): m/z = 408 (M+H)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 5,78 (s, 2H), 7,16 – 7,22 (m, 1H), 7,51 – 7,59 (m, 1H), 7,92 (dd, 1H), 8,73 (t, 1H).

15 **Ejemplo 79A**

5-Fluoro-1-(2,3,6-fluorobencilo)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-carbonitrilo

- 161 -



Se hicieron reaccionar 12,1 g (29,72 mmol) de Ejemplo 78A de forma análoga al Ejemplo 8A. Esto proporcionó 9,35 g del compuesto del título con una pureza del 79 % (81 % del valor teórico).

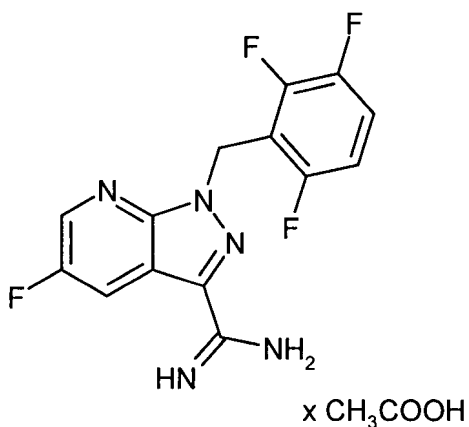
5 CL-EM (procedimiento 1): Tr = 1,08 min

EM (ESIpos): m/z = 307 (M+H)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 5,91 (s, 2H), 7,21 – 7,23 (m, 1H), 7,57 – 7,61 (m, 1H), 8,51 (dd, 1H), 8,89 (t, 1H).

Ejemplo 80A

10 Acetato de 5-fluoro-1-(2,3,6-trifluorobencilo)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-carboximidamida



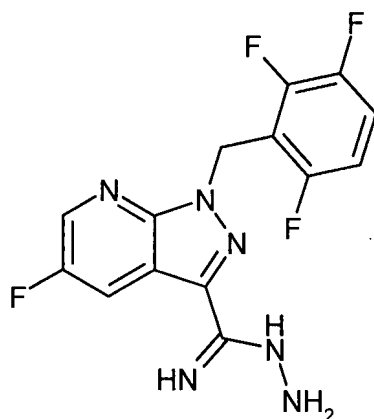
Se hicieron reaccionar 9,1 g del compuesto bruto del Ejemplo 79A de forma análoga al Ejemplo 9A. Esto proporcionó 7,77 g del compuesto del título (86 % del valor teórico).

CL-EM (procedimiento 1): Tr = 0,61 min

5 EM (ESIpos): m/z = 324 (M+H)+

Ejemplo 81A

5-Fluoro-1-(2,3,6-fluorobencilo)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-carboximidohidrazida



10

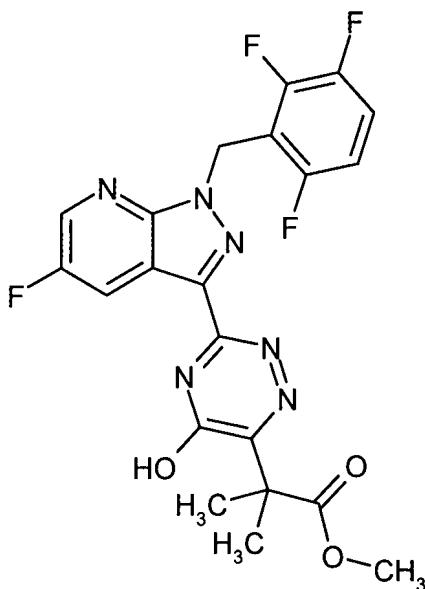
Se hicieron reaccionar 7,77 g (20,271 mmol) de Ejemplo 80A de forma análoga a la síntesis del Ejemplo 70A. Esto proporcionó 6,85 g del compuesto del título (99 % del valor teórico). El producto se usó sin purificación adicional en la etapa siguiente.

15 CL-EM (procedimiento 1): Tr = 0,59 min; EM (ESIpos): m/z = 339 (M+H)+

Ejemplo 82A

2-{3-[5-Fluoro-1-(2,3,6-trifluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-hidroxi-

1,2,4-triazin-6-il}-2-metilpropanoato de metilo

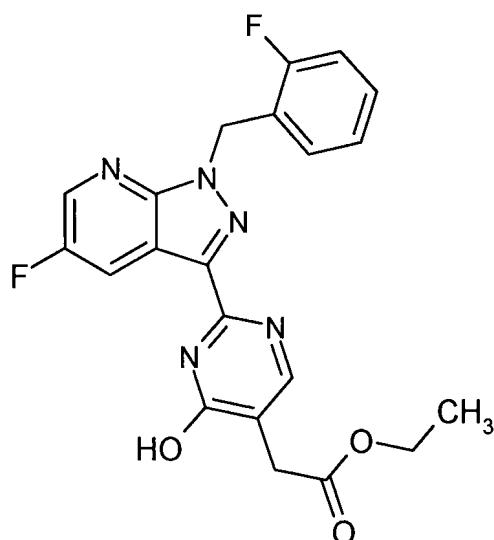


Se disolvieron 6,85 g (20,271 mmol) de Ejemplo 81A en 300 ml de etanol y se añadieron 7,629 g (40,542 mmol) de 2,2-dimetil-3-oxobutanodioato de dimetilo (descrito en J. Am. Chem. Soc. 124(14), 3680-3691; 2002) y la mezcla se agitó a 50 °C durante la noche. Después de enfriar, se separó por filtración un precipitado y se lavó con etanol. El filtrado se concentró y después se purificó mediante HPLC preparativa (metanol:agua – 75:25). Esto proporcionó 3,30 g (33 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 3): Tr = 1,24 min; EM (ESIpos): m/z = 477 (M+H)+

Ejemplo 83A

{2-[5-Fluoro-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-4-hidroxipirimidin-5-il}acetato de etilo



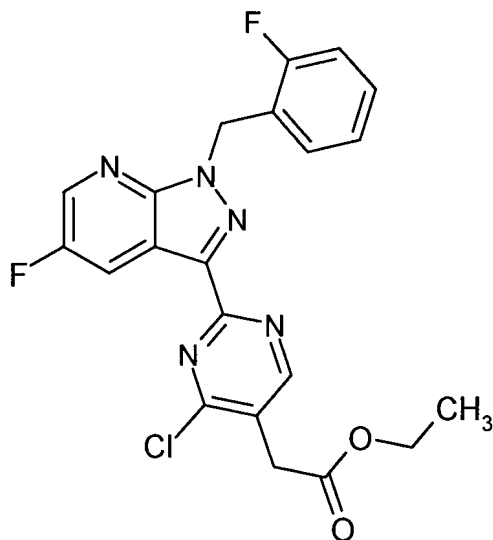
Se cargaron inicialmente 2,00 g (5,73 mmol) de Ejemplo 9A y 1,42 g (6,58 mmol) de 2-formilbutanedioato de dietilo (síntesis descrita en el documento WO 2005/73234, página 43) en 50 ml de etanol. Se añadieron gota a gota 4,27 ml de solución de etóxido de sodio (al 21 % de fuerza en etanol, 11,5 mmol). La mezcla se calentó después a reflujo durante 9 h. Después de enfriar, se añadieron 25 ml de agua y después ácido clorhídrico 1 N a la mezcla de reacción. El precipitado que se ha formado se separó por filtración con succión y se lavó sucesivamente con metanol (20 ml) y con dietiléter (20 ml). El secado a alto vacío proporcionó 1,53 g del compuesto del título (63 % del valor teórico).

CL-EM (procedimiento 1): Tr = 1,04 min; EM (ESIpos): m/z = 426 (M+H)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,19 (t, 3H), 3,48 (s, 2H), 4,09 (q, 2H), 5,86 (s, 2H), 7,16 (t, 1H), 7,24 (t, 1H), 7,31-7,34 (m, 2H), 8,11 (s a, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,78 (s, 1H), 12,88 (s a, 1H).

15 **Ejemplo 84A**

{4-Cloro-2-[5-fluoro-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pirimidin-5-il}acetato de etilo

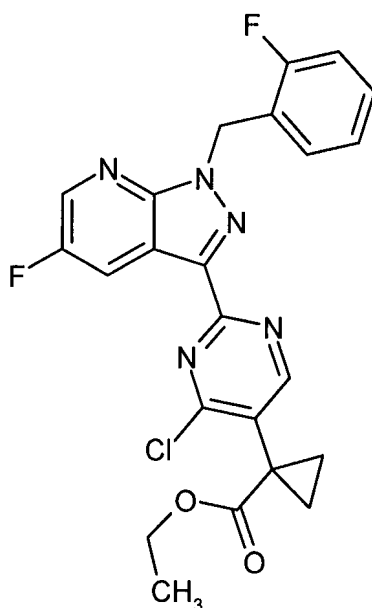


- Se cargaron inicialmente 1,53 g (3,60 mmol) de Ejemplo 83A en 3,35 ml (36,0
- 5 mmol) de cloruro de fosforilo. Después se añadieron 0,684 ml (5,40 mmol) de N,N-dimetilanilina. La mezcla se hizo reaccionar posteriormente en un baño de aceite a 150 °C durante 1 h. Los componentes volátiles se separaron en un evaporador rotatorio y el residuo se agitó después cuidadosamente en 50 ml de solución acuosa de carbonato de sodio 2 M. La mezcla se agitó durante 15 min
- 10 y el sólido se separó por filtración. El sólido se recogió en acetato de etilo y se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y la fase orgánica se secó con sulfato de magnesio. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y el residuo se secó a alto vacío durante la noche. Esto proporcionó 1,44 g del compuesto del título (90 % del valor teórico).
- 15 CL-EM (procedimiento 1): Tr = 1,28 min; EM (ESIpos): m/z = 444 (M+H)+

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,21 (t, 3H), 3,99 (s, 2H), 4,15 (c, 2H), 5,90 (s, 2H), 7,17 (dt, 1H), 7,21-7,31 (m, 2H), 7,38 (m, 1H), 8,55 (dd, 1H), 8,79 (dd, 1H), 8,96 (s, 1H).

Ejemplo 85A

- 5 1-{4-Cloro-2-[5-fluoro-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pirimidin-5-il}ciclopropanocarboxilato de etilo



- Se cargaron inicialmente 1,44 g (3,24 mmol) de Ejemplo 84A en 40 ml de THF/DMF (v/v = 1/1). Después se añadieron poco a poco 410 mg (16,2 mmol, 95 % de pureza) de hidruro de sodio. La solución resultante se agitó a aproximadamente 30 min (hasta que hubo cesado la evolución de gas). Después se añadieron 0,587 ml (6,81 mmol) de 1,2-dibromoetano y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se hidrolizó con ml de agua y se extrajo con ml de acetato de etilo La fase

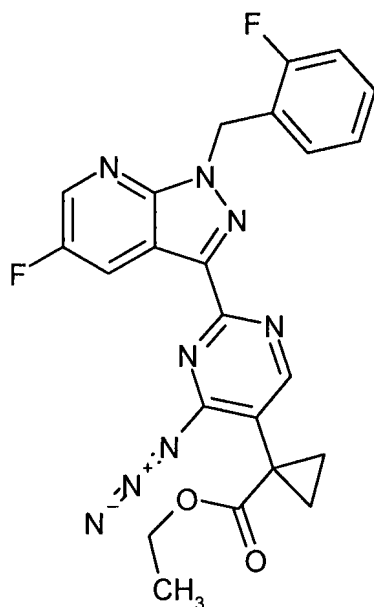
orgánica se lavó después con ml de agua Las fases acuosas combinadas se extrajeron con acetato de etilo (2 x 30 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavan después con solución acuosa saturada de cloruro de sodio. Después de secar sobre sulfato de magnesio, el disolvente se separó en un evaporador rotatorio. Esto proporcionó 1,51 g del compuesto del título con una pureza de aproximadamente el 80 % (rendimiento: 79 % del valor teórico). El producto bruto se usó sin procesamiento adicional en la etapa siguiente.

CL-EM (procedimiento 1): Tr = 1,36 min; EM (ESIpos): m/z = 470 (M+H)+

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,10 (t, 3H), 1,46 (m, 2H), 1,65 (m, 2H), 4,08 (c, 2H), 5,90 (s, 2H), 7,17 (t, 1H), 7,21-7,29 (m, 2H), 7,37 (m, 1H), 8,53 (dd, 1H), 8,79 (m, 1H), 8,94 (s, 1H).

Ejemplo 86A

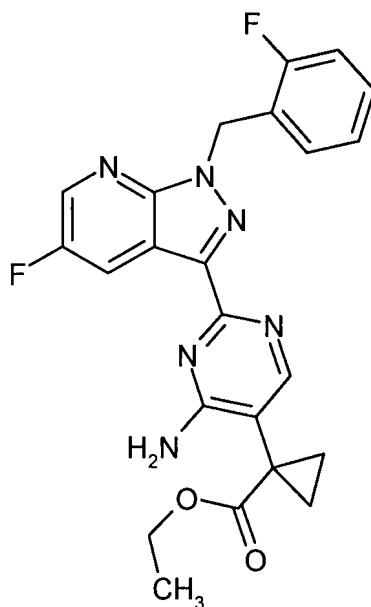
1-{4-Azido-2-[5-fluoro-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pirimidin-5-il}ciclopropanocarboxilato de etilo



- Se cargaron inicialmente 1,51 g (2,57 mmol) de Ejemplo 85A en 30 ml de DMF. Se añadieron 217 mg (3,34 mmol) de azida de sodio. Después, la mezcla se agitó a 60 °C durante la noche. Después de enfriar, se añadieron 150 ml de
- 5 agua y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (3 x 70 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron después con solución acuosa saturada de cloruro de sodio. Después de secar con sulfato de magnesio, el disolvente se separó en un evaporador rotatorio. Esto proporcionó 1,15 g del compuesto del título con una pureza de aproximadamente el 68 % (93 % del valor teórico).
- 10 El producto bruto se usó sin procesamiento adicional en la etapa siguiente.
- CL-EM (procedimiento 1): Tr = 1,33 min; EM (ESIpos): m/z = 477 (M+H)+

Ejemplo 87A

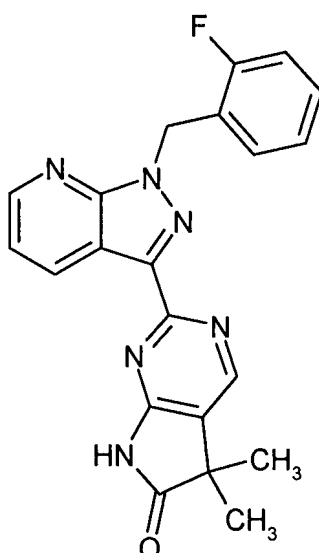
1-{4-Amino-2-[5-fluoro-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pirimidin-5-il}ciclopropanocarboxilato de etilo



- Se cargaron inicialmente 1,15 g (2,41 mmol) de Ejemplo 86A en 30 ml de DMF. Después se añadieron 500 mg (10 %) de paladio sobre carbono activado. La mezcla se hidrogeno posteriormente a una presión de hidrógeno de 1 atmósfera durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite. La torta de filtro se lavó con DMF y los componentes volátiles se separaron en un evaporador rotatorio. El material bruto obtenido de este modo se secó a alto vacío durante la noche. Esto proporcionó 1,28 g de material bruto que contenía el compuesto del título con una pureza de aproximadamente el 90% (CL-EM).
- El material obtenido de este modo se usó sin purificación adicional.
- CL-EM (procedimiento 3): Tr = 1,11 min; EM (ESIpos): m/z = 451 (M+H)+

Ejemplos de Trabajo**Ejemplo 1**

2-[1-(2-Fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5,5-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona



5

Se añadieron 425 mg de paladio sobre carbono (al 10 %) a 1,00 g (1,944 mmol) de Ejemplo 55A en DMF (50 ml), y la mezcla se hidrogenó a presión de hidrógeno atmosférica durante 4 h. Después, la mezcla se filtró a través de celite y se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (gradiente: acetonitrilo/agua (+ ácido fórmico al 0,05 %)). Esto proporcionó 500 mg del compuesto del título (66 % del valor teórico).

