POSSE
HERRERA
RUIZ

-Top Ranked Chambers Latin America 2012
-Firma Colombiana del año 2011
-Firma Colombiana del año 2010

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD
FASE NACIONAL -PCT

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 14-037097- -00000-0000
Fecha: 2014-02-21 15:02:22 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 644 645

21. EXPEDIENTE No. _

54. TITULO: PIRIMIDINAS ANILLADAS SUSTITUIDAS Y USO DE LAS MISMAS

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL:

C07D 471/04 (2006.01) C07D 487/04 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01) A61K 31/519 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01

71. SOLICITANTE:

1. BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH
2. BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT

DOMICILIO:
1. Alfred Nobel Strasse 10, Monheim ALEMANIA
2. Müllerstr. 178, Berlin ALEMANIA

74. APODERADO: HELENA CAMARGO WILLIAMSON

22. BOGOTÁ D.C., FEBRERO 21 DE 2014

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 14-037097- -00000-0000
Fecha: 2014-02-21 15:02:22 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 644 645

Ihesivo de radicación

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL –PCT

1	**TIPO DE SOLICITUD**	[X] Patente de invención [X] Capítulo I	[ ] Patente de Modelo de Utilidad [ ] Capitulo II

2 DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)

Solicitud Internacional No.	**PCT/EP2012/066876**	**Fecha**	30/08/2012
Publicación Internacional No.	**WO 2013/030288 A1**	**Fecha**	07/03/2013

3 TÍTULO DE LA INVENCIÓN (200 caracteres o espacios máximos)

PIRIMIDINAS ANILLADAS SUSTITUIDAS Y USO DE LAS MISMAS

4 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP)

C07D 471/04 (2006.01) ***C07D 487/04*** (2006.01) ***C07D 519/00*** (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01) ***A61P 9/00*** (2006.01)

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 **2. BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT**			

6 DATOS DEL SOLICITANTE

1. DIRECCIÓN **Alfred Nobel Strasse 10,**
CIUDAD **Monheim**
DEPARTAMENTO/ESTADO
No. TELÉFONO
CORREO ELECTRÓNICO
NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN **ALEMANIA**

2. DIRECCIÓN **Müllerstr. 178,**
CIUDAD **Berlin**
DEPARTAMENTO/ESTADO
No. TELÉFONO
CORREO ELECTRÓNICO
NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN **ALEMANIA**

7 INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria

APELLIDOS	NOMBRES	NACIONALIDAD
1. FOLLMANN	**Markus**	**ALEMANIA**
2. STASCH	**Johannes-Peter**	**ALEMANIA**
3. REDLICH	**Gorden**	**ALEMANIA**
4. GRIEBENOW	**Nils**	**ALEMANIA**
5. LANG	**Dieter**	**ALEMANIA**
6. WUNDER	**Frank**	**ALEMANIA**
7. HÜBSCH	**Walter**	**ALEMANIA**
8. LINDNER	**Niels**	**ALEMANIA**
9. VAKALOPOULOS	**Alexandros**	**GRECIA**
10. TERSTEEGEN	**Adrian**	**ALEMANIA**

DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:

8	DATOS INVENTOR (ES)			
	PAÍS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
	1. ALEMANIA		1. Wülfrath	1. Ringstr. 61, 42489
	2. ALEMANIA		2. Solingen	2. Alfred-Nobel-Str. 109, 42651
	3. ALEMANIA		3. Bochum	3. Schadowstr. 50, 44799
	4. ALEMANIA		4. Dormagen	4. Kurfürstenstr. 39, 41541
	5. ALEMANIA		5. Velbert	5. Wimmersberger Str. 60, 42553
	6. ALEMANIA		6. Wuppertal	6. Schwarzer Weg 251, 42117
	7. ALEMANIA		7. Wuppertal	7. Wildsteig 22, 42113
	8. ALEMANIA		8. Wuppertal	8. Bodelschwinghweg 4, 42115
	9. ALEMANIA		9. Hilden	9. Heinrich-Heine-Str. 79 a, 40721
	10. ALEMANIA		10. Wuppertal	10. Rübezahlweg 8, 42111

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
CAMARGO WILLIAMSON	HELENA	C.C 35.455.268 de Bogota T.P 76985

DIRECCIÓN	CARRERA 7 Nº 71 – 52, TORRE A, PISO 5	No. TELÉFONO	3257300
CIUDAD	BOGOTÁ	CORREO ELECTRÓNICO	helena.camargo@phrlegal.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. ALEMANIA		10 2011 082 041.8	02/09/2011
2. ALEMANIA		10 2012 200 351.7	11/01/2012

11 **DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS**

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.

☐ SI ☒ NO

12 **DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES**

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.

☐ SI ☒ NO

13 **REDUCCIÓN DE TASAS**

Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.

☐ SI ☒ NO

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	N°	Fecha

16 **FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL**
Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)



HELENA CAMARGO WILLIAMSON

3

17	ANEXOS

Documentación Técnica
Solicitud Internacional en castellano

1. ☒ Descripción N° de folios:
2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones:
3. ☒ Dibujos y/o figuras N° folios:
4. ☒ Resumen.
5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.
6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.
7. ☐ Arte final 12 x 12.
8. ☐ Anexo formato digital.

Documentación Jurídica

9. ☒ Poderes, si fuera el caso,
10. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.
11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, *certificado o número de registro, si fuera el caso.*
12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.
13. **Reducción de tasas**

Micro, pequeñas o medinas empresas

☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.

☐ 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.

Con formato: Ancho: 21,59 cm, Alto: 33,02 cm

PIRIMIDINAS ANILLADAS SUSTITUIDAS Y USO DE LAS MISMAS

La presente solicitud se refiere a pirimidinas anilladas sustituidas novedosas, a procedimientos de producción de las mismas, al uso de las mismas solas o en combinaciones para el tratamiento y/o la prevención de enfermermedades y al uso de las mismas para la producción de medicamentos para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, en particular para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades cardiovasculares.

Uno de los sistemas más importantes de transmisión celular en células de mamífero es la guanosina monofosfato cíclica (GMPc). Junto con el óxido nítrico (NO), que se libera desde el endotelio y transmite señales hormonales y mecánicas, forma el sistema NO/GMPc. Las guanilato ciclasas catalizan la biosíntesis de GMPc a partir de guanosina trifosfato (GTP). Los representantes de esta familia conocidos actualmente pueden dividirse, basándose en características estructurales y según el tipo de ligandos, en dos grupos: las guanilato ciclasas en particulas que pueden estimularse con péptidos natriuréticos y las guanilato ciclasas solubles que pueden estimularse con NO. Las guanilato ciclasas solubles consisten en dos subunidades y lo más probable es que contengan un hemo por heterodímero, que es parte del centro regulador. Esto tiene una importancia capital en el mecanismo de activación. El NO puede unirse al átomo de hierro del hemo y, de este modo, aumentar significativamente la actividad de la enzima. Por el contrario, las preparaciones exentas de hemo no pueden estimularse con NO. El monóxido de carbono (CO) también es capaz de unirse al átomo central de hierro 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 fosfodiesterasas, canales iónicos y proteína quinasas, la guanilato ciclasa tiene un papel decisivo en diversos procesos fisiológicos, en particular en la relajación y proliferación de células de músculo liso, en la agregación y adhesión plaquetaria, en la transmisión

de la señal neuronal y en enfermedades que son consecuencia de la alteración de los procesos mencionados anteriormente. En condiciones patofisiológicas, el sistema NO/GMPc puede suprimirse, lo que puede provocar, por ejemplo, tensión arterial alta, activación de plaquetas, proliferación celular aumentada, disfunción endotelial, arteriosclerosis, angina de pecho, insuficiencia cardiaca, infarto de miocardio, trombosis, apoplejía y disfunción sexual.