10

CL-EM (procedimiento 1): Tr = 1,00 min; EM (ESIpos): m/z = 389 (M+H)+

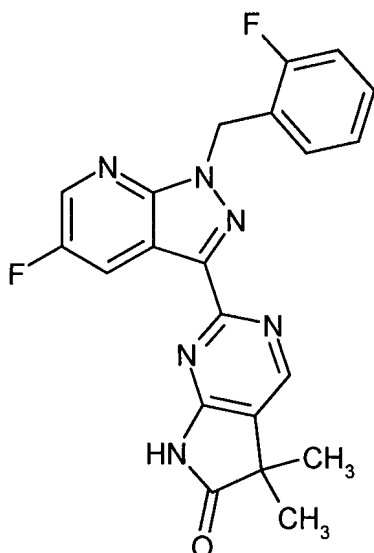
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,38 (s, 6H), 5,86 (s, 2H), 7,13-7,17 (m, 1H), 7,21-7,26 (m, 2H), 7,34-7,39 (m, 1H), 7,44 (dd, 1H), 8,64 (s, 1H),

15

8,67 (dd, 1H), 8,87 (dd, 1H), 11,61 (s a, 1H).

Ejemplo 2

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



- 5 Se hicieron reaccionar 1,74 g (aproximadamente 1,944 mmol) de Ejemplo 56A de forma análoga al Ejemplo 1. Esto proporcionó 644 mg del compuesto del título (78 % del valor teórico).

CL-EM (procedimiento 1): Tr = 1,10 min; EM (ESIpos): m/z = 407 (M+H)+

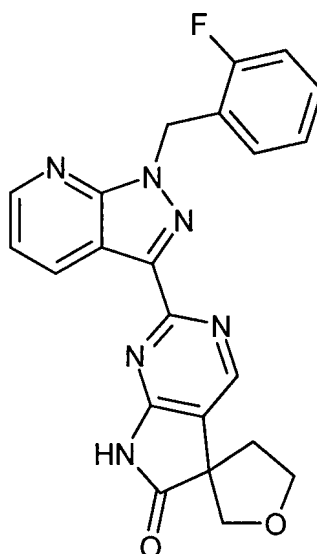
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,38 (s, 6H), 5,85 (s, 2H), 7,14-

- 10 7,18 (m, 1H), 7,21-7,28 (m, 2H), 7,35-7,40 (m, 1H), 8,59 (dd, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,75 (dd, 1H), 11,58 (s a, 1H).

Ejemplo 3

2'-[1-(2-Fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-4,5-dihidroespiro[furano-3,5'-pirrolo[2,3-d]pirimidin]-6'(7'H)-ona

- 172 -



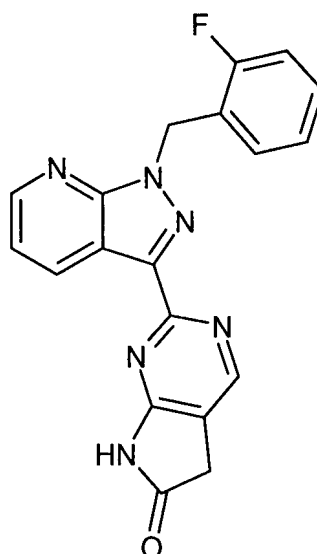
Se hicieron reaccionar 96 mg (aproximadamente 0,177 mmol) de Ejemplo 57A de forma análoga al Ejemplo 1. Esto proporcionó 51 mg del compuesto del título (68 % del valor teórico).

- 5 CL-EM (procedimiento 1): Tr = 0,92 min; EM (ESIpos): m/z = 417 (M+H)+
 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 2,23-2,29 (m, 1H), 2,34-2,41 (m, 1H), 3,89 (d, 1H), 3,97 (d, 1H), 4,07-4,11 (m, 1H), 4,12-4,18 (m, 1H), 5,86 (s, 2H), 7,13-7,17 (t, 1H), 7,21-7,26 (m, 2H), 7,34-7,39 (m, 1H), 7,44 (dd, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,67 (dd, 1H), 8,87 (dd, 1H), 11,72 (s a, 1H).

10 **Ejemplo 4**

2-[1-(2-Fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5,7-dihidro-6H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-6-ona

- 173 -



Se cargaron inicialmente 9,46 g (23,276 mmol) de Ejemplo 19A en THF (400 ml) y se añadieron 2,612 g (23,726 mmol) de terc-butoxido de potasio. La mezcla se agitó a TA durante 1 h , después se añadió agua, el pH se ajustó a
5 pH=5 usando ácido acético y la mezcla se agitó después a TA durante 10 min. Después, la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó después sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se suspendió en metanol y se filtró con
10 succión. La torta del filtro se lavó repetidamente con metanol y después se seco a alto vacío. Esto proporcionó 6,61 g del compuesto del título en forma de un sólido (78 % del valor teórico).

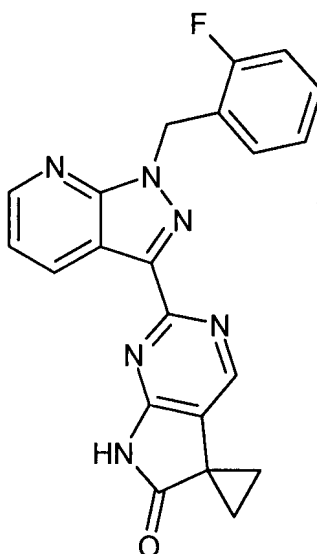
CL-EM (procedimiento 1): Tr = 0,82 min; EM (ESIpos): m/z = 361 (M+H)+

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 3,68 (s, 6H), 5,85 (s, 2H), 7,14-
15 7,18 (m, 1H), 7,21-7,27 (m, 2H), 7,34-7,38 (m, 1H), 7,42 (dd, 1H), 8,49 (s, 1H),

8,67 (dd, 1H), 8,88 (dd, 1H), 11,58 (s, 1H).

Ejemplo 5

2'-[1-(2-Fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-espiro[ciclopropano-1,5'-
pirrolo[2,3-d]pirimidin]-6'(7'H)-ona



5

Se hicieron reaccionar 394 mg (0,913 mmol) de Ejemplo 22A de forma análoga al Ejemplo 4. Esto proporcionó 186 mg del compuesto del título (53 % del valor teórico).

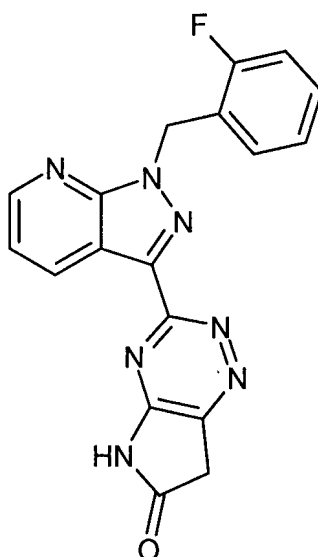
CL-EM (procedimiento 1): Tr = 0,95 min; EM (ESIpos): m/z = 387 (M+H)+

10 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,64 (ddd, 2H), 1,86 (ddd, 2H), 5,85 (s, 2H), 7,16 (t, 1H), 7,22-7,27 (m, 2H), 7,34-7,38 (m, 1H), 7,42 (dd, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,67 (dd, 1H), 8,87 (dd, 1H), 11,78 (s a, 1H).

Ejemplo 6

3-[1-(2-Fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-
15 e][1,2,4]triazin-6-ona

- 175 -



Etapa (a): {3-[1-(2-Fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-hidroxi-1,2,4-triazin-6-il}-2-acetato de metilo

Se disolvieron 5,950 g (14,441 mmol) del compuesto del Ejemplo 23A en 70 ml de etanol y se añadieron 3,351 g (20,929 mmol) de 2-oxobutanedioato de dimetilo (descrito en Synth. Commun. 9(7), 603-7; 1979). La mezcla se calentó a reflujo durante la noche. Después de enfriar, el sólido se separó por filtración con succión, se lavó con un poco de etanol y se secó a alto vacío (pureza según CL/EM = 43 %).

Etapa(b): {5-Amino-3-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-1,2,4-triazin-6-il}-2-acetato de metilo

Se añadieron 14 ml de cloruro de fosfotilo a 1,100 g (1,199 mmol) del intermedio de la etapa a) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 1,75 h. Después de enfriar, la mezcla de reacción se agitó en 100 ml de solución de amoniacó concentrada. La mezcla se agitó a TA durante 20 min. El precipitado

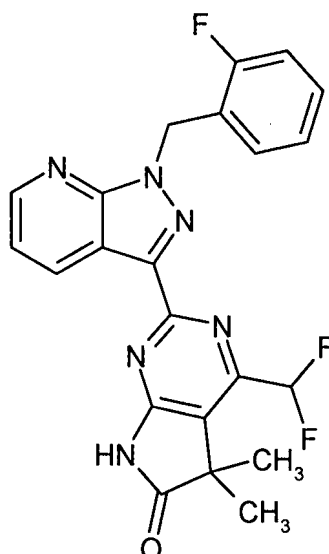
formado se separó por filtración, se lavó con un poco de agua y se secó a alto vacío.

Etapas (c): 3-[1-(2-Fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5,7-dihidro-6H-pirrollo[2,3-e][1,2,4]triazin-6-ona

- 5 El intermedio de la etapa b) se disolvió en 350 ml de metanol y se añadieron 20 gotas de una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (pH = 6). La mezcla se agitó a TA durante la noche y se concentró en un evaporador rotatorio. El residuo se purificó en gel de sílice (fase móvil: diclorometano/metanol, 96:4). Esto proporcionó 67 mg (15 % del valor teórico) del compuesto del título.
- 10 CL-EM (procedimiento 1): Tr = 0,83 min; EM (ESIpos): m/z = 362 (M+H)+
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 5,03 (s, 1H), 5,82 (s, 2H), 7,14-7,18 (m, 1H), 7,21-7,25 (m, 2H), 7,34-7,42 (m, 2H), 8,65-8,67 (m, 2H), 11,53 (s a, 1H), 13,55 (s a, 1H).

Ejemplo 7

- 15 4-(Difluorometil)-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5,5-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrollo[2,3-d]pirimidin-6-ona

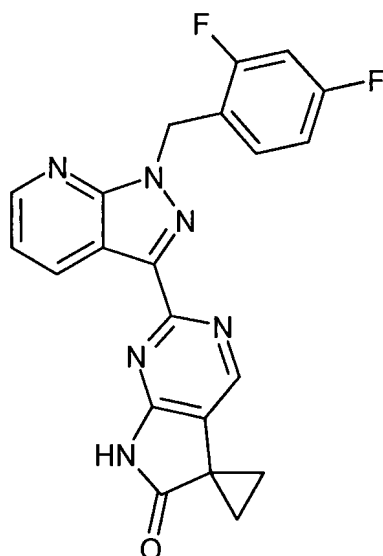


El producto bruto del Ejemplo 28A (1,24 g, aproximadamente 1,312 mmol) se hidrógeno de forma análoga al procedimiento del Ejemplo 19A. La mezcla se filtró después a través de celite y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (fase móvil: acetonitrilo/agua con ácido fórmico al 0,1 %). Esto proporcionó 101 mg del compuesto del título (17 % del valor teórico). CL-EM (procedimiento 1): Tr = 1,07 min; EM (ESIpos): m/z = 439 (M+H)+ RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,44 (s, 6H), 5,89 (s, 2H), 7,08-7,40 (m, 5H), 7,47 (dd, 1H), 8,69 (dd, 1H), 8,92 (dd, 1H), 12,00 (s a, 1H).

10 Ejemplo 8

2'-[1-(2,4-Difluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-espiro[ciclopropano-1,5'-pirrolo[2,3-d]pirimidin]-6'(7'H)-ona

- 178 -



Etapa (a): 1-{4-Cloro-2-[1-(2,4-difluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pirimidin-5-il}ciclopropanocarboxilato de etilo

En atmósfera de argón, se disolvieron 0.80 g (1,802 mmol) de Ejemplo 33A en
 5 15 ml de DMF, se añadieron 360 mg (9,012 mmol) de hidruro de sodio (suspensión al 60 % en aceite mineral) y la mezcla se agitó a TA durante 15 min. Después se añadieron 1,015 g (5,407 mmol) de 1,2-dibromoetano y la mezcla se agitó a TA durante 2 h. Se añadieron agua y solución acuosa saturada de cloruro de sodio y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de
 10 etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron en un evaporador rotatorio. Esto proporcionó 848 mg (54 % de pureza, 54 % del valor teórico) del intermedio.

Etapa(b): 1-{4-Amino-2-[1-(2,4-difluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pirimidin-5-il}ciclopropanocarboxilato de etilo

15 El intermedio de la etapa a) se disolvió en 13 ml de DMF y se añadieron 95 mg

(1,461 mmol) de solución de azida de sodio. La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 7 h y después, después de enfriar, se añadió a agua. La mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las faes orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secaron sobre sulfato de sodio, se añadieron 10 ml de DMF y el acetato de etilo se eliminó en un evaporador rotatorio a 80 hPa. Se añadieron 20 ml de DMF a la solución de DMF que contenía producto, se añadieron 250 mg de paladio (al 10 % sobre carbono) y la mezcla se hidrogenó a presión atmosférica durante la noche. La solución de reacción se filtró después a través de Celite y la torta del filtro se lavó con DMF. Las fases orgánicas combinadas se concentraron en un evaporador rotatorio.

Etapas (c): 2'-[1-(2,4-Difluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-espiro[ciclopropano-1,5'-pirrolo[2,3-d]pirimidin]-6'(7'H)-ona

El intermedio de la etapa b) se recogió en 20 ml de THF, se añadieron 109 mg (0,974 mmol) de terc-butóxido de potasio en atmósfera de argón y la mezcla se agitó a TA durante 2 h. Se añadió agua y el pH de la mezcla de reacción se ajustó a pH = 5 con ácido acético. La mezcla se agitó a TA durante 10 min y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron en un evaporador rotatorio. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (fase móvil: acetonitrilo/agua con ácido fórmico al 0,1 %, gradiente 50:50 → 70:30). Esto proporcionó 101 mg del compuesto del título (25 % del valor teórico).

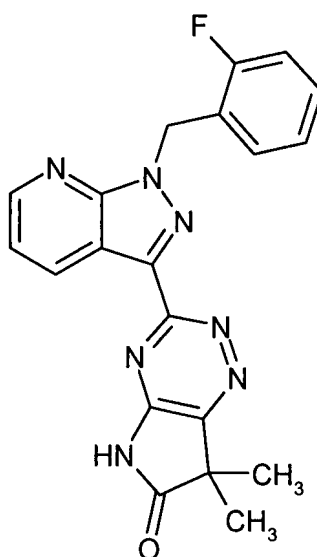
1206

CL-EM (procedimiento 1): Tr = 0,93 min; EM (ESIpos): m/z = 405 (M+H)+

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,62-1,65 (m, 2H), 1,85-1,88 (m, 2H), 5,82 (s, 2H), 7,07 (dt, 1H), 7,29 (dt, 1H), 7,34-7,44 (m, 2H), 8,39 (s, 1H), 8,67 (d, 1H), 8,87 (d, 1H), 11,77 (s a, 1H).

5 **Ejemplo 9**

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



Etapa (a): 2-{3-[1-(2-Fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-hidroxi-1,2,4-

10 *triazin-6-il}-2-metilpropanoato de metilo*

Se disolvieron 6,00 g (14,562 mmol) del compuesto del Ejemplo 23A en 70 ml de etanol y se añadieron 2,740 g (14,562 mmol) de 2,2-dimetil-3-oxobutanodioato de metilo (descrito en J. Am. Chem. Soc. 124(14), 3680-3691; 2002). La mezcla se calentó a reflujo durante la noche. Después de enfriar, el

15 sólido se separó por filtración con succión y se lavó con un poco de etanol y el

filtrado se concentró y se secó a alto vacío.

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

Se añadieron 35 ml de cloruro de fosforilo al intermedio de la Etapa a) y la
 5 mezcla se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se disolvió en 500 ml
 de acetonitrilo y, con refrigeración de hielo, se agitó en 300 ml de solución
 concentrada de amoníaco. La mezcla se agitó a TA durante 5 h y se concentró
 en un evaporador rotatorio. El residuo se agitó con agua y acetato de etilo y la
 fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se
 10 secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron en un evaporador rotatorio. El
 residuo se purificó mediante HPLC preparativa (fase móvil: metanol/agua,
 gradiente 30:70 → 90:10). Esto proporcionó 701 mg (25 % del valor teórico) del
 compuesto del título.