Un posible tratamiento independiente de NO para dichas enfermedades dirigido a influir en la ruta de señalización de la GMPc en organismos es un enfoque prometedor en vista de la alta eficacia esperada y de los pocos efectos secundarios.

Hasta la fecha, se han usado exclusivamente compuestos tales como nitratos orgánicos, cuya acción se base en NO, para la estimulación terapéutica de la guanilato ciclasa soluble. El NO se forma mediante bioconversion y activa la guanilato ciclasa soluble actuando sobre el átomo central de hierro del hemo. Además de estos efectos secundarios, las desventajas determinantes de este procedimiento de tratamiento incluye el desarrollo de tolerancia.

Hace algunos años, se describieron algunas sustancias que estimulan la guanilato ciclasa soluble directamente, es decir, sin liberación previa de NO, tales como, por ejemplo, 3-(5'-hidroximetil-2'-furil)-1-bencilindazol [YC-1; Wu y col., *Blood* 84 (1994), 4226; Mülsch y col., *Brit. J. Pharmacol.* 120 (1997), 681]. Los estimulantes más novedosos de guanilato ciclasa soluble incluyen, entre otros productos, BAY 41-2272, BAY 41-8543 y riociguat (BAY 63-2521) (véase, por ejemplo, Stasch J.-P. y col., *Nat. Rev. Drug Disc.* 2006; 5: 755-768; Stasch J.-P. y col., *ChemMedChem* 2009; 4: 853-865. Stasch J.-P. y col., *Circulation* 2011; 123: 2263-2273). Es interesante señalar que algunos de estos estimulantes de GCs, por ejemplo YC-1 o BAY 41-2272, tienen una acción inhibidora de PDE5 además de la estimulación directa de guanilato ciclasa. Para maximizar la ruta de la GMPc, es farmacológicamente deseable estimular la síntesis de GMPc e inhibir simultáneamente la degradación mediante PDE-5. Este principio dual es

especialmente ventajoso farmacológicamente (véase Oudout y col., Eur. Urol. 2011, 60, 1020-1026).

Se cumple el principio dual, en el sentido de la presente invención, si los compuestos según la invención presentan una acción sobre las líneas celulares indicadoras de guanilato ciclasa recombinante según el ensayo de B-2 como concentración eficaz mínima (MEC) de ≤ 3 µm y la inhibición de fosfodiesterasa 5 (PDE5) humana según el ensayo de B-6 como CI_{50} < 100 nm.

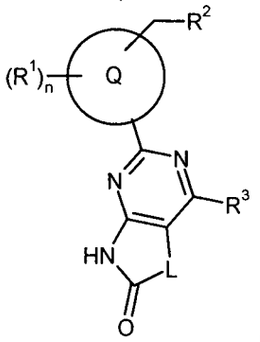
Fosfodiesterasa-5 (PDE5) es el nombre de una de las enzimas que escinde el enlace de éster de ácido fosfórico de la GMPc, con formación de 5'-guanosina monofosfato (5'-GMP). En seres humanos, la fosfodiesterasa-5 está presente principalmente en los músculos lisos del cuerpo cavernoso del pene (*corpus cavernosum penis)* y las arterias pulmonares. El bloqueo de la degradación de GMPc mediante la inhibición de PDE5 (con, por ejemplo, sildenafilo, vardenafilo o tadalafilo) provoca el aumento de señales de relajación de las rutas de señalización y especialmente el aumento del suministro de sangre al cuerpo cavernoso del pene y a la reducción de la presión en los vasos sanguíneos del pulmón. Se usan para tratar la disfunción eréctil y la hipertensión arterial pulmonar. Además de PDE5, existen otras fosfodiesterasas que escinden exclusivamente GMPc (Stasch J.-P. y col. *Circulation* 2011).

Como estimulantes de guanilato ciclasa soluble, se divulgan derivados de pirazol anillados en los documentos WO 00/06568 y WO 00/06569 y 3-pirimidinil-pirazolopiridinas sustituidas con carbamato en el documento WO 03/095451. En E.M. Becker y col., *BMC Pharmacology* 1 (13), 2001, se describen 3-pirimidinil-pirazolopiridinas con sustituyentes de fenilamina. El documento WO 2004/009590 describe pirazolopiridinas con 4-aminopirimidinas sustituidas para el tratamiento de trastornos del SNC. Los documentos WO 2010/065275 y WO 2011/149921 divulgan pirrolo- y dihidropiridopirimidinas sustituidas como activadores de GCs. Como estimulantes de la GCs, se describen aminopirimidinas anilladas en los documentos WO 2012/004259 y pirimidinas y triazinas anilladas en el documento

WO 2012/004258. El documento WO 2012/28647 divulga pirazolopiridinas con diversos azaheterociclos para tratar enfermedades cardiovasculares.

El problema que debía resolverse con la presente invención era proporcionar sustancias novedosas que actúen como estimulantes de guanilato ciclasa soluble y como estimulantes de guanilato ciclasa soluble e inhibidores de fosfodiesterasa-5 (principio dual) y tengan un perfil terapéutico igual o mejorado en comparación con los compuestos conocidos de la técnica anterior, por ejemplo con respecto a sus propiedades in vivo, por ejemplo su comportamiento farmacocinético y farmacodinámico y/o su perfil metabólico y/o su relación dosis-efecto.

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I)



(I),

en la que

L representa un grupo $\#^1$-$CR^{7A}R^{7B}$-$(CR^{8A}R^{8B})_m$-$\#^2$,

en el que

$\#^1$ representa el punto de unión al grupo carbonilo,

$\#^2$ representa el punto de unión al anillo pirimidina,

m representa un número 0, 1 o 2,

R^{7A} representa hidrógeno, flúor, alquilo (C_1-C_4), hidroxilo o amino,

donde el alquilo (C_1-C_4) puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo flúor, trifluorometilo, hidroxi, hidroxicarbonilo, alquil (C_1-C_4)carbonilo y amino,

R^{7B} representa hidrógeno, flúor, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C_1-

C_6), alcoxi (C_1-C_4)carbonilamino, ciano, cicloalquilo (C_3-C_7), difluorometoxi, trifluorometoxi, fenilo o un grupo de fórmula –M-R^{13}, donde el alquilo (C_1-C_6) puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo flúor, ciano, trifluorometilo, cicloalquilo (C_3-C_7), hidroxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, alcoxi (C_1-C_4), hidroxicarbonilo, alquil (C_1-C_4)carbonilo y amino,

y donde

M representa un enlace o alcanodiilo (C_1-C_4),

R^{13} representa -$(C=O)_r$-OR^{14}, -$(C=O)_r$-$NR^{14}R^{15}$, -$C(=S)$-$NR^{14}R^{15}$, -NR^{14}-$(C=O)$-R^{17}, -NR^{14}-$(C=O)$-$NR^{15}R^{16}$, -NR^{14}-SO_2-$NR^{15}R^{16}$, -NR^{14}-SO_2-R^{17}, -$S(O)_s$-R^{17}, –SO_2-$NR^{14}R^{15}$, heterociclilo de 4 a 7 miembros, fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros,

donde

r significa el número 0 o 1,

s significa el número 0, 1 o 2,

R^{14}, R^{15} y R^{16} representan cada uno, independientemente uno de otro, hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_8), heterociclilo de 4 a 7 miembros, fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros,

o

R^{14} y R^{15} forman, junto con el átomo o átomos respectivos a los que están unidos, un heterociclo de 4 a 7 miembros,

donde, por su parte, el heterociclo de 4 a 7 miembros puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo ciano,

trifluorometilo, alquilo (C_1-C_6), hidroxi, oxo, alcoxi (C_1-C_6), trifluorometoxi, alcoxi (C_1-C_6)carbonilo, amino, monoalquil (C_1-C_6)amino y dialquil (C_1-C_6)amino,

o

R^{15} y R^{16} forman, junto con el átomo o átomos respectivos a los que están unidos, un heterociclo de 4 a 7 miembros,

donde, por su parte, el heterociclo de 4 a 7 miembros puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo ciano, trifluorometilo, alquilo (C_1-C_6), hidroxi, oxo, alcoxi (C_1-C_6), trifluorometoxi, alcoxi (C_1-C_6)carbonilo, amino, monoalquil (C_1-C_6)amino y dialquil (C_1-C_6)amino,

R^{17} representa alquilo (C_1-C_6) o cicloalquilo (C_3-C_7),

o

R^{14} y R^{17} forman, junto con el átomo o átomos respectivos a los que están unidos, un heterociclo de 4 a 7 miembros,

donde, por su parte, el heterociclo de 4 a 7 miembros puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo ciano, trifluorometilo, alquilo (C_1-C_6), hidroxi, oxo, alcoxi (C_1-C_6), trifluorometoxi, alcoxi (C_1-C_6)carbonilo, amino, monoalquil (C_1-C_6)amino y dialquil (C_1-C_6)amino,

y

donde, por su parte, el heterociclilo de 4 a 7 miembros, el fenilo y el heteroarilo de 5 o 6 miembros pueden estar

sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo halógeno, ciano, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7), hidroxi, oxo, tiooxo y alcoxi (C_1-C_4),

y

donde los grupos alquilo (C_1-C_4), alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_8), cicloalquilo (C_3-C_7) y heterociclilo de 4 a 7 miembros anteriormente citados, a no ser que se indique de otro modo, pueden, en cada caso, estar adicionalmente sustituidos, de forma independiente uno de otro, con 1 a 3 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo flúor, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_7), hidroxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, alcoxi (C_1-C_4), hidroxicarbonilo, alcoxi (C_1-C_4)carbonilo, amino, fenilo, heterociclilo de 4 a 7 miembros y heteroarilo de 5 o 6 miembros,

o

R^{7A} y R^{7B} junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo alquenilo (C_2-C_4), un grupo oxo, un carbociclo de 3 a 6 miembros o un heterociclo de 4 a 7 miembros,

donde el carbociclo de 3 a 6 miembros y el heterociclo de 4 a 7 miembros pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo flúor y alquilo (C_1-C_4),

R^{8A} representa hidrógeno, flúor, alquilo (C_1-C_4) o hidroxi,

R^{8B} representa hidrógeno, flúor, alquilo (C_1-C_4) o trifluorometilo,

el anillo Q representa heteroarilo de 8 o 9 miembros,

R^3 representa $-OR^4$ o $-NR^5R^6$,

en el que

R^4 representa hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7), heterociclilo de 4 a 7 miembros, fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros,

donde el alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7), heterociclilo de 4 a 7 miembros, fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo flúor, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6), difluorometoxi, trifluorometoxi, oxo, $-(C=O)_p-OR^9$, $-C(=O)_p-NR^9R^{10}$, $-NR^9-(C=O)-R^{10}$, $-NR^9-(C=O)-OR^{10}$, $-NR^9-(C=O)-NR^{10}R^{11}$, $-NR^9-SO_2-R^{10}$, $-S(O)_q-R^{12}$ y $-SO_2-NR^9R^{10}$,

donde

p significa el número 0 o 1,

q significa el número 0, 1 o 2,

R^9, R^{10} y R^{11} representan cada uno, independientemente uno de otro, hidrógeno, alquilo (C_1-C_6) o cicloalquilo (C_3-C_8),

donde el alquilo (C_1-C_6), por su parte, puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo flúor, difluorometilo, trifluorometilo, hidroxi, alcoxi (C_1-C_6), difluorometoxi, trifluorometoxi, alcoxi (C_1-C_6)carbonilo, amino, monoalquil (C_1-C_6)amino, dialquil (C_1-C_6)amino y heterociclilo de 4 a 7 miembros,

o

R^9 y R^{10} forman, junto con el átomo o átomos respectivos a los que están unidos, un heterociclo de 4 a 7 miembros,

donde, por su parte, el heterociclo de 4 a 7 miembros puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo flúor,

trifluorometilo, alquilo (C_1-C_6), hidroxi, oxo, alcoxi (C_1-C_6), trifluorometoxi, alcoxi (C_1-C_6)carbonilo, amino, monoalquil (C_1-C_6)amino y dialquil (C_1-C_6)amino,

o

R^{10} y R^{11} forman, junto con el átomo o átomos respectivos a los que están unidos, un heterociclo de 4 a 7 miembros,

donde, por su parte, el heterociclo de 4 a 7 miembros puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo flúor, trifluorometilo, alquilo (C_1-C_6), hidroxi, oxo, alcoxi (C_1-C_6), trifluorometoxi, alcoxi (C_1-C_6)carbonilo, amino, monoalquil (C_1-C_6)amino y dialquil (C_1-C_6)amino,

y donde

R^{12} representa alquilo (C_1-C_6) o cicloalquilo (C_3-C_7),

y

donde los grupos alquilo (C_1-C_4), alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_8), cicloalquilo (C_3-C_7) y heterociclilo de 4 a 7 miembros anteriormente citados, a no ser que se indique de otro modo, pueden, en cada caso, estar adicionalmente sustituidos, de forma independiente uno de otro, con 1 a 3 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo flúor, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_7), hidroxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, alcoxi (C_1-C_4), hidroxicarbonilo, alcoxi (C_1-C_4)carbonilo, amino, fenilo, heterociclilo de 4 a 7 miembros y heteroarilo de 5 o 6 miembros,

R^5 representa hidrógeno o alquilo (C_1-C_4),

R^6 representa alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7), heterociclilo de 4 a 7 miembros, fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros,

donde el alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7), heterociclilo de 4 a 7 miembros, fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo flúor, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7), difluorometoxi, trifluorometoxi, oxo, $-(C=O)_p-OR^9$, $-(C=O)_p-NR^9R^{10}$, $-NR^9-(C=O)-R^{10}$, $-NR^9-(C=O)-OR^{10}$, $-NR^9-(C=O)-NR^{10}R^{11}$, $-NR^9-SO_2-R^{10}$, $-S(O)_q-R^{12}$, $-SO_2-NR^9R^{10}$, fenilo, heterociclilo de 4 a 7 miembros y heteroarilo de 5 o 6 miembros,

donde

p significa el número 0 o 1,

q significa el número 0, 1 o 2,

R^9, R^{10} y R^{11} representan cada uno, independientemente uno de otro, hidrógeno, alquilo (C_1-C_6) o cicloalquilo (C_3-C_8),

donde el alquilo (C_1-C_6), por su parte, puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo flúor, difluorometilo, trifluorometilo, cicloalquilo (C_3-C_7), difluorometoxi, trifluorometoxi y alcoxi (C_1-C_4),

o

R^9 y R^{10} forman, junto con el átomo o átomos respectivos a los que están unidos, un heterociclo de 4 a 7 miembros,

donde, por su parte, el heterociclo de 4 a 7 miembros puede estar sustituido con 1 o 2

sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo flúor, ciano, trifluorometilo, alquilo (C_1-C_6), hidroxi, oxo, alcoxi (C_1-C_6), trifluorometoxi, alcoxi (C_1-C_6)carbonilo, amino, monoalquil (C_1-C_6)amino y dialquil (C_1-C_6)amino,