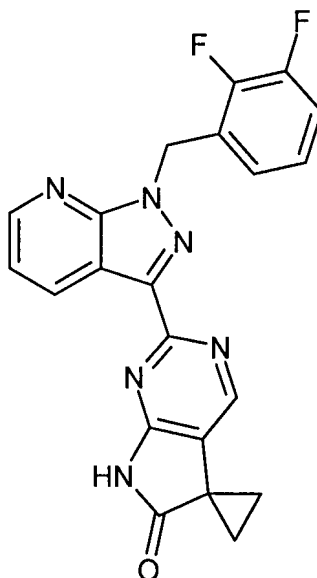
CL-EM (procedimiento 1): Tr = 0,96 min; EM (ESIpos): m/z = 405 (M+H)+

15 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,45 (s, 6H), 5,89 (s, 2H), 7,15 (dt,
 1H), 7,21-7,27 (m, 2H), 7,34-7,40 (m, 1H), 7,48 (dd, 1H), 8,71 (dd, 1H), 8,86
 (dd, 1H), 12,16 (s, 1H).

Ejemplo 10

2'-[1-(2,3-Difluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-espiro[ciclopropano-1,5'-

20 pirrolo[2,3-d]pirimidin]-6'(7'H)-ona



Etapa (a): 1-{4-Cloro-2-[1-(2,3-difluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pirimidin-5-il}ciclopropanocarboxilato de etilo

En atmósfera de argón, se disolvieron 0.80 g (1,802 mmol) de Ejemplo 38A en
5 15 ml de DMF, se añadieron 360 mg (9,012 mmol) de hidruro de sodio
(suspensión al 60 % en aceite) y la mezcla se agitó a TA durante 15 min.
Después se añadieron 1,015 g (5,407 mmol) de 1,2-dibromoetano y la mezcla
se agitó a TA durante 2 h. Se añadieron agua y solución acuosa saturada de
cloruro de sodio y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las
10 fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se
concentraron en un evaporador rotatorio. Esto proporcionó 902 mg (70 % de
pureza, 75 % del valor teórico) del intermedio.

Etapa(b): 1-{4-Amino-2-[1-(2,3-difluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pirimidin-5-il}ciclopropanocarboxilato de etilo:

15 El intermedio de la etapa a) se disolvió en 13 ml de DMF y se añadieron 131

mg (2,020 mmol) de solución de azida de sodio. La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 7 h y, después de enfriar, se añadió a agua. La mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las faes orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secaron sobre sodio, se añadieron 10 ml de DMF y el acetato de etilo se eliminó en un evaporador rotatorio a 80 hPa. Se añadieron 20 ml de DMF a la solución de DMF que contiene producto, se añadieron 250 mg de paladio (al 10 % sobre carbono) y la mezcla se hidrogenó a presión atmosférica durante 2 h. La solución de reacción se filtró a través de celite y la torta del filtro se lavó con DMF. Las fases orgánicas combinadas se concentraron en un evaporador rotatorio.

Etapas (c): 2'-[1-(2,3-Difluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-espiro[ciclopropano-1,5'-pirrolo[2,3-d]pirimidin]-6'(7'H)-ona

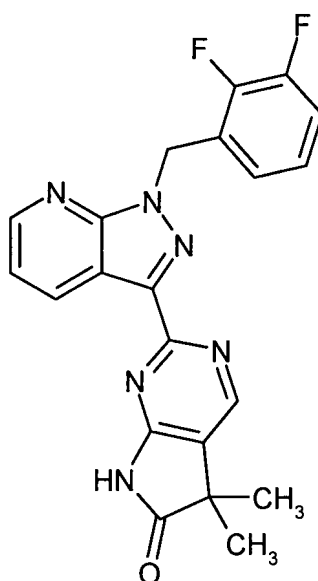
El residuo se recogió en 25 ml de THF, se añadieron 151 mg (1,346 mmol) de terc-butóxido de potasio en atmósfera de argón y la mezcla se agitó a TA durante 2 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y el pH se ajustó a pH = 5 usando ácido acético. La mezcla se agitó a TA durante 10 min y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron en un evaporador rotatorio. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (fase móvil: acetonitrilo/agua con ácido fórmico al 0,1 %, gradiente 50:50 → 70:30). Esto proporcionó 227 mg del compuesto del título (42 % del valor teórico).

CL-EM (procedimiento 1): Tr = 0,93 min; EM (ESIpos): m/z = 405 (M+H)+

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,62-1,65 (m, 2H), 1,85-1,88 (m, 2H), 5,90 (s, 2H), 7,06-7,10 (m, 1H), 7,15-7,21 (m, 1H), 7,37-7,46 (m, 2H), 8,39 (s, 1H), 8,68 (dd, 1H), 8,88 (dd, 1H), 11,78 (s a, 1H).

5 **Ejemplo 11**

2-[1-(2,3-Difluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5,5-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona



Se hicieron reaccionar 0,86 g (1,800 mmol) del compuesto obtenido en el
10 Ejemplo 41A de forma análoga al procedimiento del Ejemplo 4. Esto proporcionó 331 mg del compuesto del título (45 % del valor teórico).

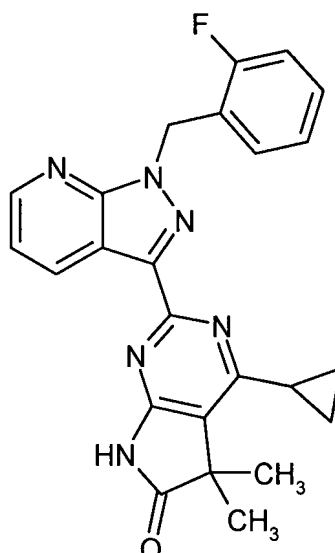
CL-EM (procedimiento 1): Tr = 0,98 min; EM (ESIpos): m/z = 407 (M+H)+

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,38 (s, 6H), 5,91 (s, 2H), 7,05 (t, 1H), 7,14-7,20 (m, 1H), 7,36-7,41 (m, 1H), 7,44 (dd, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,68 (dd, 1H), 8,88 (dd, 1H), 11,59 (s a, 1H).
15

191

Ejemplo 12

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



- 5 La solución obtenida en el Ejemplo 47A se hidrogenó de forma análoga al Ejemplo 19A. La purificación por HPLC preparativa (fase móvil: acetonitrilo/agua con ácido fórmico al 0,1 %) proporcionó 48 mg del compuesto del título (7 % del valor teórico).

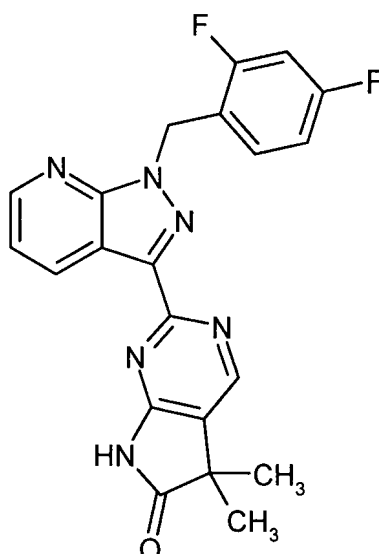
CL-EM (procedimiento 1): Tr = 1,14 min; EM (ESIpos): m/z = 429 (M+H)+

- 10 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,14-1,18 (m, 2H), 1,27-1,30 (m, 2H), 1,48 (s, 6H), 2,23-2,27 (m, 1H), 5,84 (s, 2H), 7,12-7,25 (m, 3H), 7,33-7,38 (m, 1H), 7,45 (dd, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,66 (dd, 1H), 8,69 (dd, 1H), 11,52 (s, 1H).

Ejemplo 13

- 15 2-[1-(2,4-Difluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5,5-dimetil-5,7-dihidro-6H-

pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona



Se hicieron reaccionar 0,75 g (1,269 mmol) del compuesto obtenido en el Ejemplo 50A de forma análoga al procedimiento del Ejemplo 4. Esto
5 proporcionó 193 mg del compuesto del título (37% del valor teórico).

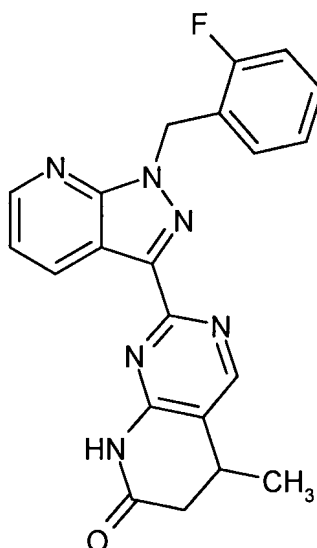
CL-EM (procedimiento 1): Tr = 0,97 min; EM (ESIpos): m/z = 407 (M+H)+

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,38 (s, 6H), 5,83 (s, 2H), 7,06 (ddd, 1H), 7,26-7,38 (m, 2H), 7,43 (dd, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,68 (dd, 1H), 8,87 (dd, 1H), 11,59 (s a, 1H).

10 **Ejemplo 14**

2-[1-(2-Fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-metil-5,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(6H)-ona

- 187 -

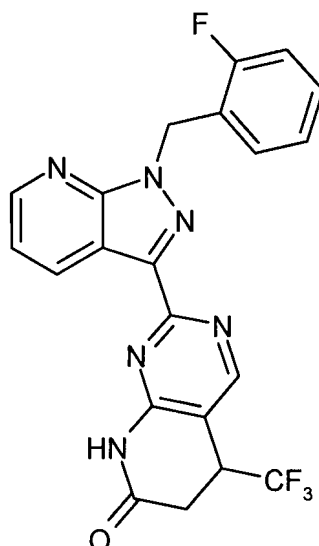


Se hicieron reaccionar 168 mg (aproximadamente 0,327 mmol) de Ejemplo 58A de forma análoga al Ejemplo 1. Esto proporcionó 71 mg del compuesto del título (56 % del valor teórico).

- 5 CL-EM (procedimiento 1): Tr = 0,95 min; EM (ESIpos): m/z = 389 (M+H)+
 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,27 (d, 3H), 2,43 (dd, 1H), 2,76 (dd, 1H), 3,21-3,27 (m, 1H), 5,85 (s, 2H), 7,12-7,26 (m, 3H), 7,33-7,43 (m, 2H), 8,61 (s, 1H), 8,66 (dd, 1H), 9,04 (dd, 1H), 11,20 (s, 1H).

Ejemplo 15

- 10 2-[1-(2-Fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-(trifluorometil)-5,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(6H)-ona

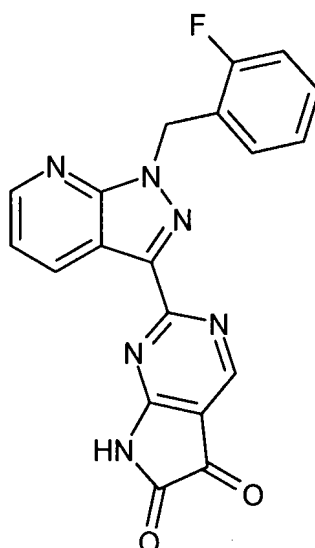


Se hicieron reaccionar 603 mg (1,061 mmol) del compuesto obtenido en el Ejemplo 59A de forma análoga al Ejemplo 1. Esto proporcionó 174 mg del compuesto del título (37 % del valor teórico).

- 5 CL-EM (procedimiento 1): Tr = 1,01 min; EM (ESIpos): m/z = 443 (M+H)⁺
 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2,75 (d, 1H), 3,29 (señal parcialmente por debajo de la señal de agua, 1H), 4,32-4,40 (m, 1H), 5,87 (s, 2H), 7,13-7,26 (m, 3H), 7,34-7,40 (m, 1H), 7,44 (dd, 1H), 8,68 (dd, 1H), 8,77 (s, 1H), 9,06 (dd, 1H), 11,55 (s, 1H).

10 **Ejemplo 16**

2-[1-(2-Fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5,6(7H)-diona



Se cargaron inicialmente 2,00 g (5,550 mmol) de Ejemplo 4 en dioxano (200 ml) y se añadieron 3,079 g (27,751 mol) de dióxido de selenio y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. Después de enfriar, la mezcla se filtró y el filtrado
 5 se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo 1:1). Esto proporcionó 890 mg del compuesto del título (42 % del valor teórico).

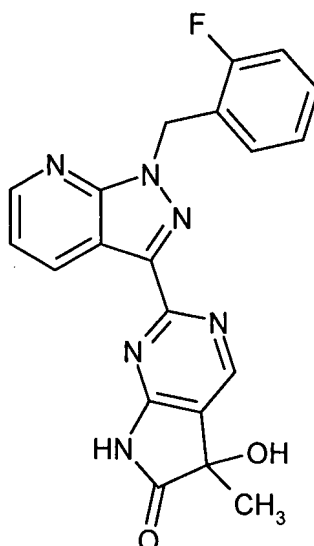
CL-EM (procedimiento 1): Tr = 0,93 min; EM (ESIpos): m/z = 375 (M+H)+

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 5,91 (s, 2H), 7,17 (ddd, 1H), 7,21-
 10 7,26 (m, 1H), 7,27-7,31 (ddd, 1H), 7,35-7,41 (m, 1H), 7,51 (dd, 1H), 8,72 (dd, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,89 (dd, 1H), 12,21 (s, 1H).

Ejemplo 17

2-[1-(2-Fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-hidroxi-5-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrollo[2,3-d]pirimidin-6-ona

- 190 -



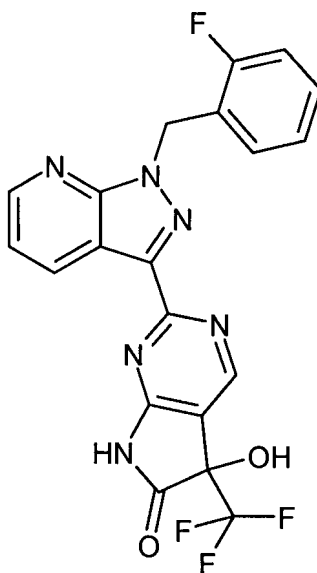
A 0 °C, se cargaron inicialmente 200 mg (0,534 mmol) de Ejemplo 16 en THF (10 ml) y se añadieron 0,356 ml (1,069 mmol) de bromuro de metilmagnesio (solución 3 M en dietiléter). Después de 15 min a 0 °C, la mezcla se calentó a TA durante 1 h. Después, la mezcla se añadió a solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron una vez con agua y una vez con solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó después sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (gradiente: acetonitrilo/agua (+ ácido fórmico al 0,05 %)). Esto proporcionó 55 mg del compuesto del título (53 % del valor teórico).

CL-EM (procedimiento 1): Tr = 0,81 min; EM (ESIpos): m/z = 391 (M+H)+

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,50 (s, 3H), 5,86 (s, 2H), 6,29 (s, 1H), 7,16 (ddd, 1H), 7,21-7,26 (m, 2H), 7,34-7,39 (m, 1H), 7,44 (dd, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,68 (dd, 1H), 8,87 (dd, 1H), 11,53 (s, 1H).

Ejemplo 18

2-[1-(2-Fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-hidroxi-5-(trifluorometil)-
5,7-dihidro-6H-pirrollo[2,3-d]pirimidin-6-ona



- 5 A TA, se cargaron inicialmente 150 mg (0,401 mmol) de Ejemplo 16 en 1,2-dimetoxietano (3 ml), y se añadieron 6 mg (0,04 mmol) de fluoruro de cesio. Después se añadieron 177 μ l (1,202 mmol) de (trifluorometil)trimetilsilano gota a gota y la mezcla se agitó a TA durante la noche. Después se añadió más de los reactivos siguientes: 1,2-dimetoxietano (2 ml), fluoruro de cesio (20 mg) y
- 10 (trifluorometil)trimetilsilano (177 μ l). Después de otra noche, se añadió más fluoruro de cesio (20 mg) y (trifluorometil)trimetilsilano (2,404 ml, 0,5 M en THF). La reacción se agitó durante otros 2 días y después se dejó en reposo a TA sin agitación durante 2 días más. Después la mezcla se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (gradiente: acetonitrilo:agua (+
- 15 ácido fórmico al 0,05 %)). Esto proporcionó 8 mg del compuesto del título (4 %

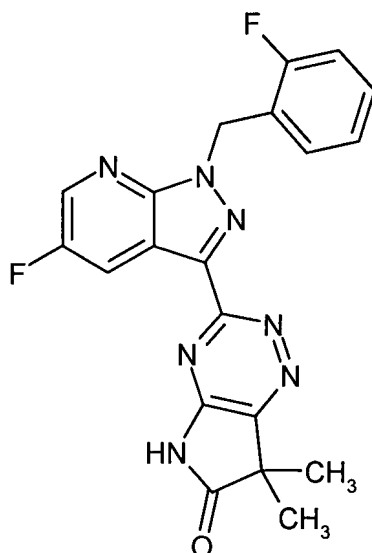
del valor teórico).