o

R^{10} y R^{11} forman, junto con el átomo o átomos respectivos a los que están unidos, un heterociclo de 4 a 7 miembros,

donde, por su parte, el heterociclo de 4 a 7 miembros puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo ciano, trifluorometilo, alquilo (C_1-C_6), hidroxi, oxo, alcoxi (C_1-C_6), trifluorometoxi, alcoxi (C_1-C_6)carbonilo, amino, monoalquil (C_1-C_6)amino y dialquil (C_1-C_6)amino,

donde

R^{12} representa alquilo (C_1-C_6) o cicloalquilo (C_3-C_7),

y

donde el fenilo, heterociclilo de 4 a 7 miembros y heteroarilo de 5 o 6 miembros, por su parte, pueden estar sustituidos con 1 a sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo halógeno, ciano, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_7), hidroxi, oxo, difluorometoxi, trifluorometoxi y alcoxi (C_1-C_4),

o

R^5 y R^6 forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos,

un heterociclo de 4 a 7 miembros o un heteroarilo de 5 o 6 miembros,

donde el heterociclo de 4 a 7 miembros y el heteroarilo de 5 o 6 miembros pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo flúor, ciano, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7), hidroxi, oxo, alcoxi (C_1-C_6), difluorometoxi, trifluorometoxi, alcoxi (C_1-C_6)carbonilo, alquil (C_1-C_6)carbonilamino, amino, monoalquil (C_1-C_6)amino, dialquil (C_1-C_6)amino y heterociclilo de 4 a 7 miembros,

y

donde los grupos alquilo (C_1-C_4), alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_8), cicloalquilo (C_3-C_7) y heterociclilo de 4 a 7 miembros anteriormente citados, a no ser que se indique de otro modo, pueden, en cada caso, estar adicionalmente sustituidos, de forma independiente uno de otro, con 1 a 3 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo flúor, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_7), hidroxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, alcoxi (C_1-C_4), hidroxicarbonilo, alcoxi (C_1-C_4)carbonilo, amino, fenilo, heterociclilo de 4 a 7 miembros y heteroarilo de 5 o 6 miembros,

R^1 representa flúor, cloro, ciano, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_7) o alcoxi (C_1-C_4),

n representa un número 0, 1 o 2,

R^2 representa trifluorometilo, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_8), fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros,

en el que el alquilo (C_1-C_6) está sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo difluorometilo y trifluorometilo,

en el que el alquilo (C_1-C_6) puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes flúor,

en el que el cicloalquilo (C_3-C_8) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo flúor, metilo y metoxi,

en el que el fenilo está sustituido con 1 a 3 sustituyentes flúor,

en el que el fenilo puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo metilo y metoxi,

y

en el que el heteroarilo de 5 y 6 miembros puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo flúor, trifluorometilo y metilo.

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

Los compuestos según la invención son los compuestos de formula (I) y sus *N*-óxidos, sales, solvatos y solvates de los *N*-óxidos y las sales, los compuestos abarcados por la fórmula (I) con las fórmulas que se exponen más adelante en el presente documento y sus *N*-óxidos, sales, solvatos y solvates de los *N*-óxidos y las sales y los compuestos abarcados por la fórmula (I) que se indican más adelante en el presente documento como ejemplos prácticos y sus *N*-óxidos, sales, solvatos y solvates de los *N*-óxidos y las sales, siempre que los compuestos que se indican más adelante en el presente documento que estén abarcados por la fórmula (I) no sean ya *N*-óxidos, sales, solvatos y solvates de los *N*-óxidos y las sales.

Las sales fisiológicamente inocuas de los compuestos según la invención son preferentes como sales en el contexto de la presente invención. Las sales que no son adecuadas por sí mismas para aplicaciones farmacéuticas, pero que se pueden usar, por ejemplo, para el aislamiento o la purificación de los compuestos según la invención, también están incluidas.

Las sales fisiológicamente inocuas de los compuestos según la invención comprende sales de adición de ácidos de ácidos minerales, ácidos carboxílicos y ácidos sulfónicos, por ejemplo sales de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 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 inocuas de los compuestos según la invención también comprenden sales de bases habituales, por 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 tengan 1 a 16 átomos de carbono, por ejemplo y preferentemente, etilamina, dietilamina, trietilamina, etildiisopropilamina, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, diciclohexilamina, dimetilaminoetanol, procaína, dibencilamina, N-metilmorfolina, arginina, lisina, etilenodiamina y N-metilpiperidina.

El término "solvato" indica, en el contexto de la invención, aquellas 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 una forma específica de solvatos, en los que la coordinación tiene lugar con agua. Los hidratos son preferentes como solvatos en el contexto de la presente invención.

Dependiendo de su estructura, los compuestos según la invención pueden estar presentes en diversas formas estereoisoméricas, es decir, en forma de isómeros configuracionales u, opcionalmente, también en forma de isómeros conformacionales (enantiómeros y/o diastereómeros, incluidos los que son atropisómeros). La presente invención, por lo tanto, comprende los enantiómeros y diastereómeros y sus mezclas respectivas. Los constituyentes estereoisoméricamente uniformes pueden aislarse a partir de dichas mezclas de

enantiómeros y/o diastereómeros de una manera conocida; para ello se usan preferentemente procedimientos de cromatografía, en particular cromatografía HPLC en fase no quiral o quiral.

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

La presente invención también comprende todas las variantes isotópicas adecuadas de los compuestos según la invención. "Variante isotópica de un compuesto según la invención" significa 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 habitualmente o de forma predominante en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse a un compuesto según la invención son los de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro, bromo y yodo, tales como ^{2}H (deuterio), ^{3}H (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. Determinadas variantes isotópicas de un compuesto según la invención, tales como, en particular, aquellas en las que están incorporados uno o más isótopos radioactivos, pueden usarse, por ejemplo, para investigar el mecanismo de acción o la distribución de sustancias activas en el organismo, debido a la, comparativamente, facilidad de producción y de detección, siendo particularmente adecuados para ello compuestos marcados con isótopos ^{3}H o ^{14}C. Además, la incorporación de isótopos, por ejemplo deuterio, puede producir determinadas ventajas terapéuticas como resultado de la estabilidad metabólica aumentada del compuesto, por ejemplo un semivida más prolongada en el organismo o una disminución de la dosis eficaz requerida; dichas modificaciones de los compuestos según la invención pueden representar opcionalmente también, por lo tanto, una realización preferente de la presente invención. Pueden producirse variantes isotópicas de los compuestos según la invención mediante procedimientos que son conocidos por el experto en la técnica, por ejemplo mediante los procedimientos que se describen más adelante

y las especificaciones presentadas en los ejemplos prácticos, en los que se usan las modificaciones isotópicas correspondientes de los reactivos y/o compuestos de partida respectivos.

Además, la presente invención comprende también profármacos de los compuestos según la invención. El término "profármacos" indica compuestos que por sí mismos pueden ser biológicamente activos o inactivos, pero que se convierten durante su tiempo de residencia en el organismo en compuestos según la invención (por ejemplo metabólicamente o mediante hidrolisis).

En el contexto de la presente invención, los sustituyente tienen los significados siguientes, a menos que se indique lo contrario:

En el contexto de la invención, alquilo representa un resto alquilo lineal o ramificado con el número de átomos de carbono indicado en cada caso. Por ejemplo y preferentemente, podemos mencionar: metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, 1-metilpropilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, 1-etilpropilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, n-hexilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 3,3-dimetilbutilo, 1-etilbutilo y 2-etilbutilo.

En el contexto de la invención, cicloalquilo o carbociclo representa un resto alquilo monocíclico saturado con el número de átomos de carbono indicado en cada caso. Por ejemplo y preferentemente, podemos mencionar: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

En el contexto de la invención, carbociclo de 5 a 7 miembros saturado o parcialmente insaturado representa un resto alquilo cíclico saturado o parcialmente insaturado con el número de átomos de carbono indicado en cada caso. Por ejemplo y preferentemente, podemos mencionar: ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo y cicloheptenilo.

En el contexto de la invención, alcanodiilo representa un resto alquilo divalente lineal o ramificado con 1 a 4 átomos de carbono. Por ejemplo y preferentemente, podemos mencionar: metileno, etano-1,2-diilo, etano-1,1-diilo, propano-1,3-diilo, propano-1,1-diilo, propano-1,2-diilo, propano-2,2-diilo, butano-1,4-diilo, butano-1,2-

diilo, butano-1,3-diilo y butano-2,3-diilo.

En el contexto de la invención, alquenilo representa un resto alquenilo lineal o ramificado con 2 a 4 átomos de carbono y un enlace doble. Por ejemplo y preferentemente, podemos mencionar: vinilo, alilo, isopropenilo y n-but-2-en-1-ilo.

En el contexto de la invención, alcoxi representa un resto alcoxi lineal o ramificado con 1 a 6 o 1 a 4 átomos de carbono. Podemos mencionar, por ejemplo: metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, 1-metilpropoxi, n-butoxi, iso-butoxi, terc-butoxi, n-pentoxi, iso-pentoxi, 1-etilpropoxi, 1-metilbutoxi, 2-metilbutoxi, 3-metilbutoxi y n-hexoxi. Es preferente un resto alcoxi lineal o ramificado con 1 a 4 átomos de carbono. Por ejemplo y preferentemente, podemos mencionar: metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, 1-metilpropoxi, n-butoxi, iso-butoxi, terc-butoxi.

En el contexto de la invención, alcoxicarbonilo representa un resto alcoxi lineal o ramificado con 1 a 4 átomos de carbono y un grupo carbonilo unido al oxígeno. Por ejemplo y preferentemente, podemos mencionar: metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, n-propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo y terc-butoxicarbonilo.

En el contexto de la invención, alcoxicarbonilamino representa un grupo amino con un sustituyente alcoxicarbonilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono en la cadena de alquilo y está unido al átomo de nitrógeno por medio del grupo carbonilo. Por ejemplo y preferentemente, podemos mencionar: metoxicarbonilamino, etoxicarbonilamino, propoxicarbonilamino, n-butoxicarbonilamino, isobutoxicarbonilamino y terc-butoxicarbonilamino.

En el contexto de la invención, mono-alquilamino representa un grupo amino con un sustituyente alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Por ejemplo y preferentemente, podemos mencionar: metilamino, etilamino, n-propilamino, isopropilamino y terc-butilamino.

En el contexto de la invención, di-alquilamino representa un grupo amino con dos sustituyentes alquilo lineales o ramificados iguales o diferentes con 1 a 6 átomos de carbono en cada caso. Por ejemplo y preferentemente, podemos mencionar: *N,N*-dimetilamino, *N,N*-dietilamino, *N*-etil-*N*-metilamino, *N*-metil-*N*-n-propilamino,

N-isopropil-*N*-metilamino, *N*-terc-butil-*N*-metilamino, *N*-etil-*N*-n-pentilamino y *N*-n-hexil-*N*-metilamino.

En el contexto de la invención, heterociclo de 5 a 7 miembros saturado o parcialmente insaturado representa un heterociclo saturado o parcialmente insaturado con un total de 5 a 7 átomos de anillo, que contiene un heteroátomo de anillo del grupo de N, O, S, SO y/o SO_2. Podemos mencionar, por ejemplo: pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, dihidropirrolilo, dihidropiridilo.

En el contecto de la invención, heterociclilo o heterociclo representa un heterociclo saturado con un total de 4 a 7 átomos de anillo, que contiene uno o dos heteroátomos de anillo del grupo de N, O, S, SO y/o SO_2. Podemos mencionar, por ejemplo: azetidinilo, oxetanilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, tiomorfolinilo y dioxidotiomorfolinilo. Azetidinilo, oxetanilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo y morfolinilo son preferentes.

En el contexto de la invención, heteroarilo de 5 o 6 miembros representa un heterociclo aromático (heteroaromático) monocíclico con un total de 5 o 6 átomos de anillo, que contiene hasta tres heteroátomos de anillo idénticos o diferentes del grupo de N, O y/o S y está unido por medio de un átomo de carbono de anillo u opcionalmente por medio de un átomo de nitrógeno de anillo. Por ejemplo y preferentemente, podemos mencionar: furilo, pirrolilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo y triazinilo. Son preferentes los siguientes: pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo y pirimidinilo.

En el contexto de la invención, heteroarilo de 8 o 9 miembros representa un heterociclo bicíclico aromático o parcialmente insaturado con un total de 8 o 9 átomos de anillo, que contiene al menos dos átomos de nitrógeno y hasta dos heteroátomos de anillo idénticos o diferentes más del grupo de N, O y/o S.

Podemos mencionar, por ejemplo: dihidrotienopirazolilo, tienopirazolilo, pirazolopirazolilo, imidazotiazolilo, tetrahidrociclopentapirazolilo, dihidrociclopentapirazolilo, tetrahidroindazolilo, dihidroindazolilo, indazolilo, pirazolopiridilo, tetrahidropirazolopiridilo, pirazolopirimidinilo, imidazopiridilo y imidazopiridazinilo. Son preferentes los siguientes: indazolilo, pirazolo[3,4-b]piridilo, pirazolo[3,4-b]pirimidinilo e imidazo[1,5-a]piridilo.

En el contexto de la invención, halógeno representa flúor, cloro, bromo y yodo. Son preferentes bromo y yodo.

En el contexto de la invención, un grupo oxo representa un átomo de oxígeno, que está unido a un átomo de carbono mediante un enlace doble.

En el contexto de la invención, un grupo tiooxo representa un átomo de azufre, que está unido a un átomo de carbono mediante un enlace doble.

En la formula del grupo que puede representar L o Q, el punto final de la línea en la que está el símbolo $\#^1$, $\#^2$, * y ** no representa un átomo de carbono o un grupo CH_2, pero es un componente del enlace al átomo que está designado en cada caso, al que está unido L o Q.

Si los restos de los compuestos según la invención están sustituidos, los restos pueden estar sustituidos, a menos que se indique lo contrario, una o más veces. En el contexto de la presente invención, todos los restos que están presentes más de una vez se definen cada uno independientemente de los otros. Es preferente la sustitución con uno, dos o tres sustituyentes idénticos o diferentes.

En el sentido de la presente invención, el término "tratamiento" o "tratar" comprende inhibir, retardar, mantener, aliviar, mitigar, restringir, reducir, suprimir, repeler o curar una enfermedad, una afección, un problema de salud, una lesión o un trastorno, o el desarrollo, el transcurso o el progreso de dichos estados y/o de los síntomas de dichos estados. El término "terapia" se entiende como un sinónimo del término "tratamiento".

En el contexto de la presente invención, los términos "prevención" o "profilaxis" se usan de forma sinónima y denotan evitar o reducir el riesgo de adquirir,

experimentar, sufrir o tener una enfermedad, una afección, un problema de salud, una lesión o un trastorno, desarrollo o progresión de dichos estados y/o los síntomas de dichos estados.