CL-EM (procedimiento 1): Tr = 1,01 min; EM (ESIpos): m/z = 445 (M+H)+

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 5,88 (s, 2H), 7,16 (t, 1H), 7,22-7,29 (m, 2H), 7,35-7,41 (m, 1H), 7,47 (dd, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,71 (dd, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,87 (dd, 1H), 12,28 (s, 1H).

Ejemplo 19

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



- 10 Se añadieron 50 ml de cloruro de fosforilo a 9,700 g (22,025 mmol) del compuesto del Ejemplo 61A y la mezcla se agitó a TA durante la noche. La mezcla de reacción se disolvió en 150 ml de acetonitrilo y, con refrigeración con hielo, se agitó en una mezcla de 1337 ml de solución acuosa concentrada de amoníaco (35 % de fuerza) y 1300 ml de acetonitrilo. La mezcla se agitó a
- 15 temperatura ambiente durante 2 días. Después se añadieron 300 g de cloruro

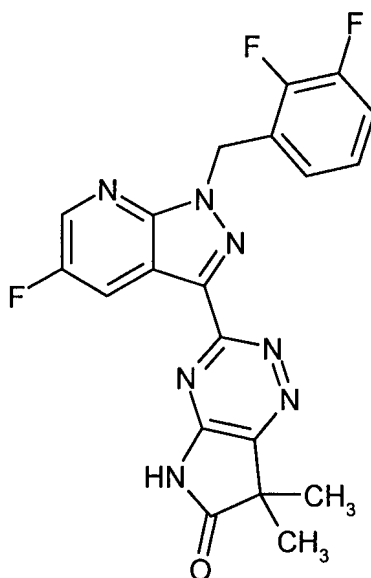
de sodio. Se formaron dos fases. La fase orgánica se separó y se concentró a sequedad. El residuo se recogió en acetato etílico (150 ml). Se formó un precipitado y se separó mediante filtración con succión a través de una frita. La torta del filtro se lavó tres veces con agua y después tres veces con acetato de etilo (5 ml). El residuo se secó a alto vacío. Esto proporcionó 4,58 g (51 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): Tr = 0,99 min; EM (ESIpos): m/z = 408 (M+H)+

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,45 (s, 6H), 5,88 (s, 2H), 7,15-7,30 (m, 3H), 7,35 – 7,41 (m, 1H), 8,56 (dd, 1H), 8,79 (dd, 1H), 12,18 (s a, 1H).

10 **Ejemplo 20**

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



Se añadieron 22 ml de cloruro de fosforilo a 2,060 g (4,49 mmol) del compuesto del Ejemplo 66A y la mezcla se agitó a TA durante la noche. La mezcla de

reacción se disolvió en 100 ml de acetonitrilo y, con refrigeración con hielo, se agitó en 290 ml de solución acuosa concentrada de amoníaco (35 % de fuerza). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después a 50 °C durante 7 h y subsiguientemente se concentró en un evaporador rotatorio. El residuo se agitó con agua y acetato de etilo y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron en un evaporador rotatorio. El residuo se trituró con dietiléter, se filtró con succión, se lavó con un poco de dietiléter y se secó a alto vacío. Esto proporcionó 748 mg (37 % del valor teórico) del compuesto del título.

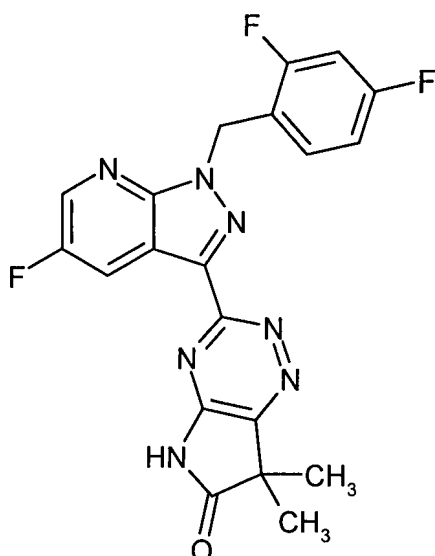
CL-EM (procedimiento 3): Tr = 1,23 min; EM (ESIpos): m/z = 426 (M+H)+

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,45 (s, 6H), 5,94 (s, 2H), 7,09-7,21 (m, 2H), 7,41 (c, 1H), 8,57 (dd, 1H), 8,80 (s, 1H), 12,18 (s a, 1H).

Ejemplo 21

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

- 195 -



Se añadieron 25 ml de cloruro de fosforilo a 2,290 g (5.000 mmol) del compuesto del Ejemplo 71A y la mezcla se agitó a TA durante la noche. La mezcla de reacción se disolvió en 120 ml de acetonitrilo y, con refrigeración con hielo, se agitó en 350 ml de solución acuosa concentrada de amoníaco (35 % de fuerza). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después a 50 °C durante 6 h y subsiguientemene se concentró en un evaporador rotatorio. El residuo se agitó con agua y acetato de etilo y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron en un evaporador rotatorio. El residuo se trituro con dietiléter, se filtró con succión, se lavó con un poco de dietiléter y se secó a alto vacío. Esto proporcionó 1,020 g (47 % del valor teórico) del compuesto del título.

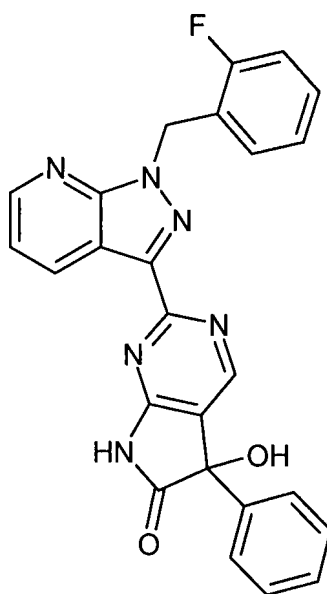
CL-EM (procedimiento 4): Tr = 1,06 min; EM (ESIpos): m/z = 426 (M+H)+

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,45 (s, 6H), 5,86 (s, 2H), 7,09 (dt,

1H), 7,29 (dt, 1H), 7,41 (c, 1H), 8,55 (dd, 1H), 8,79 (s, 1H), 12,19 (s a, 1H).

Ejemplo 22

2-[1-(2-Fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-hidroxi-5-fenil-5,7-dihidro-6H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-6-ona



5

A 0 °C, se cargaron inicialmente 75 mg (0,200 mmol) de Ejemplo 16 en THF (5 ml) y se añadieron 0,134 ml de solución 3 M de bromuro de metilmagnesio en dietiléter (0,401 mmol). Después de 15 min a 0 °C, la mezcla se calentó a TA durante 1 h. Después, la mezcla se añadió a solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron una vez con agua y una vez con solución acuosa saturada de cloruro de sodio. Las fases orgánicas se secaron después sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (gradiente: acetonitrilo/agua (+ ácido fórmico al 0,05 %)). Esto proporcionó 38 mg del compuesto del título (42 % del valor

10

15

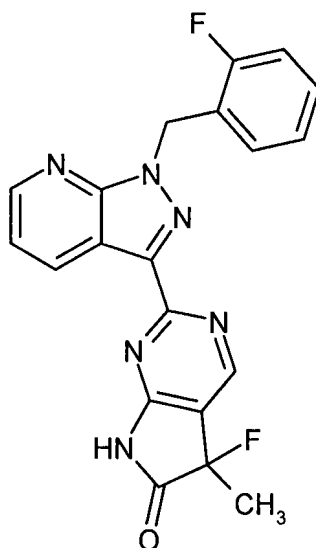
teórico).

CL-EM (procedimiento 1): Tr = 1,03 min; EM (ESIpos): m/z = 453 (M+H)+

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 5,87 (d, 2H), 7,08 (s, 1H), 7,17 (dd, 1H), 7,22-7,29 (m, 2H), 7,33-7,47 (m, 7H), 8,48 (s, 1H), 8,69 (dd, 1H), 8,88 (dd, 1H), 11,76 (s a, 1H).

Ejemplo 23

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



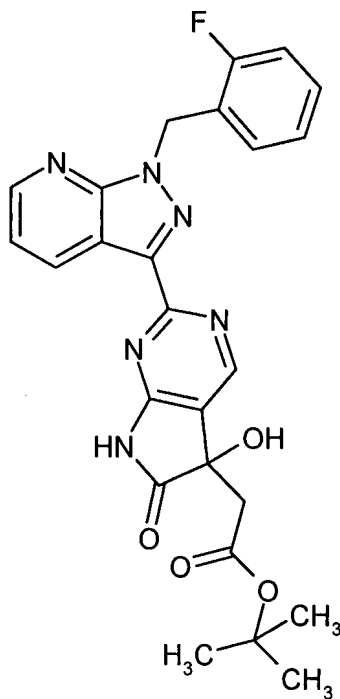
- 10 A -78°C , se cargaron inicialmente 100 mg (0,256 mmol) de Ejemplo 17 en diclorometano (4,795 ml) y se añadieron 40,61 μl (0,307 mmol) de trifluoruro de dietilaminoazufre. Después, durante la noche, la mezcla se calentó lentamente a TA. Después se añadieron 40,61 μl (0,307 mmol) de trifluoruro de dietilaminoazufre y la mezcla se agitó a TA durante otra noche. Después, la
- 15 mezcla diluye con diclorometano y se extrajo con solución acuosa saturada de

bicarbonato de sodio. La fase orgánica se secó después sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (gradiente: acetonitrilo/agua (+ ácido fórmico al 0,05 %)). Esto proporcionó 42 mg del compuesto del título (42 % del valor teórico).

- 5 CL-EM (procedimiento 1): Tr = 0,96 min; EM (ESIpos): m/z = 393 (M+H)⁺
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,82 (s, 3H), 5,88 (s, 2H), 7,16 (ddd, 1H), 7,21-7,28 (m, 2H), 7,34-7,40 (m, 1H), 7,46 (dd, 1H), 8,70 (dd, 1H), 8,86-8,89 (m, 2H), 12,01 (s, 1H).

Ejemplo 24

- 10 {2-[1-(2-Fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-hidroxi-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}acetato de terc-butilo



A -45 °C, se cargaron inicialmente 100 mg (0,267 mmol) de Ejemplo 16 en THF

(5 ml), se añadieron 1,087 ml de una solución 1 M de amida de bis(trimetilsilil)litio en THF y la mezcla se agitó a -45 °C durante 30 min. Después se añadieron gota a gota 126 mg (1,087 mmol) de acetato de terc-butilo (disuelto en 5 ml de THF). La mezcla se calentó a TA y se agitó a esta temperatura durante la noche. Se añadió agua a la reacción y la mezcla se ajustó a pH = 4 usando ácido acético. Después, la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (gradiente: acetonitrilo/agua (+ ácido fórmico al 0,05 %)). Esto proporcionó 73 mg del compuesto del título (55 % del valor teórico).

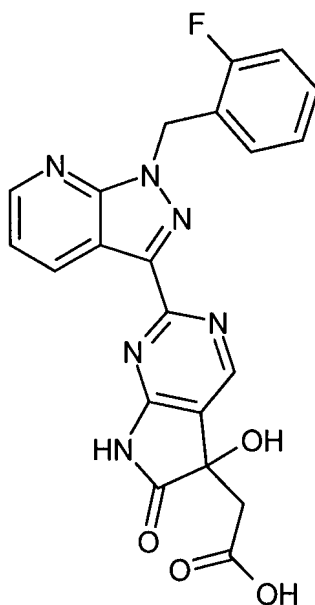
CL-EM (procedimiento 1): Tr = 0,96 min; EM (ESIpos): m/z = 491 (M+H)+

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,17 (s, 9H), 3,05 (q, 2H), 5,87 (s, 2H), 6,59 (s, 1H), 7,16 (t, 1H), 7,22-7,28 (m, 2H), 7,35-7,40 (m, 1H), 7,45 (dd, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,68 (dd, 1H), 8,87 (dd, 1H), 11,64 (s, 1H).

Ejemplo 25

Ácido {2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-hidroxi-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il}acético

- 200 -



Se agitaron 60 mg (0,122 mmol) de Ejemplo 24 a TA en diclorometano (1 ml) y ácido trifluoroacético (1 ml) durante 30 min. La mezcla se concentró después, el residuo se recogió en acetonitrilo y se añadió agua. Se separó por filtración un precipitado, se lavó con acetonitrilo y se secó a alto vacío. Esto proporcionó 42 mg del compuesto del título (80 % del valor teórico).

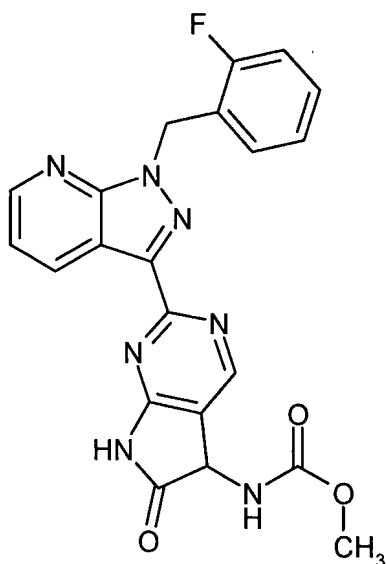
CL-EM (procedimiento 1): Tr = 0,80 min; EM (ESIpos): m/z = 435 (M+H)+

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 3,02 (d, 1H), 3,17 (d, 1H), 5,87 (s, 2H), 6,53 (s, 1H), 7,16 (t, 1H), 7,21-7,26 (m, 2H), 7,34-7,39 (m, 1H), 7,44 (dd, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,68 (dd, 1H), 8,88 (dd, 1H), 11,56 (s, 1H).

Ejemplo 26

{2-[1-(2-Fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il}carbamato de metilo

- 201 -



Se cargaron inicialmente 150 mg (aproximadamente 0,319 mmol) de Ejemplo 73A en piridina (2 ml) y después se añadió cloroformato de metilo (24 μ l en 1 ml de diclorometano) hasta que se hubo logrado la conversión completa.

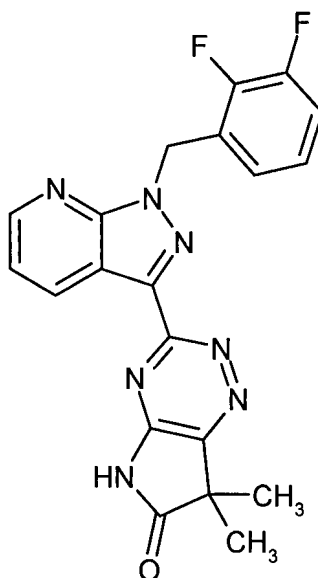
- 5 Después la mezcla se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (gradiente: acetonitrilo:agua (+ ácido fórmico al 0,05 %)). Esto proporcionó 11 mg del compuesto del título con una pureza del 90 % (7 % del valor teórico).

CL-EM (procedimiento 1): Tr = 0,87 min; EM (ESIpos): m/z = 434 (M+H)+

- 10 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 3,55 (s, 3H), 5,10 (d, 1H), 5,86 (s, 2H), 7,16 (t, 1H), 7,21-7,26 (m, 2H), 7,35-7,38 (m, 1H), 7,44 (dd, 1H), 8,21 (d, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,68 (dd, 1H), 8,87 (dd, 1H), 11,66 (s, 1H).