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

Compuestos de fórmula (I) que se prefieren en el contexto de la presente invención son aquellos en los que

L representa un grupo $\#^1$-$CR^{7A}R^{7B}$-$(CR^{8A}R^{8B})_m$-$\#^2$,

en el que

$\#^1$ representa el punto de unión al grupo carbonilo,

$\#^2$ representa el punto de unión al anillo pirimidina,

m representa un número 0, 1 o 2,

R^{7A} representa hidrógeno, flúor, alquilo (C_1-C_4), hidroxilo o amino,

donde el alquilo (C_1-C_4) puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo flúor, trifluorometilo, hidroxi, hidroxicarbonilo, alquil (C_1-C_4)carbonilo y amino,

R^{7B} representa hidrógeno, flúor, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_4)carbonilamino, ciano, cicloalquilo (C_3-C_7), difluorometoxi, trifluorometoxi, fenilo o un grupo de fórmula –M-R^{13},

donde el alquilo (C_1-C_6) puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo flúor, ciano, trifluorometilo, cicloalquilo (C_3-C_7), hidroxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, alcoxi (C_1-C_4), hidroxicarbonilo, alquil (C_1-C_4)carbonilo y amino,

y donde

M representa un enlace o alcanodiilo (C_1-C_4),

R^{13} representa -$(C=O)_r$-OR^{14}, -$(C=O)_r$-$NR^{14}R^{15}$, -C(=S)-$NR^{14}R^{15}$, -NR^{14}-(C=O)-R^{17}, -NR^{14}-(C=O)-$NR^{15}R^{16}$, -NR^{14}-SO_2-

$NR^{15}R^{16}$, $-NR^{14}-SO_2-R^{17}$, $-S(O)_s-R^{17}$, $-SO_2-NR^{14}R^{15}$, heterociclilo de 4 a 7 miembros, fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros,

donde

r significa el número 0 o 1,

s significa el número 0, 1 o 2,

R^{14}, R^{15} y R^{16} representan cada uno, independientemente uno de otro, hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_8), heterociclilo de 4 a 7 miembros, fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros,

o

R^{14} y R^{15} forman, junto con el átomo o átomos respectivos a los que están unidos, un heterociclo de 4 a 7 miembros,

donde, por su parte, el heterociclo de 4 a 7 miembros puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo ciano, trifluorometilo, alquilo (C_1-C_6), hidroxi, oxo, alcoxi (C_1-C_6), trifluorometoxi, alcoxi (C_1-C_6)carbonilo, amino, monoalquil (C_1-C_6)amino y dialquil (C_1-C_6)amino,

o

R^{15} y R^{16} forman, junto con el átomo o átomos respectivos a los que están unidos, un heterociclo de 4 a 7 miembros,

donde, por su parte, el heterociclo de 4 a 7 miembros puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo ciano,

trifluorometilo, alquilo (C_1-C_6), hidroxi, oxo, alcoxi (C_1-C_6), trifluorometoxi, alcoxi (C_1-C_6)carbonilo, amino, monoalquil (C_1-C_6)amino y dialquil (C_1-C_6)amino,

R^{17} representa alquilo (C_1-C_6) o cicloalquilo (C_3-C_7),

o

R^{14} y R^{17} forman, junto con el átomo o átomos respectivos a los que están unidos, un heterociclo de 4 a 7 miembros,

donde, por su parte, el heterociclo de 4 a 7 miembros puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo ciano, trifluorometilo, alquilo (C_1-C_6), hidroxi, oxo, alcoxi (C_1-C_6), trifluorometoxi, alcoxi (C_1-C_6)carbonilo, amino, monoalquil (C_1-C_6)amino y dialquil (C_1-C_6)amino,

y

donde, por su parte, el heterociclilo de 4 a 7 miembros, el fenilo y el heteroarilo de 5 o 6 miembros puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo halógeno, ciano, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7), hidroxi, oxo, tiooxo y alcoxi (C_1-C_4),

y

donde los grupos alquilo (C_1-C_4)-, alquilo (C_1-C_6)-, cicloalquilo (C_3-C_8)- y heterociclilo de 4 a 7 antes mencionados, a no ser que se indique de otro modo, pueden, en cada caso, estar adicionalmente sustituidos, de forma independiente uno de

otro, con 1 a 3 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo flúor, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7), hidroxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, alcoxi (C_1-C_4), hidroxicarbonilo, alcoxi (C_1-C_4)carbonilo, amino, fenilo, heterociclilo de 4 a 7 miembros y heteroarilo de 5 o 6 miembros,

o

R^{7A} y R^{7B} junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo alquenilo (C_2-C_4), un grupo oxo, un carbociclo de 3 a 6 miembros o un heterociclo de 4 a 7 miembros,

donde el carbociclo de 3 a 6 miembros y el heterociclo de 4 a 7 miembros pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo flúor y alquilo (C_1-C_4),

R^{8A} representa hidrógeno, flúor, alquilo (C_1-C_4) o hidroxi,

R^{8B} representa hidrógeno, flúor, alquilo (C_1-C_4) o trifluorometilo,

el anillo Q representa heteroarilo de 8 o 9 miembros,

R^3 representa $-OR^4$ o $-NR^5R^6$,

donde

R^4 representa hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7), heterociclilo de 4 a 7 miembros, fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros,

donde el alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7), heterociclilo de 4 a 7 miembros, fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo flúor, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6), difluorometoxi, trifluorometoxi, oxo, $-(C=O)_p-OR^9$, $-C(=O)_p-NR^9R^{10}$, $-NR^9-(C=O)-R^{10}$, $-NR^9-(C=O)-OR^{10}$, $-NR^9-(C=O)-NR^{10}R^{11}$, $-NR^9-SO_2-R^{10}$, $-S(O)_q-$

R^{12} y $-SO_2-NR^9R^{10}$,

donde

p significa el número 0 o 1,

q significa el número 0, 1 o 2,

R^9, R^{10} y R^{11} representan cada uno, independientemente uno de otro, hidrógeno, alquilo (C_1-C_6) o cicloalquilo (C_3-C_8),
donde el alquilo (C_1-C_6), por su parte, puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo flúor, difluorometilo, trifluorometilo, hidroxi, alcoxi (C_1-C_6), difluorometoxi, trifluorometoxi, alcoxi (C_1-C_6)carbonilo, amino, monoalquil (C_1-C_6)amino, dialquil (C_1-C_6)amino y heterociclilo de 4 a 7 miembros,

o

R^9 y R^{10} forman, junto con el átomo o átomos respectivos a los que están unidos, un heterociclo de 4 a 7 miembros,
donde, por su parte, el heterociclo de 4 a 7 miembros puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo flúor, trifluorometilo, alquilo (C_1-C_6), hidroxi, oxo, alcoxi (C_1-C_6), trifluorometoxi, alcoxi (C_1-C_6)carbonilo, amino, monoalquil (C_1-C_6)amino y dialquil (C_1-C_6)amino,

o

R^{10} y R^{11} forman, junto con el átomo o átomos respectivos a los que están unidos, un heterociclo de 4 a 7 miembros,

donde, por su parte, el heterociclo de 4 a 7 miembros puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo flúor, trifluorometilo, alquilo (C_1-C_6), hidroxi, oxo, alcoxi (C_1-C_6), trifluorometoxi, alcoxi (C_1-C_6)carbonilo, amino, monoalquil (C_1-C_6)amino y dialquil (C_1-C_6)amino,

y donde

R^{12} representa alquilo (C_1-C_6) o cicloalquilo (C_3-C_7),

y

donde los grupos alquilo (C_1-C_4), alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_8) y heterociclilo de 4 a 7 miembros antes citados, a no ser que se indique de otro modo, pueden, en cada caso, estar adicionalmente sustituidos, de forma independiente uno de otro, con 1 a 3 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo flúor, difluorometilo, trifluorometilo, cicloalquilo (C_3-C_7), hidroxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, alcoxi (C_1-C_4), hidroxicarbonilo, alcoxi (C_1-C_4)carbonilo, amino, fenilo, heterociclilo de 4 a 7 miembros y heteroarilo de 5 o 6 miembros,

R^5 representa hidrógeno o alquilo (C_1-C_4),

R^6 representa alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7), heterociclilo de 4 a 7 miembros, fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros,

donde el alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7), heterociclilo de 4 a 7 miembros, fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo flúor, difluorometilo,

trifluorometilo, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7), difluorometoxi, trifluorometoxi, oxo, -$(C=O)_p$-OR^9, -$(C=O)_p$-NR^9R^{10}, -NR^9-(C=O)-R^{10}, -NR^9-(C=O)-OR^{10}, -NR^9-(C=O)-$NR^{10}R^{11}$, -NR^9-SO_2-R^{10}, -$S(O)_q$-R^{12}, -SO_2-NR^9R^{10}, fenilo, heterociclilo de 4 a 7 miembros y heteroarilo de 5 o 6 miembros,

donde

p significa el número 0 o 1,

q significa el número 0, 1 o 2,

R^9, R^{10} y R^{11} representan cada uno, independientemente uno de otro, hidrógeno, alquilo (C_1-C_6) o cicloalquilo (C_3-C_8),

donde el alquilo (C_1-C_6), por su parte, puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo flúor, difluorometilo, trifluorometilo, cicloalquilo (C_3-C_7), difluorometoxi, trifluorometoxi y alcoxi (C_1-C_4),

o

R^9 y R^{10} forman, junto con el átomo o átomos respectivos a los que están unidos, un heterociclo de 4 a 7 miembros,

donde, por su parte, el heterociclo de 4 a 7 miembros puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo flúor, ciano, trifluorometilo, alquilo (C_1-C_6), hidroxi, oxo, alcoxi (C_1-C_6), trifluorometoxi, alcoxi (C_1-C_6)carbonilo, amino, monoalquil (C_1-C_6)amino y dialquil (C_1-C_6)amino,

o

R^{10} y R^{11} forman, junto con el átomo o átomos respectivos a los que están unidos, un heterociclo de 4 a 7 miembros,

donde, por su parte, el heterociclo de 4 a 7 miembros puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo ciano, trifluorometilo, alquilo (C_1-C_6), hidroxi, oxo, alcoxi (C_1-C_6), trifluorometoxi, alcoxi (C_1-C_6)carbonilo, amino, monoalquil (C_1-C_6)amino y dialquil (C_1-C_6)amino,

donde

R^{12} representa alquilo (C_1-C_6) o cicloalquilo (C_3-C_7),

y

donde el fenilo, heterociclilo de 4 a 7 miembros y heteroarilo de 5 o 6 miembros, por su parte, pueden estar sustituidos con 1 a sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo halógeno, ciano, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_7), hidroxi, oxo, difluorometoxi, trifluorometoxi y alcoxi (C_1-C_4),

o

R^5 y R^6 forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterociclo de 4 a 7 miembros o un heteroarilo de 5 o 6 miembros,

donde el heterociclo de 4 a 7 miembros y el heteroarilo de 5 o 6 miembros pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo flúor, ciano, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7), hidroxi, oxo, alcoxi (C_1-C_6), difluorometoxi,

trifluorometoxi, alcoxi (C_1-C_6)carbonilo, amino, monoalquil (C_1-C_6)amino y dialquil (C_1-C_6)amino,

y

donde los grupos alquilo (C_1-C_4)-, alquilo (C_1-C_6)-, cicloalquilo (C_3-C_8)- y heterociclilo de 4 a 7 antes mencionados, a no ser que se indique de otro modo, pueden, en cada caso, estar adicionalmente sustituidos, de forma independiente uno de otro, con 1 a 3 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo flúor, difluorometilo, trifluorometilo, cicloalquilo (C_3-C_7), hidroxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, alcoxi (C_1-C_4), hidroxicarbonilo, alcoxi (C_1-C_4)carbonilo, amino, fenilo, heterociclilo de 4 a 7 miembros y heteroarilo de 5 o 6 miembros,

R^1 representa flúor, cloro, ciano, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_7) o alcoxi (C_1-C_4),

n representa un número 0, 1 o 2,

R^2 representa trifluorometilo, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_8), fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros,

en el que el alquilo (C_1-C_6) está sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo difluorometilo y trifluorometilo,

en el que el alquilo (C_1-C_6) puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes flúor,

en el que el cicloalquilo (C_3-C_8) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo flúor, metilo y metoxi,

en el que el fenilo está sustituido con 1 a 3 sustituyentes flúor,

en el que el fenilo puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo metilo y metoxi,

y

en el que el heteroarilo de 5 y 6 miembros puede estar sustituido con 1 o 2

sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo flúor, trifluorometilo y metilo,

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

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

L representa un grupo $\#^1$-$CR^{7A}R^{7B}$-$(CR^{8A}R^{8B})_m$-$\#^2$,

en el que

$\#^1$ representa el punto de unión al grupo carbonilo,

$\#^2$ representa el punto de unión al anillo pirimidina,

m representa un número 0 o 1,

R^{7A} representa hidrógeno, flúor, metilo, etilo, hidroxi o amino,

R^{7B} representa hidrógeno, flúor, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C_1-C_4), metoxicarbonilamino, ciano, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, fenilo o un grupo de fórmula –M-R^{13},

donde el alquilo (C_1-C_4) puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo flúor, ciano, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, hidroxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, metoxi, etoxi, hidroxicarbonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo y amino,

y donde

M representa un enlace o metileno,

R^{13} representa -$(C=O)_r$-$NR^{14}R^{15}$, -$C(=S)$-$NR^{14}R^{15}$, oxadiazolonilo, oxadiazoletionilo, fenilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, pirimidinilo o pirazinilo,

donde

r significa el número 0 o 1,

R^{14} y R^{15} representan cada uno, independientemente uno de otro, hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo,

ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, oxetanilo, azetidinilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, fenilo, pirazolilo o piridilo,

donde el metilo, etilo e iso-propilo pueden estar adicionalmente sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo flúor, difluorometilo, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, hidroxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, metoxi, etoxi, hidroxicarbonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo y amino,

y

donde el oxadiazolonilo, oxadiazoletionilo, fenilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, pirimidinilo y pirazinilo, por su parte, pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo flúor, cloro, ciano, difluorometilo, trifluorometilo, metilo, etilo, isopropilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,1,2,2,2-pentafluoroetilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, hidroxi, metoxi y etoxi,

o

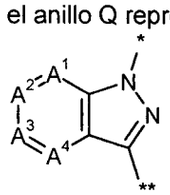
R^{7A} y R^{7B} junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, azetidinilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo o tetrahidropiranilo,

donde el anillo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, azetidinilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo y tetrahidropiranilo puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo flúor y metilo,

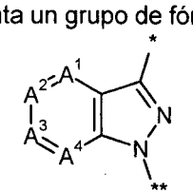
R^{8A} representa hidrógeno, flúor, metilo, etilo o hidroxi,

R^{8B} representa hidrógeno, flúor, metilo, etilo o trifluorometilo,

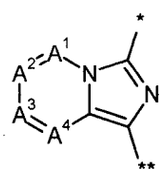
el anillo Q representa un grupo de fórmula



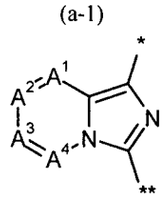
(a-1)