Ejemplo 27

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



Se añadieron 8 ml de cloruro de fosforilo a 0,75 g (1,703 mmol) del compuesto del Ejemplo 75A y la mezcla se agitó a TA durante la noche. La mezcla de reacción se recogió en 120 ml de acetonitrilo y, con refrigeración con hielo, se agitó en 72 ml de solución concentrada de amoníaco (33 % en agua). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 días y después se concentró en un evaporador rotatorio. El residuo se agitó con agua y acetato de etilo y la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron en un evaporador rotatorio. El filtrado se purificó mediante HPLC preparativa (acetonitrilo/agua/agua + TFA al 1 % – 40:55:5). Esto proporcionó 134 mg del compuesto del título (19 % del valor teórico).

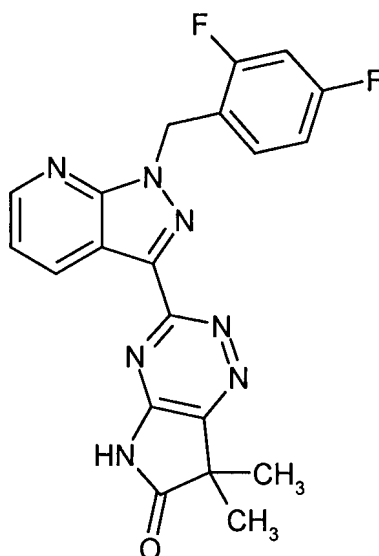
CL-EM (procedimiento 4): Tr = 0,98 min; EM (ESIpos): m/z = 408 (M+H)+

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,46 (s, 6H), 5,94 (s, 2H), 7,07 (t,

1H), 7,15-7,19 (m, 1H), 7,37-7,42 (m, 1H), 7,49 (dd, 1H), 8,72 (dd, 1H), 8,86 (dd, 1H), 12,19 (s a, 1H).

Ejemplo 28

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



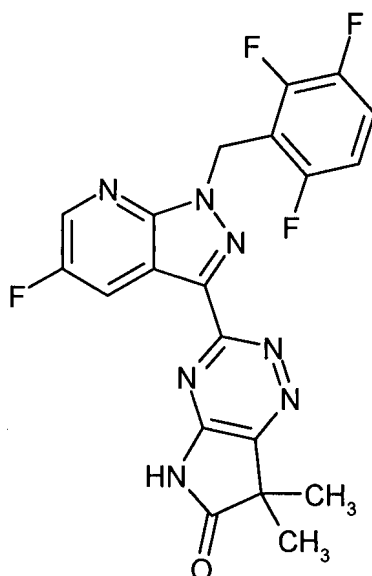
Se añadieron 29 ml de cloruro de fosforilo a 2,74 g (6,221 mmol) del compuesto del Ejemplo 77A y la mezcla se agitó a TA durante la noche. La mezcla de reacción se recogió en 430 ml de acetonitrilo y, con refrigeración con hielo, se agitó en 260 ml de solución concentrada de amoníaco (33 % en agua). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y después se concentró en un evaporador rotatorio. El residuo se agitó con agua y acetato de etilo y la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron en un

evaporador rotatorio. El residuo se agitó con acetato de etilo y dietiléter. Se separó por filtración con succión un sólido y después este se lavó con dietiléter y acetato de etilo. El secado a alto vacío proporcionó 2,13 g del compuesto del título con una pureza del 94 % (79 % del valor teórico).

- 5 CL-EM (procedimiento 1): Tr = 0,93 min; EM (ESIpos): m/z = 408 (M+H)⁺
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,45 (s, 6H), 5,86 (s, 2H), 7,05-7,10 (m, 1H), 7,26-7,32 (ddd, 1H), 7,34-7,40 (m, 1H), 7,48 (dd, 1H), 8,71 (dd, 1H), 8,85 (dd, 1H), 12,19 (s a, 1H).

Ejemplo 29

- 10 3-[5-Fluoro-1-(2,3,6-trifluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-7,7-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazin-6-ona



- Se añadieron 15 ml de cloruro de fosforilo a 1,50 g (3,149 mmol) del compuesto del Ejemplo 82A y la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla de reacción
15 se recogió en 222 ml de acetonitrilo y, con refrigeración con hielo, se agitó en

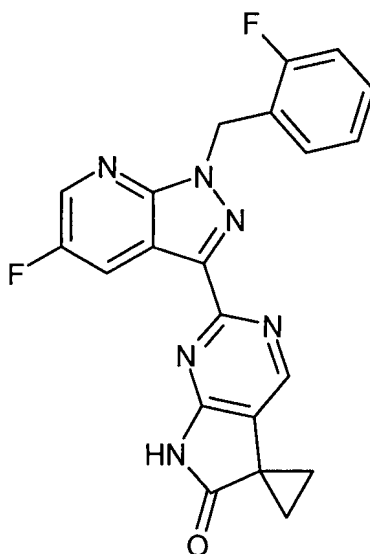
133 ml de solución concentrada de amoníaco (33 % en agua). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y después se concentró en un evaporador rotatorio. Se añadió al residuo etanol y agua. Se formó un precipitado, que se separó por filtración y después se lavó con dietiléter. El secado a alto vacío proporcionó 982 mg del compuesto del título (70 % del valor teórico).

CL-EM (procedimiento 1): Tr = 1,01 min; EM (ESIpos): m/z = 444 (M+H)+

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,44 (s, 6H), 5,92 (s, 2H), 7,21 (m, 1H), 7,57 (m, 1H), 8,54 (dd, 1H), 8,81 (dd, 1H), 12,19 (s a, 1H).

10 Ejemplo 30

2'-[5-Fluoro-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-espiro[ciclopropano-1,5'-pirrolo[2,3-d]pirimidin]-6'(7'H)-ona



Se hicieron reaccionar 1,28 g (2,84 mmol) de Ejemplo 87A de forma análoga al procedimiento del Ejemplo 4 con 478 mg (4,26 mmol) de terc-butóxido de

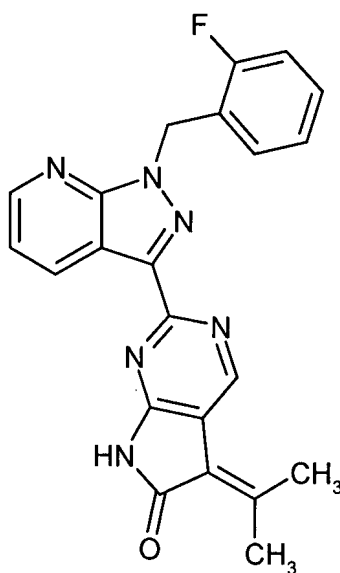
potasio en 60 ml de THF. Esto proporcionó 426 mg del compuesto del título (36 % del valor teórico).

CL-EM (procedimiento 4): Tr = 1,04 min; EM (ESIpos): m/z = 405 (M+H)+

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,63 (dd, 2H), 1,87 (dd, 2H), 5,85 (s, 2H), 7,17 (dt, 1H), 7,20-7,31 (m, 2H), 7,38 (m, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,59 (dd, 1H), 8,75 (dd, 1H), 11,77 (s a, 1H).

Ejemplo 31

2-[1-(2-Fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-(propan-2-ilideno)-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona



10

Se cargaron inicialmente 500 mg (1,388 mmol) de Ejemplo 4 en acetona (50 ml), se añadieron 0,274 ml (2,775 mmol) de piperidina y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 h. Después de enfriar, se separó por filtración un precipitado y se lavó con acetona, y el filtrado se concentró a presión reducida. Este residuo se purificó después mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente: fase

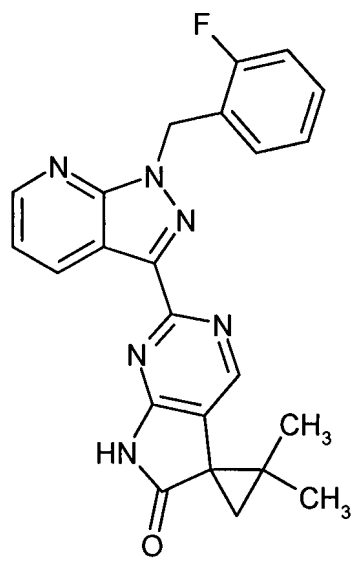
15

móvil: ciclohexano/acetato de etilo). El material obtenido de este modo se suspendió una vez más en acetato de etilo, se filtró, se lavó con acetato de etilo y se secó a alto vacío. Esto proporcionó 101 mg del compuesto del título en forma de un sólido (18 % del valor teórico).

- 5 CL-EM (procedimiento 4): Tr = 1,06 min; EM (ESIpos): m/z = 401 (M+H)+
 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2,41 (s, 3H), 5,86 (s, 2H), 7,14-7,18 (m, 1H), 7,22-7,28 (m, 2H), 7,33-7,41 (m, 1H), 7,44 (dd, 1H), 8,67 (dd, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,90 (dd, 1H), 11,67 (s, 1H).

Ejemplo 32

- 10 2'-[1-(2-Fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-2,2-dimetilespiro[ciclopropano-1,5'-pirrolo[2,3-d]pirimidin]-6'(7'H)-ona



- En atmósfera de argón, se cargaron inicialmente 19,97 mg (0,499 mmol) de hidruro de sodio (60 % en aceite mineral) y 164 mg (0,749 mmol) de yoduro de
 15 trimetilsulfoxonio y se añadieron 1,9 ml de DMSO. Después la mezcla se agitó

a TA durante 1 h, y después se añadieron gota a gota 100 mg (0,250 mmol) de Ejemplo 31, disueltos en DMSO (4,6 ml). Después de 1 h a TA, la mezcla se calentó a 50 °C durante 6 h. La mezcla bruta se purificó mediante HPLC preparativa (gradiente: acetonitrilo:agua (+ ácido fórmico al 0,05 %)). Esto
5 proporcionó 45 mg del compuesto del título (42 % del valor teórico).

CL-EM (procedimiento 1): Tr = 1,07 min; EM (ESIpos): m/z = 415 (M+H)+

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,41 (s, 3H), 1,44 (s, 3H), 1,73 (d, 1H), 1,92 (d, 1H), 5,85 (s, 2H), 7,14-7,18 (m, 1H), 7,22-7,26 (m, 2H), 7,34-7,38
10 (m, 1H), 7,43 (dd, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,67 (dd, 1H), 8,88 (dd, 1H), 11,69 (s, 1H).

B. Valoración de la actividad farmacológica

Los efectos farmacológicos ventajosos de los compuestos según la invención pueden mostrarse en los siguientes ensayos:

B-1. Acción relajante de vasos *in vitro*

- 5 Se aturden conejos con un golpe en la parte posterior del cuello y se desangran. Se retira la aorta, se libera del tejido adherido, se divide en anillos con una anchura de 1,5 mm que se disponen individualmente, con precarga, en baños para órganos de 5 ml con solución de Krebs-Henseleit gaseada con carbógeno a 37 °C con la composición siguiente (mM en cada caso): cloruro de
- 10 sodio: 119; cloruro de potasio: 4,8; dihidrato de cloruro de calcio: 1; heptahidrato de sulfato de magnesio: 1,4; dihidrogenofosfato de potasio: 1,2; hidrogenocarbonato de sodio: 25; glucosa: 10. La fuerza de contracción se registra con células Statham UC2, se amplifica y se digitaliza mediante un conversor A/D (DAS-1802 HC, Keithley Instruments Munich) y se registra en
- 15 paralelo en un registrador de línea continua. Para producir la contracción, se añade fenilefrina al baño de forma acumulativa en concentración creciente. Después de varios ciclos de control, se añade la sustancia de ensayo en dosificación creciente en cada paso subsiguiente y el nivel de contracción se compara con el nivel de contracción alcanzado en el paso inmediatamente
- 20 precedente. Esto se usa para calcular la concentración que se requiere para reducir el nivel del valor de control en un 50 % (valor de CI_{50}). El volumen de aplicación estándar es de 5 µl y la proporción de DMSO en la solución de baño

corresponde al 0,1 %.

Los valores representativos de Cl₅₀ de los compuestos según la invención se muestran en la tabla siguiente (tabla 1):

Tabla 1:

Ejemplo N°	Cl ₅₀ (nM)
1	12
2	12
7	45
8	13
10	6
11	4
14	65
17	13
18	93
19	157
20	45
23	15
24	269
26	840
27	54
28	103

Ejemplo N°	Cl ₅₀ (nM)
30	97

B-2. Acción sobre la línea celular informadora de guanilato ciclasa recombinante

La acción celular de los compuestos según la invención se determina sobre
5 una línea celular informadora de guanilato ciclasa recombinante, tal como se ha descrito por F. Wunder y col., *Anal. Biochem.* 339, 104-112 (2005).

Los valores representativos (MEC = concentración eficaz mínima) de los compuestos según la invención se muestran en la tabla siguiente (tabla 2):

Tabla 2:

Ejemplo N°	MEC [μM]
1	0,01
2	0,01
3	0,03
4	0,03
5	0,03
6	0,03
7	0,03
8	0,03
9	0,03

Ejemplo N°	MEC [μM]
10	0,03
11	0,03
12	0,1
13	0,1
14	0,1
15	0,3
16	1,0
17	0,1
18	0,03
19	0,03
20	0,03
21	0,1
22	0,03
23	0,03
24	0,3
25	1,0
26	0,3
27	0,03
28	0,3
29	0,1

Ejemplo N°	MEC [μ M]
30	0,03
77A	1,0
82A	0,3

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

La medición de la tension arterial en ratas despiertas que se describe más adelante usa un sistema de telemetría disponible comercialmente de la compañía DATA SCIENCES INTERNATIONAL DSI, Estados Unidos.

El sistema consiste en 3 componentes principales:

- transmisor implantable (Physiotel® Telemetry Transmitter)
- repector (Physiotel® Receiver), que está conectado mediante un multiplexor (DSI Data Exchange Matrix) a un
- ordenador de recogida de datos.

El sistema telemétrico proporciona la obtención continua de tensión arterial, ritmo cardiaco y movimiento corporal en animales despiertos en su espacio vital habitual.

Material animal

Las investigaciones se llevan a cabo en ratas hembra adultas, espontáneamente hipertensas (SHR Okamoto) con un peso corporal >200 g. Se obtuvieron ratas SHR/NCrI de Okamoto, Kyoto School of Medicine (Escuela

de Medicina de Kyoto), 1963, cruzando ratas macho Wistar Kyoto con tensión arterial muy aumentada y ratas hembra con tensión arterial ligeramente aumentada y se enviaron en F13 al Instituto Nacional de la Salud de Estados Unidos.

- 5 Después del implante del transmisor, los animales de experimentación se alojan individualmente en jaulas Makrolonm tipo 3. Tienen libre acceso a alimento estándar y agua.

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

10 Implante del transmisor

Los transmisores telemétricos TA11 PA – C40 usados se implantan quirúrgicamente en los animales de experimentación en condiciones asépticas al menos 14 días antes del primer ensayo. Los animales provistos de esta instrumentación pueden usarse de nuevo después de que se haya curado la

- 15 herida y el implante se haya incorporado.

Para el implante, los animales en ayunas se anestesian con pentobarbital (Nembutal, Sanofi: 50 mg/kg i.p.) y se afeita y desinfecta una zona amplia del abdomen. Después de abrir la cavidad abdominal a lo largo de la línea alba, el catéter de medición relleno de líquido del sistema se inserta sobre la

- 20 bifurcación en la dirección craneal en la aorta descendente y se asegura con adhesivo hístico (VetBonD TM, 3M). La carcasa del transmisor se fija intraperitonealmente en la musculatura de la pared abdominal y la herida se

cierra capa a capa.

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

Sustancias y soluciones

- 5 A menos que se indique lo contrario, las sustancias de ensayo se administran en cada caso oralmente mediante un tubo al estómago a un grupo de animales ($n = 6$). Correspondiendo a un volumen de administración de 5 ml/kg de peso corporal, las sustancias de ensayo se disuelven en mezclas de disolventes adecuadas o se suspenden en tilosa al 0,5 %.
- 10 Un grupo de animales tratados con disolventes se usa como control.

Procedimiento del ensayo:

El presente dispositivo de medición por telemetría se configura para 24 animales. Cada ensayo se registra con un número de ensayo (ensayo año mes día).

- 15 A las ratas con instrumentación que viven en la unidad se les asigna en cada caso su propia antena receptora (1010 Receiver, DSI).

- Los transmisores implantados se pueden activar desde el exterior mediante un interruptor magnético incorporado. Se conectan a modo transmission al comienzo de los ensayos. Las señales emitidas pueden registrarse en línea
- 20 mediante un sistema de adquisición de datos (Dataquest TM A.R.T. para WINDOWS, DSI) y se procesan apropiadamente. Los datos se guardan en cada caso en una carpeta abierta para ello, que lleva el número de ensayo.

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

- tensión arterial sistólica (SBP)
- tensión arterial diastólica (DBP)
- 5 – tensión arterial media (MAP)
- ritmo cardiaco (HR)
- actividad (ACT).

El registro de los valores medidos se repite a intervalos de 5 minutos con control informático. Los datos de la fuente registrados como valores absolutos
10 se corrigen en el diagrama con la presión barométrica medida habitualmente (Ambient Pressure Reference Monitor; APR-1) y se guardan en datos individuales. Pueden encontrarse más detalles técnicos en la extensa documentación del fabricante (DSI).

A menos que se indique lo contrario, las sustancias de ensayo se administran
15 el día de ensayo a las 09:00 horas. Después de la administración, los parámetros descritos anteriormente se miden durante 24 horas.

Evaluación

Después de finalizar el ensayo, los datos individuales recogidos se ordenan con el programa informático de análisis (DATAQUEST TM A. R.T. TM
20 ANALYSIS). Los valores 2 horas antes de la administración se recogen como blanco en este ensayo, de modo que el conjunto de datos seleccionados comprende el periodo de 07:00 horas el día de ensayo a las 09:00 horas del

día siguiente.

Los datos se alisan durante un tiempo preestablecido determinando un valor medio (promedio 15 minutos) y se transfieren como archivo de texto a un medio de almacenamiento. Los valores medidos preordenados y comprimidos se transfieren a plantillas Excel y se presentan como tablas. Los datos registrados se guardan por día de ensayo en archivos específicos que presentan el número de ensayo. Los resultados y protocolos de ensayo se archivan en carpetas, ordenados en forma de papel mediante números.

Bibliografía

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

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

- 20 Los parámetros farmacocinéticos de los compuestos de la fórmula (I) según la invención se determinan en ratones CD-1 macho, ratas Wistar macho y/o perros de raza Beagle hembra. El volumen de administración es 5 ml/kg para

ratones, 5 ml/kg para ratas y 0,5 ml/kg para perros. La administración intravenosa se realiza mediante una formulación de plasma específico de la especie/DMSO (99/1) en el caso de ratones y ratas y mediante agua/PEG400/etanol (50/40/10 o 30/60/10) en el caso de los perros. Para

5 facilitar la eliminación de sangre, se inserta un catéter de silicona en la vena yugular externa derecha de las ratas antes de la administración de la sustancia. La intervención quirúrgica tiene lugar un día antes del experimento con anestesia de isoflurano y al administración de un analgésico (atropina/rimadil (3/1) 0.1 ml s.c.). La administración de las sustancias se realiza como bolo i.v.

10 en el caso de ratones y ratas mediante una infusión de 15 minutos en el caso de perros. La extracción de sangre se realiza después de 0,033, 0,083, 0,17, 0,5, 1, 2, 3, 4, 6, 7 y 24 horas en el caso de ratas, después de 0,033, 0,083, 0,17, 0,5, 1, 2, 3, 4, 6, 7, 24, 48 y 72 horas en el caso de ratones y después de 0,083, 0,25, 0,28 0,33, 0,42, 0,75, 1, 2, 3, 4, 6, 7 y 24 horas en el caso de

15 perros. Para todas las especies, la administración oral de la sustancia disuelta se lleva a cabo por sonda en base a una formulación de agua/PEG400/etanol (50/40/10). En este caso, la retirada de sangre de ratas se realiza después de 0,083, 0,17, 0,5, 0,75, 1, 2, 3, 4, 6, 7 y 24 horas y de perros después de 0,083, 0,17, 0,5, 0,75, 1, 2, 3, 4, 6, 7, 24, 30 y 48 horas. La sangre se retira en tubos

20 heparinizados. El plasma sanguíneo se obtiene después mediante centrifugación; si se requiere, puede almacenarse a -20 °C hasta el procesamiento posterior.

Se añade un patrón interno (ZK 228859) a las muestras de los compuestos de la fórmula (I) según la invención, las muestras de calibración y QC, y la proteína se precipita usando un exceso de acetonitrilo.

Después de la adición de un tampón de acetato de amonio (0,01 M, pH 6,8) y la subsiguiente agitación vigorosa, la mezcla se centrifuga a 1000 g y el sobrenadante se examina por CL-EM/EM (API 4000, AB Sciex). La separación cromatográfica se lleva a cabo en un HPLC Agilent 1100. El volumen de inyección es de 10 µl. La columna de separación usada es una Phenomenex Luna de 5 µ C8(2) 100A 50x2 mm, ajustada a una temperatura de 40 °C. Se usó un gradiente de fase móvil a 500 µl/min (A: tampón de acetato de amonio 0,01 M, pH 6,8, B: ácido fórmico al 0,1 % en acetonitrilo): 0 min (90 % de A), 1 min (90 % de A), 3 min (15 % de A), 4 min (15 % de A), 4,50 min (90 % de A), 6 min (90 % de A). La temperatura de la fuente de iones Turbo V es de 500 °C. Se usan los parámetros de instrumento EM siguientes: cortina de gas 15 unidades, voltaje de pulverización iónica 4,8 kV, gas 1 45 unidades, gas 2 35 unidades, CAD gas 40 unidades. Las sustancias se cuantifican por sus alturas o áreas de picos usando cromatogramas iónicos extraídos de experimentos de MRM específicos.

Los parámetros específicos tales como AUC, C_{max} , $t_{1/2}$ (semivida terminal), MRT (tiempo de residencia medio) y CL (eliminación) se calculan mediante un programa de cálculo de farmacocinéticas validado KinEx (Vers. 2.5 y 3) a partir de las curvas de concentración en plasma/tiempo obtenidas.

Ya que la cuantificación de sustancia tiene lugar en plasma, la distribución sangre/plasma de la sustancia debe determinarse mediante un ajuste apropiado de los parámetros farmacocinéticos. Para ello, se incubaba una cantidad definida de la sustancia en sangre completa heparinizada de las especies correspondientes durante 20 min en un mezclador de rodillos de volteo. Después de la centrifugación a 1000 g, se mide la concentración en plasma (véase anteriormente) y el valor $C_{\text{sangre}}/C_{\text{plasma}}$ se determina hallando el cociente.

10 Siguiendo a la administración intravenosa de 0,3 mg/kg de Ejemplo 1, 18, 19 y 27 en ratas, se registraron los valores siguientes:

Ejemplo	1	18	19	27
CL_{sangre} [l/h/kg]	1,1	0,46	0,32	0,35
Semivida terminal [h]	0,9	1,4	3,0	5,6
Tiempo de residencia medio [h]	1,2	1,9	4,0	7,3

C. Realizaciones ejemplares de composiciones farmacéuticas

Los compuestos según la invención se pueden convertir en preparaciones farmacéuticas de las siguientes maneras:

Comprimido:

5 **Composición:**

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

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

10 **Producción:**

La mezcla del compuesto según la invención, lactosa y almidón se granula con una solución del 5 % de fuerza (p/p) del PVP en agua. Los gránulos se secan y después se mezclan con el estearato de magnesio durante 5 min. Esta mezcla se comprime con una presión de comprimido convencional (véase
15 anteriormente para el formato del comprimido). Una fuerza de compresión directriz para la compresión es 15 kN.

Suspensión que puede administrarse oralmente:

Composición:

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

10 ml de solución oral corresponden a una dosis única de 100 mg del compuesto según la invención.

Producción:

El Rhodigel se suspende en etanol y se añade a la suspensión el compuesto según la invención. Se añade el agua con agitación. La mezcla se agita durante aproximadamente 6 horas hasta que se completa el hinchamiento del Rhodigel.

5 **Solución que puede administrarse oralmente:**

Composición:

500 mg del compuesto según la invención, 2,5 g de polisorbato y 97 g de polietilenglicol 400. 20 g de de solución oral corresponden a una monodosis de 100 mg del compuesto según la invención.

10 Producción:

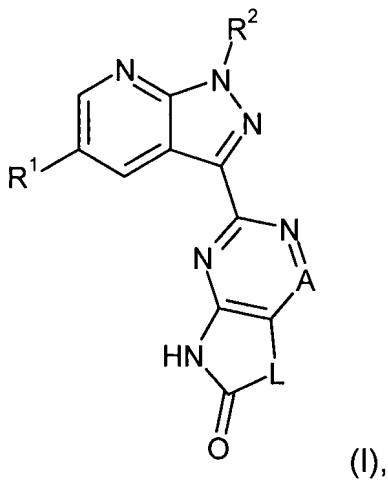
El compuesto según la invención se suspendió en la mezcla de polietilenoglicol y polisorbato con agitación. El procedimiento de agitación se continúa hasta que el compuesto según la invención se ha disuelto completamente.

Solución i.v.:

- 15 El compuesto según la invención se disuelve en una concentración inferior a la solubilidad de saturación en un disolvente fisiológicamente aceptable (por ejemplo solución salina isotónica, solución de glucosa al 5 % y/o solución de PEG 400 al 30 %). La solución se esteriliza mediante filtración y se usa para cargar recipientes de inyección estériles y exentos de pirógenos.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de la fórmula (I)



en la que

5 A representa nitrógeno o CR³,
donde

R³ representa hidrógeno, deuterio, flúor, difluorometilo,
trifluorometilo, alquilo (C₁-C₄), ciclopropilo o ciclobutilo,

L representa un grupo *-CR^{4A}R^{4B}-(CR^{5A}R^{5B})_p-#,

10 donde

* representa el punto de unión al grupo carbonilo,

representa el punto de unión al anillo de
pirimidina o al anillo de triazina,

p representa el número 0, 1 o 2,

15 R^{4A} representa hidrógeno, flúor, alquilo (C₁-C₄) o hidroxilo,

R^{4B} representa hidrógeno, flúor, alquilo (C₁-C₄), trifluorometilo,

alcoxi (C₁-C₄)-carboniloamino o fenilo,
 donde el alquilo (C₁-C₄) puede estar sustituido con 1 o 2
 sustituyentes seleccionados independientemente uno de
 otro del grupo que consiste en flúor, trifluorometilo,
 5 hidroxilo, hidroxicarbonilo y alcoxi (C₁-C₄)-carbonilo,
 o
 R^{4A} y R^{4B} junto con el átomo de carbono al que están unidos
 forman un grupo oxo, un carbociclo de 3 a 6
 miembros o un heterociclo de 4 a 6 miembros,
 10 donde el carbociclo de 3 a 6 miembros y el
 heterociclo de 4 a 6 miembros puede estar sustituido
 con 1 o 2 sustituyentes seleccionados
 independientemente uno de otro del grupo que
 consiste en flúor y alquilo (C₁-C₄),
 15 o
 R^{4A} y R^{4B} junto con el átomo de carbono al que están unidos
 forman un grupo alquenilo (C₂-C₄),
 R^{5A} representa hidrógeno, flúor, alquilo (C₁-C₄) o hidroxilo,
 R^{5B} representa hidrógeno, flúor, alquilo (C₁-C₄) o trifluorometilo,
 20 R¹ representa hidrógeno o flúor,
 R² representa bencilo,
 donde el bencilo está sustituido con 1 a 3 sustituyentes flúor,

y sus *N*-óxidos, sales, solvatos, sales de los *N*-óxidos y solvatos de los *N*-óxidos y las sales.

2. Compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 1, en el que

A representa nitrógeno o CR³,

5 donde

R³ representa hidrógeno, flúor, difluorometilo, trifluorometilo, metilo, etilo o ciclopropilo,

L representa un grupo *-CR^{4A}R^{4B}-(CR^{5A}R^{5B})_p-#,

donde

10 * representa el punto de unión al grupo carbonilo,

representa el punto de unión al anillo de pirimidina o al anillo de triazina,

p representa el número 0 o 1,

R^{4A} representa hidrógeno, flúor, metilo, etilo o hidroxilo,

15 R^{4B} representa hidrógeno, flúor, metilo, etilo, trifluorometilo, metoxycarbonilamino o fenilo,

donde el metilo y el etilo pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente uno de otro del grupo que consiste en flúor, trifluorometilo e hidroxilo,

20

o

R^{4A} y R^{4B} junto con el átomo de carbono al que están unidos

forman un anillo de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, azetidino, pirrolidino, tetrahidrofuranilo, piperidino o tetrahidropiranilo, donde el anillo de ciclopropilo, ciclobutilo, 5 ciclopentilo, azetidino, pirrolidino, tetrahidrofuranilo, piperidino o tetrahidropiranilo puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente uno de otro del grupo que consiste en flúor y metilo,

10 R^{5A} representa hidrógeno, flúor, metilo, etilo o hidroxilo,
 R^{5B} representa hidrógeno, flúor, metilo, etilo o trifluorometilo,
 R^1 representa hidrógeno o flúor,
 R^2 representa bencilo,
donde el bencilo está sustituido con 1 a 3 sustituyentes flúor,
15 y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

3. Compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 1 o 2, en la que

A representa CR^3 ,
donde
 R^3 representa hidrógeno,
20 L representa un grupo $^*-CR^{4A}R^{4B}-(CR^{5A}R^{5B})_p-\#$,
donde
* representa el punto de unión al grupo carbonilo,

es el punto de anclaje del anillo de piperidina,

p representa el número 0,

R^{4A} representa hidrógeno, flúor, metilo o hidroxilo,

R^{4B} representa hidrógeno, flúor, metilo o trifluorometilo,

5 o

R^{4A} y R^{4B} junto con el átomo de carbono al que están unidos
forman un anillo de ciclopropilo o ciclobutilo,

10

donde el anillo de ciclopropilo y el de ciclobutilo
pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes
seleccionados independientemente uno de otro del
grupo que consiste en flúor y metilo,

R¹ representa hidrógeno o flúor,

R² representa bencilo,

donde el bencilo está sustituido con 1 o 2 sustituyentes flúor,

15

y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

4. Compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 1 o 2, en la que

A representa nitrógeno,

L representa un grupo $^*-CR^{4A}R^{4B}-(CR^{5A}R^{5B})_p-#$,

donde

20

* representa el punto de unión al grupo carbonilo,

representa el punto de unión al anillo de triazina,

p representa el número 0,

R^{4A} representa hidrógeno, flúor o metilo,

R^{4B} representa hidrógeno, flúor, metilo o trifluorometilo,

o

R^{4A} y R^{4B} junto con el átomo de carbono al que están unidos

5 forman un anillo de ciclopropilo o de ciclobutilo,
donde el anillo de ciclopropilo y el de ciclobutilo
pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes
seleccionados independientemente uno de otro del
grupo que consiste en flúor y metilo,

10 R^1 representa hidrógeno o flúor,

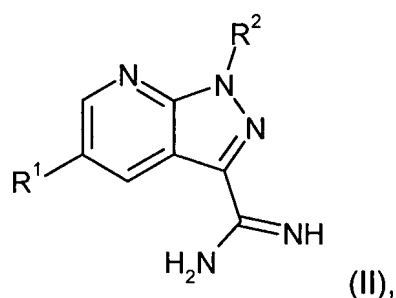
R^2 representa bencilo,

donde el bencilo está sustituido con 1 a 2 sustituyentes flúor,

y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

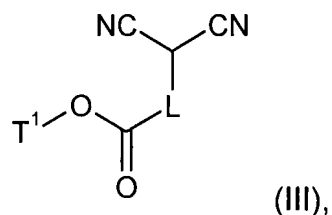
5. Procedimiento para preparar compuestos de la fórmula (I) tal como se

15 ha definido en las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque un
compuesto de la fórmula (II)



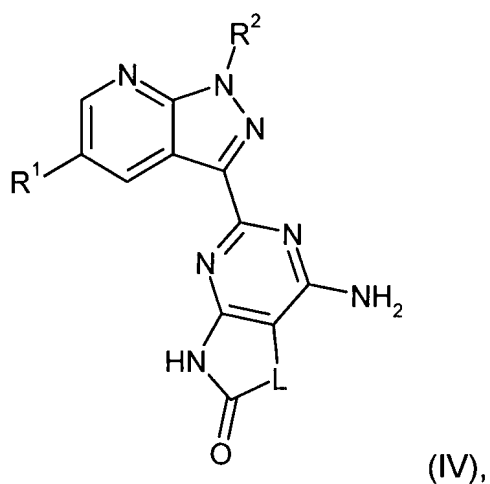
en la que R^1 y R^2 tienen cada uno los significados dados en cualquiera
de las reivindicaciones 1 a 4,

[A] se hace reaccionar en un disolvente inerte en presencia de una base adecuada con un compuesto de la fórmula (III)



en la que L tiene el significado dado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y

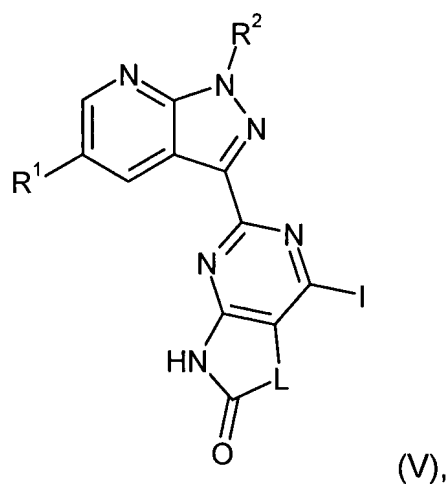
T¹ representa alquilo (C₁-C₄),
dando un compuesto de la fórmula (IV)



en la que L, R¹ y R² tienen cada uno los significados dados en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4;

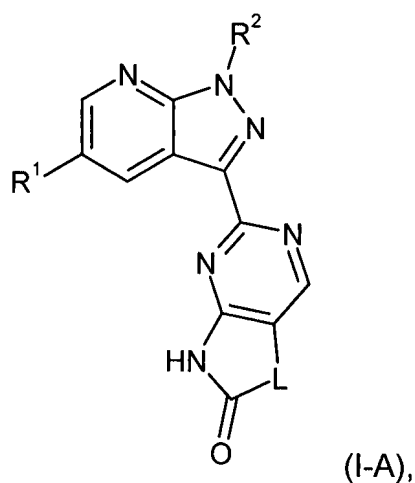
este se convierte después con nitrito de isopentilo y un equivalente de yodo en un compuesto de la fórmula (V)

- 230 -



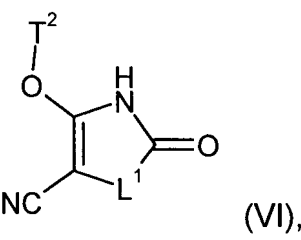
en la que L, R¹ y R² tienen cada uno los significados dados en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4,

y este se hace reaccionar posteriormente en un disolvente inerte en presencia de un catalizador de metal de transición adecuado dando un compuesto de la fórmula (I-A)



en la que L, R¹ y R² tienen cada uno los significados dados en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4,

[B] se hace reaccionar en un disolvente inerte en presencia de una base adecuada con un compuesto de la fórmula (VI)



en la que

5 L¹ representa un grupo *-CR^{4A}R^{4B}-(CR^{5A}R^{5B})_p-,
donde

 * representa el punto de unión al grupo carbonilo,
 # representa el punto de unión al anillo
 de pirimidina o al anillo de triazina,

10 p representa el número 1 o 2,

 R^{4A} representa hidrógeno, flúor, alquilo (C₁-C₄) o
 hidroxilo,

 R^{4B} representa hidrógeno, flúor, alquilo (C₁-C₄) o
 trifluorometilo,

15 o

 R^{4A} y R^{4B} junto con el átomo de carbono al que están
 unidos forman un grupo oxo, un carbociclo de
 3 a 6 miembros o un heterociclo de 4 a 6
 miembros,

20 R^{5A} representa hidrógeno, flúor, alquilo (C₁-C₄) o

- 232 -

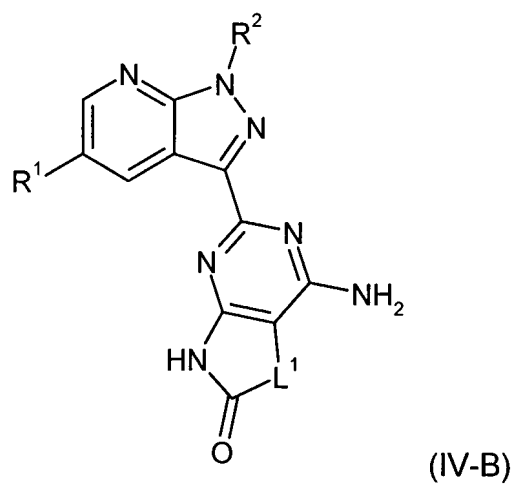
hidroxilo,

R^{5B} representa hidrógeno, flúor, alquilo (C_1-C_4) o trifluorometilo,

y

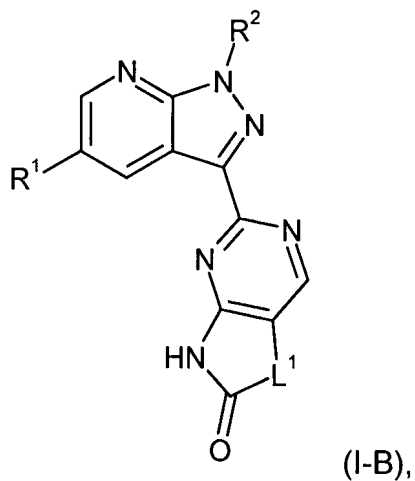
5 T^2 representa alquilo (C_1-C_4),

dando un compuesto de la fórmula (IV-B)



en la que L^1 , R^1 y R^2 tienen cada uno los significados dados en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4,

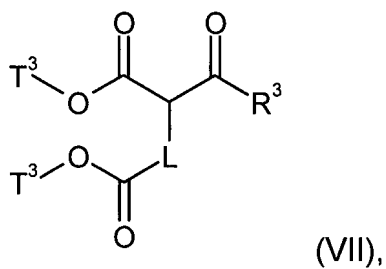
10 y este, después, se hace reaccionar adicionalmente de forma análoga al procedimiento [A] dando un compuesto de fórmula (I-B)



en la que L^1 , R^1 y R^2 tienen cada uno los significados dados en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4,

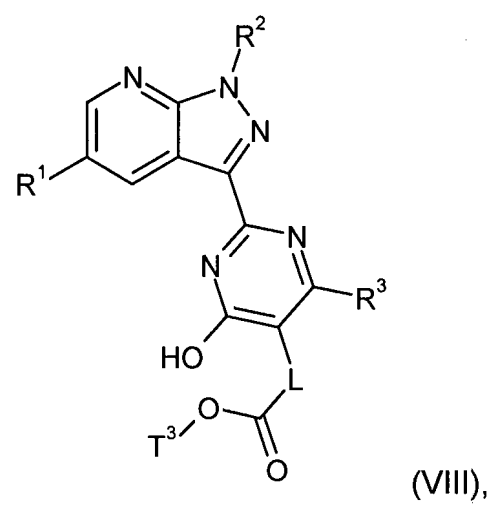
o

- 5 [C] se hace reaccionar en un disolvente inerte en presencia de una base adecuada con un compuesto de la fórmula (VII)



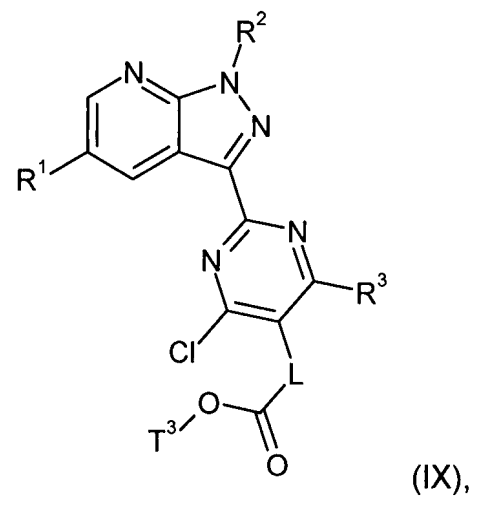
en la que L y R^3 tienen cada uno los significados dados en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y

- 10 T^3 representa alquilo (C_1 - C_4),
dando un compuesto de la fórmula (VIII)



en la que L, R¹, R², R³ y T³ tienen cada uno los significados dados en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, este se convierte después con cloruro de fosforilo en un compuesto de la fórmula (IX)

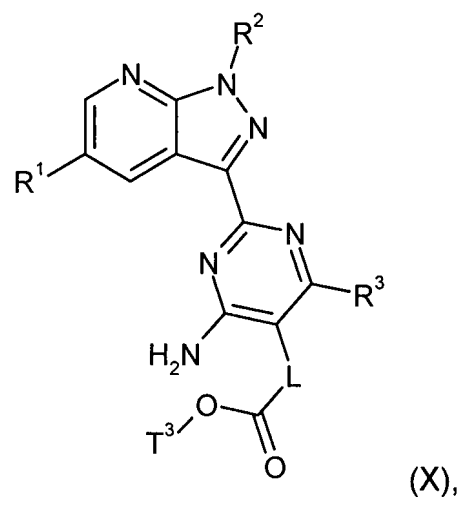
5



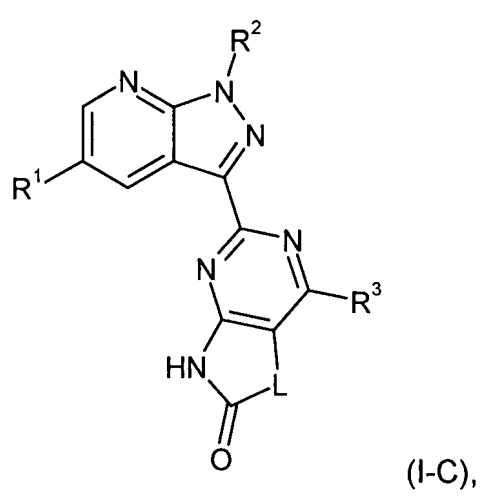
en la que L, R¹, R², R³ y T³ tienen cada uno los significados dados en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, este se convierte posteriormente, en un disolvente inerte, en un compuesto de azida correspondiente y este se reduce

10

directamente para dar un compuesto de la fórmula (X)

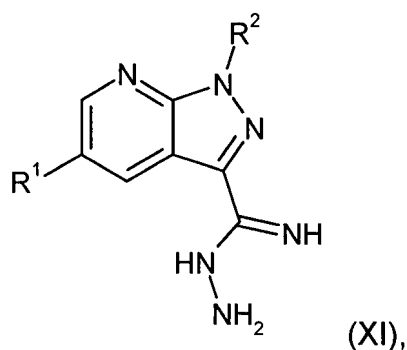


en la que L, R¹, R², R³ y T³ tienen cada uno los significados dados en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4,
 y este se hace reaccionar después en presencia de una base adecuada dando un compuesto de la fórmula (I-C)

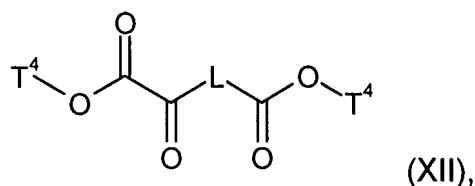


en la que L, R¹, R² y R³ tienen cada uno los significados dados en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4,

[D] se hace reaccionar en un disolvente inerte en presencia de una base adecuada con hidrato de hidracina dando un compuesto de la fórmula (IX)

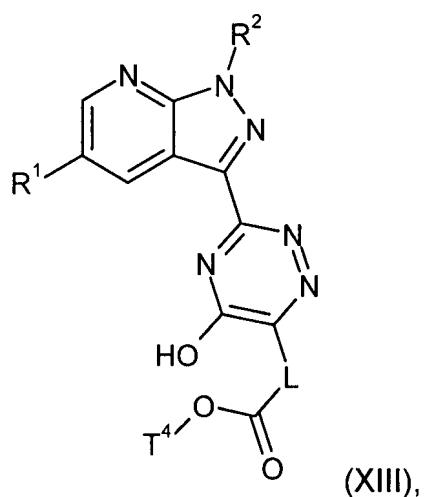


5 en la que R¹ y R² tienen los significados dados en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4,
este después se hace reaccionar en un disolvente inerte con un compuesto de la fórmula (XII)



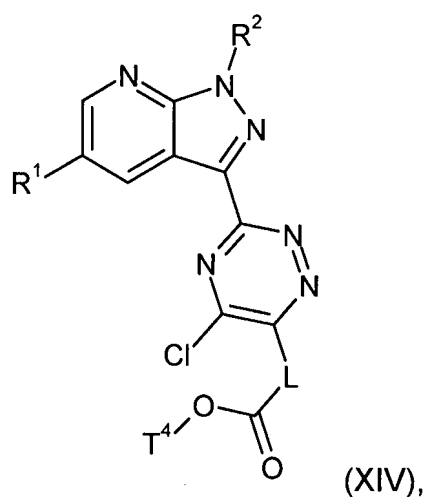
10 en la que L tiene el significado dado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y

T⁴ representa alquilo (C₁-C₄),
dando un compuesto de la fórmula (XIII)



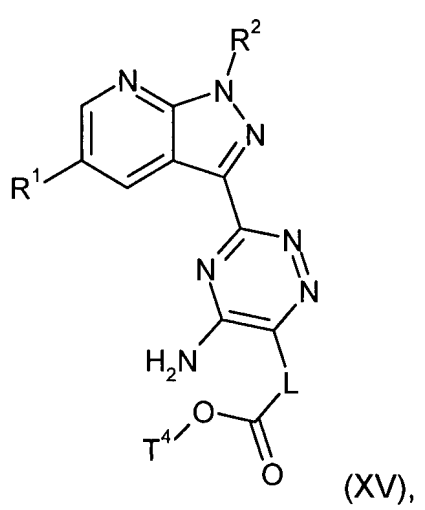
en la que L, R¹, R² y T⁴ tienen cada uno los significados dados en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4,
este se convierte posteriormente con cloruro de fosforilo en un compuesto de la fórmula (XIV)

5

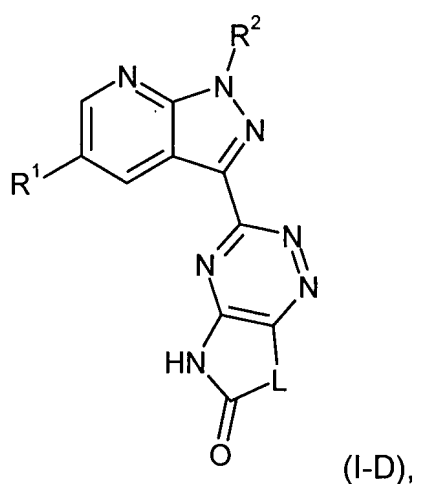


en la que L, R¹, R² y T⁴ tienen cada uno los significados dados en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4,
y este se hace reaccionar directamente con amoniacó dando un compuesto de la fórmula (XV)

10



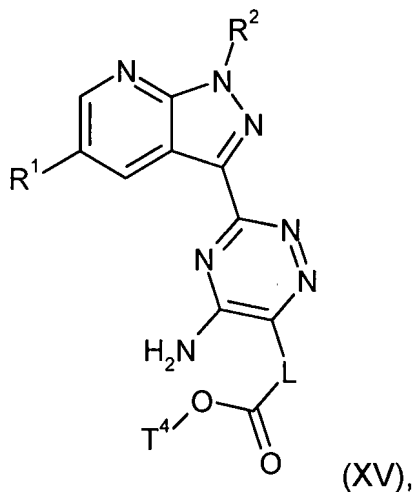
en la que L, R¹, R² y T⁴ tienen cada uno los significados dados en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4,
y, finalmente, se cicla en un disolvente inerte en presencia de una base adecuada dando un compuesto de la fórmula (I-D)



en la que L, R¹ y R² tienen cada uno los significados dados en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4,
y los compuestos resultantes de las fórmulas (I-A), (I-B), (I-C) y (I-D) se convierten opcionalmente con los (i) disolventes y/o (ii) ácidos o bases

apropiados en sus solvatos, sales y/o solvatos de las sales.

6. Compuesto de la fórmula (XV)



en la que

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

donde

* representa el punto de unión al grupo carbonilo,

representa el punto de unión al anillo de triazina,

p representa el número 0, 1 o 2,

10 R^{4A} representa hidrógeno, flúor, alquilo (C_1-C_4) o hidroxilo,

R^{4B} representa hidrógeno, flúor, alquilo (C_1-C_4), trifluorometilo, alcoxi (C_1-C_4)-carboniloamino o fenilo,

donde alquilo (C_1-C_4) puede estar sustituido con 1 o 2

sustituyentes seleccionados independientemente uno de

15 otro del grupo que consiste en flúor, trifluorometilo,

hidroxilo, hidroxicarbonilo y alcoxi (C_1-C_4)-carbonilo,

o

R^{4A} y R^{4B} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un carbociclo de 3 a 6 miembros o un heterociclo de 4 a 6 miembros,

5 donde el carbociclo de 3 a 6 miembros y el heterociclo de 4 a 6 miembros puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente uno de otro del grupo que consiste en flúor y alquilo (C_1-C_4),

10 R^{5A} representa hidrógeno, flúor, alquilo (C_1-C_4) o hidroxilo,

R^{5B} representa hidrógeno, flúor, alquilo (C_1-C_4) o trifluorometilo,

R^1 representa hidrógeno o flúor,

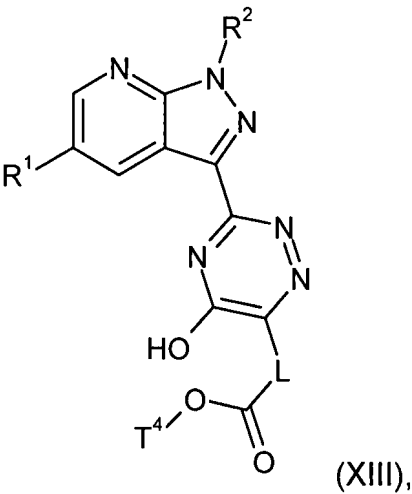
R^2 representa bencilo,

donde el bencilo está sustituido con 1 a 3 sustituyentes flúor,

15 T^4 representa alquilo (C_1-C_4),

y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

7. Compuesto de la fórmula (XIII),



en la que

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

donde

- 5 $\ast$ representa el punto de unión al grupo carbonilo,
- $\#$ representa el punto de unión al anillo de triazina,
- p representa el número 0, 1 o 2,
- R^{4A} representa hidrógeno, flúor, alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$) o hidroxilo,
- R^{4B} representa hidrógeno, flúor, alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$), trifluorometilo,
- 10 alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_4$)-carboniloamino o fenilo,
- donde alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$) puede estar sustituido con 1 o 2
- sustituyentes seleccionados independientemente uno de
- otro del grupo que consiste en flúor, trifluorometilo,
- hidroxilo, hidroxicarbonilo y alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_4$)-carbonilo,
- 15 o
- R^{4A} y R^{4B} junto con el átomo de carbono al que están unidos

forman un carbociclo de 3 a 6 miembros o un heterociclo de 4 a 6 miembros,
donde el carbociclo de 3 a 6 miembros y el heterociclo de 4 a 6 miembros puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente uno de otro del grupo que consiste en flúor y alquilo (C₁-C₄),

R^{5A} representa hidrógeno, flúor, alquilo (C₁-C₄) o hidroxilo,
R^{5B} representa hidrógeno, flúor, alquilo (C₁-C₄) o trifluorometilo,
R¹ representa hidrógeno o flúor,
R² representa bencilo,
donde el bencilo está sustituido con 1 a 3 sustituyentes flúor,
T⁴ representa alquilo (C₁-C₄),
y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

8. Compuesto de la fórmula (I) tal como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades.
9. Compuesto de la fórmula (XV) tal como se ha definido en la reivindicación 6 para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades.
10. Compuesto de la fórmula (XIII) tal como se ha definido en la reivindicación 7 para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades.
11. Uso de un compuesto de la fórmula (I) tal como se ha definido en

- 5 cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para el tratamiento y/o la
prevención de insuficiencia cardiaca, angina de pecho, hipertensión,
hipertensión pulmonar, isquemias, trastornos vasculares, insuficiencia
renal, trastornos tromboembólicos, trastornos fibróticos y
arterioesclerosis.
12. Compuesto de la fórmula (I) tal como se ha definido en cualquiera de las
reivindicaciones 1 a 4 para su uso en un procedimiento para el
tratamiento y/o la prevención de insuficiencia cardiaca, angina de pecho,
hipertensión, hipertensión pulmonar, isquemias, trastornos vasculares,
10 insuficiencia renal, trastornos tromboembólicos, trastornos fibróticos y
arterioesclerosis.
13. Medicamento que comprende un compuesto de la fórmula (I) tal como
se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en
combinación con un coadyuvante inerte, no tóxico, farmacéuticamente
15 aceptable.
14. Medicamento que comprende un compuesto de la fórmula (I) tal como
se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en
combinación con otro principio activo seleccionado del grupo que
consiste en nitratos orgánicos, donantes de NO, inhibidores de GMPc-
20 PDE, agentes que tienen actividad tromboembólica, agentes reductores
de la tensión arterial y agentes que alteran el metabolismo de los lípidos.
15. Medicamento según la reivindicación 13 ó 14 para el tratamiento y/o la

prevención de insuficiencia cardíaca, angina de pecho, hipertensión, hipertensión pulmonar, isquemias, trastornos vasculares, insuficiencia renal, trastornos tromboembólicos, trastornos fibróticos y arterioesclerosis.

- 5 16. Procedimiento para el tratamiento y/o la prevención de insuficiencia
cardíaca, angina de pecho, hipertensión, hipertensión pulmonar,
isquemias, trastornos vasculares, insuficiencia renal, trastornos
tromboembólicos, trastornos fibróticos y arterioesclerosis en seres
humanos y animales usando una cantidad eficaz de al menos un
10 compuesto de la fórmula (I) tal como se ha definido en cualquiera de las
reivindicaciones 1 a 4 o un medicamento tal como se ha definido en las
reivindicaciones 13 a 15.

PIRIMIDINADAS Y TRIAZINAS CONDENSADAS Y SU USO**RESUMEN**

- 5 La presente solicitud se refiere a pirimidinas y triazinas condensadas, a procesos para su preparación, a su uso solas o en combinaciones para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades y a su uso para preparar medicamentos para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, en particular para el tratamiento y/o la prevención de trastornos cardiovasculares.

COLOMBIA

PX 61.21220

SIN

232

The Undersigned Juan Pedro Vallejo López citizen, adult and living in Madrid in my position of legal representative of the company **Bayer Intellectual Property GmbH** with headquarters in **Alfred-Nobel-Str. 10, 40789 Monheim, DE**, which was initially incorporated at Germany, grant ample and sufficient power of attorney to: **JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS** and/or **CLEMENCIA DELGADO VILLEGAS**, attorneys, adults, residing in Bogotá (Colombia), so that on our behalf and representation, carry out in Colombia and in any other Countries all types of errands an especial procedures for the registration and renewal of all kinds of Product and Service trademarks, deposits of name and commercial logotype, industrial models and drawings, invention patents, utility models, Integrated circuits, name of domain, Copyrights, plant varieties, agricultural, veterinary and sanitary registries, capacity certificates, renewal, modification, transfer, assignment and expansions and to be responsible as general attorneys, for the supervision of all matters related to industrial and Intellectual property, being empowered to present and withdraw objections, to present appeals, to request testimonies, to receive documents, to pay legal fees, to approve exploitations, to agree on transactions on trademark agreements with third parties of legal entities, to abandon action, to substitute and to carry out all the necessary actions before any administrative authority of the aforementioned purposes' in the event that such procedures shall be transferred unto a judicial field, the legal representatives are authorized to act as plaintiff or defendant before the competent authorities, having an ample power to settle, to submit to arbitration, to waive, to present appeals and all other necessary special faculties.

For that purpose, I kindly request to grant ample powers to our attorneys, who shall be able to exercise the functions independently or collectively.

The present power of attorney revokes and cancels any other previous powers of attorney given by the Company in the territory of the Colombian Republic.

Sincerely,

ID Card No.

issued in

Atentamente se dirige a usted Juan Pedro Vallejo López mayor de edad y residente en Madrid para manifestarle que en mi condición de representante legal de la firma **Bayer Intellectual Property GmbH** domiciliada en **Alfred-Nobel-Str. 10, 40789 Monheim, DE** y constituida inicialmente en Alemania, confiero poder general, amplio y suficiente a los Dres. **JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS**, y/o **CLEMENCIA DELGADO VILLEGAS**, Abogados, mayores y vecinos de Bogotá, D.C. (Colombia), para que en nuestro nombre y representación adelanten en Colombia y en otros países toda clase de diligencias y procedimientos especiales para el Registro y Renovación en su Despacho, de toda clase de Marcas de Producto y Servicio, Depósitos de Nombre y Enseña Comercial, Diseños Industriales y Patentes de Invención, Patentes modelo de Utilidad, Esquemas de Circuitos integrados, Nombres de dominio, Derechos de Autor, Variedades vegetales, registros agrícolas, veterinarios y sanitarios, certificados de capacidad, renovación, modificación, traspaso y ampliación de los mismos y atiendan como Apoderados generales todo asunto referente a la Propiedad Industrial e intelectual, quedando facultados para presentar y retirar Oposiciones, interponer recursos, solicitar testimonios, recibir documentos, cancelar costos legales, probar explotaciones, aceptar transacciones, llegar a acuerdos marcarios con terceras personas o entidades jurídicas, desistir, sustituir y hacer cuanto fuere necesario ante cualquier autoridad administrativa para los fines arriba indicados; y en caso de que el procedimiento debiera pasar a conocimiento judicial, quedan facultados para actuar como demandantes o demandados ante los Jueces que sean competentes, con poder amplio, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, interponer recursos y con todas las demás facultades especiales que fueren necesarias.

Con éste objeto, ruego le confieran personería suficiente a nuestros Apoderados quienes podrán obrar en forma conjunta o independiente e incluso sustituir el presente poder.

Atentamente,

DNI

expedido en

253

SUPERINTENDENCIA

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBIDO DE : MARIO DELGADO ECHEVERRI

TIPO PAGO

BANCO

CONSIGNACION

BANCO DE BOGOTA

06/12

CANT. RENTISTICO

CONVENCION

150005-01-01 SOLICITUDES

150005-01-01

INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 13 - 000447

Bogotá D.C., Enero 03 de 2013 - 14:57:05

NI 800.020.909

FECHA PAGO

VB. PAGO

03/01/2013

4.632.000.00

VL. UNIDITARIO

VL. COMPLETO

500.000.00

500.000.00

\$500.000.00

SON: **QUINIENTOS MIL PESOS MONEDA COM

Responsable: 

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. P91/6Pcom/061305

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-003185- -00000-0000

Fecha: 2013-01-09 13:51:25 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYI Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 257

252

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Trámites 9-2

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 13 - 000433

Bogotá D.C., Enero 03 de 2013 - 14:57:05

RECIBIDO DE : MARIO DELGADO ECHEVERRAY

NI 800.020.909

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	0627511	03/01/2013	4.632.000.00

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	VR. LUNDITARIO	VR. CONCEPTO
6 50005-01-01 SOLICITUDES	1607 BELIVNI MACONERIA ADICIONALES	30.000.00	180.000.00
			\$180.000.00

SON: **CIENTO OCHENTA MIL PESOS MONEDA LEGAL

Responsable: 

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. P01/EP2011/061305

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-003185-00000-0000

Fecha: 2013-01-09 13:51:25 Dep. 2020 DIR NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 257

Sede Central: Calle 100 No. 100-100 Bogotá D.C., Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Consultorio: (571) 6513240 Fax: (571) 6513240 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Enero 3 de 2013 - 14:57:07

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO TEMATICO

PATENTE DE INVENCION ☒ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud:

(51) Clasificación Internacional:

(71) Solicitante(s) **BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH**(72) Inventor(es): **FOLLMANN, Markus; STASCH, Johannes-Peter; REDLICH, Gorden; ACKERSTAFF, Jens; GRIEBENOW, Nils; SHIMOJO, KNORR, Andreas; WUNDER, Frank; LI, Volkhart, Min-Jian; KROH, Walter; BÄRFACKER, Lars**(74) Apoderado: **JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS**

(30) Prioridad

(31)

No. Prioridad

(32)

Fecha

(33)

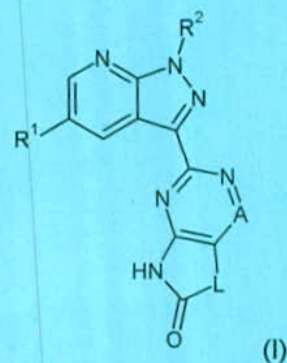
País

102010031149.9**09/07/2010****DE****102011003315.7****28/01/2011****DE**(85) Fecha límite inicio fase nacional: **09/02/2013**

(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT

Fecha de presentación de la solicitud: **05/07/2011**No. de solicitud **PCT/EP2011/061305**

(87) Publicación internacional:

Fecha: **12/01/2012**No. Publicación: **WO2012/004258 A1**(54) Título **PIRIMIDINADAS Y TRIAZINAS CONDENSADAS Y SU USO**

(57) Resumen: Compuesto de la fórmula (I), La presente solicitud se refiere a pirimidinas y triazinas condensadas, a procesos para su preparación, a su uso solas o en combinaciones para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades y a su uso para preparar medicamentos para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, en particular para el tratamiento y/o la prevención de trastornos cardiovasculares.

CONTINUA AL RESPALDO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

PATENTE DE INVENCION X PCT X MODELO DE UTILIDAD DISEÑO INDUSTRIAL

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud:

(51) Clasificación Internacional :

(71) Solicitante (s)

BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH

(72) Inventor(es) **FOLLMANN, Markus; STASCH, Johannes-Peter; REDLICH, Gorden; ACKERSTAFF, Jens; GRIEBENOW, Nils; SHIMOJO, KNORR, Andreas; WUNDER, Frank; LI, Volkhart, Min-Jian; KROH, Walter; BÄRFACKER, Lars**

(74) Apoderado:

JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS

(30) Prioridad	(31)	No. Prioridad	(32)	Fecha	(33)	País
----------------	------	---------------	------	-------	------	------

102010031149.9

09/07/2010

DE

102011003315.7

28/01/2011

DE

(85) Fecha inicio fase nacional: **09/02/2013**

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

Fecha de presentación de la solicitud: **05/07/2011**

No. de solicitud **PCT/EP2011/061305**

,m
(87)

Publicación internacional

Fecha: **12/01/2012** Fecha (dd/mm/aa)

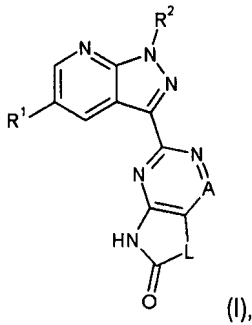
N° publicación: **WO2012/004258 A1**

(54) Título:

PIRIMIDINADAS Y TRIAZINAS CONDENSADAS Y SU USO

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud: 22) Fecha de solicitud:		(51) Int Cl: (71) Solicitante(s) BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH.	
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad 102010031149.9 102011003315.7	(32) Fecha 09/07/2010 28/01/2011	(33) Pais DE DE
		(72) Inventor(es) FOLLMANN, Markus STASCH, Johannes-Peter REDLICH, Gorden ACKERSTAFF, Jens GRIEBENOW, Nils SHIMOJO, KNORR, Andreas WUNDER, Frank LI, Volkhart, Min-Jian KROH, Walter BÄRFACKER, Lars	
		(74) Apoderado: JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS	
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 09/02/2013 Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 05/07/2011 No. De solicitud PCT/EP2011/061305		(87) Publicación Internacional Fecha 12/01/2012 N° publicación: WO2012/004258 A1	
(54) Título: PIRIMIDINADAS Y TRIAZINAS CONDENSADAS Y SU USO			

Resumen:
1. Compuesto de la fórmula (I)



La presente solicitud se refiere a pirimidinas y triazinas condensadas, a procesos para su preparación, a su uso solas o en combinaciones para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades y a su uso para preparar medicamentos para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, en particular para el tratamiento y/o la prevención de trastornos cardiovasculares.



No. 13-003185- -00000-0000

Fecha: 2013-01-09 13:51:25 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 257

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE U

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Descripción de la invención
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
- Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

- ☒ Indicación que se solicita una PCT
- ☒ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
- ☒ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☒ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
- Completa ☒ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita Diseño industrial
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño.
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