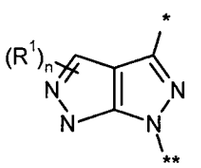
(b-1)



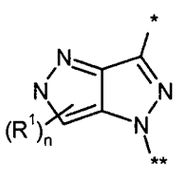
(c-1)



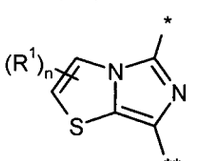
(d-1)



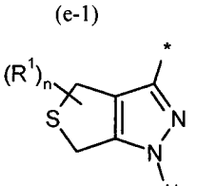
(e-1)



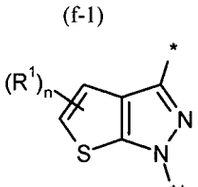
(f-1)



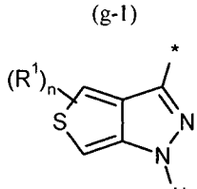
(g-1)



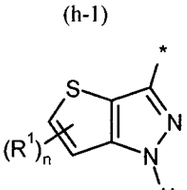
(h-1)



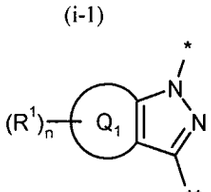
(i-1)



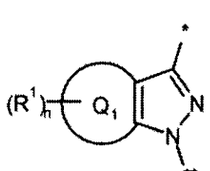
(j-1)



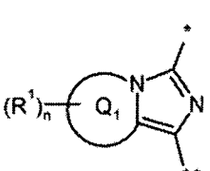
(k-1)



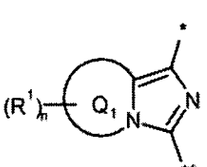
(l-1)



(m-1)



(n-1) o



(o-1)

en la que

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

** representa el punto de unión a la pirimidina,

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

R^1 representa flúor, cloro o metilo,

n representa un número 0, 1 o 2,

A^1, A^2, A^3 y A^4 de forma independiente uno de otro representan N, CH o CR^1, con la condición de que como máximo dos de los grupos A^1, A^2, A^3 y A^4 representen N,

R^3 representa $-OR^4$ o $-NR^5R^6$,

en el que

R^4 representa alquilo (C_1-C_6), ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, oxetanilo, azetidinilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, fenilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo o pirimidinilo,

donde el alquilo (C_1-C_6) puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo flúor, difluorometilo, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, $-(C=O)_p-OR^9$, $-(C=O)_p-NR^9R^{10}$, y $-NR^9-(C=O)-R^{10}$,

y

donde el ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, oxetanilo, azetidinilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, fenilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo o pirimidinilo pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo flúor, difluorometilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,1,2,2,2-pentafluoroetilo, metilo, etilo, isopropilo,

ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, oxo, $-(C=O)_p-OR^9$ y $-(C=O)_p-NR^9R^{10}$,

donde

p significa el número 0 o 1,

R^9 y R^{10} representan cada uno, independientemente uno de otro, hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,1,2,2,2-pentafluoroetilo, ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo,

o

R^9 y R^{10} forman, junto con el átomo o átomos respectivos a los que están unidos, un anillo azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo o morfolinilo, donde el anillo azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo y morfolinilo, por su parte, puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo flúor, trifluorometilo, metilo, etilo, hidroxi, oxo, metoxi, etoxi, amino, metilamino, etilamino, dimetilamino y dietilamino,

R^5 representa hidrógeno, metilo o etilo,

R^6 representa alquilo (C_1-C_6), ciclopropilo, cicloalquilo (C_3-C_6), oxetanilo, azetidinilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, fenilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo o pirimidinilo,

donde el alquilo (C_1-C_6) y cicloalquilo (C_3-C_6) están sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de forma independiente uno de

otro, del grupo flúor, difluorometilo, trifluorometilo, metilo, etilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, -$(C=O)_p$-OR^9, -$(C=O)_p$-NR^9R^{10}, -NR^9-(C=O)-R^{10}, oxetanilo, azetidinilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, fenilo, furanilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo y pirimidinilo,

donde el ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, oxetanilo, azetidinilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, fenilo, furanilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo y pirimidinilo por su parte pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo flúor, cloro, ciano, difluorometilo, trifluorometilo, metilo, etilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, hidroxi, oxo, difluorometoxi, trifluorometoxi, metoxi y etoxi,

donde el oxetanilo, azetidinilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, fenilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo y pirimidinilo pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo flúor, difluorometilo, trifluorometilo, metilo, etilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, oxo, -$(C=O)_p$-OR^9 y -$(C=O)_p$-NR^9R^{10},

donde

p significa el número 0 o 1,

R^9 y R^{10} representan cada uno, independientemente uno de otro, hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo,

trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,1,2,2,2-pentafluoroetilo, ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo,

o

R^9 y R^{10} forman, junto con el átomo o átomos respectivos a los que están unidos, un anillo azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo o morfolinilo, donde el anillo azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo y morfolinilo, por su parte, puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo flúor, trifluorometilo, metilo, etilo, hidroxi, oxo, metoxi, etoxi, amino, metilamino, etilamino, dimetilamino y dietilamino,

o

R^5 y R^6 forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo azetidinilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, piperidinilo, dihidropiperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, pirazolilo, imidazolilo o triazolilo,

donde el anillo azetidinilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, piperidinilo, dihidropiperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, pirazolilo, imidazolilo y triazolilo puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo flúor, ciano, difluorometilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,1,2,2,2-pentafluoroetilo, metilo, etilo, 1-hidroxietilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, hidroxi, oxo, metoxi, etoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, oxetanilo, azetidinilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, tetrahidropiranilo,

piperidinilo, piperazinilo y morfolinilo,

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

en el que el fenilo está sustituido con 1 a 3 sustituyentes flúor,

y

en el que el ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo y piridazinilo pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes flúor,

y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

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

L representa un grupo $\#^1\text{-}CR^{7A}R^{7B}\text{-}(CR^{8A}R^{8B})_m\text{-}\#^2$,

en el que

$\#^1$ representa el punto de unión al grupo carbonilo,

$\#^2$ representa el punto de unión al anillo pirimidina,

m representa un número 0 o 1,

R^{7A} representa hidrógeno, flúor, metilo, etilo, hidroxi o amino,

R^{7B} representa hidrógeno, flúor, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C_1-C_4), metoxicarbonilamino, ciano, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, fenilo o un grupo de fórmula –M-R^{13},

donde el alquilo (C_1-C_4) puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo flúor, ciano, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, hidroxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, metoxi, etoxi, hidroxicarbonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo y amino,

y donde

M representa un enlace o metileno,

R^{13} representa $\text{-}(C{=}O)_r\text{-}NR^{14}R^{15}$, $\text{-}C(=S)\text{-}NR^{14}R^{15}$, oxadiazolonilo,

oxadiazoletionilo, fenilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, pirimidinilo o pirazinilo,

donde

r significa el número 0 o 1,

R^{14} y R^{15} representan cada uno, independientemente uno de otro, hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, oxetanilo, azetidinilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, fenilo, pirazolilo o piridilo,

donde el metilo, etilo e iso-propilo pueden estar adicionalmente sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo flúor, difluorometilo, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, hidroxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, metoxi, etoxi, hidroxicarbonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo y amino,

y

donde el oxadiazolonilo, oxadiazoletionilo, fenilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, pirimidinilo y pirazinilo por su parte pueden sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo flúor, cloro, ciano, difluorometilo, trifluorometilo, metilo, etilo, isopropilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,1,2,2,2-pentafluoroetilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, hidroxi, metoxi y etoxi,

o

R^{7A} y R^{7B} junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman

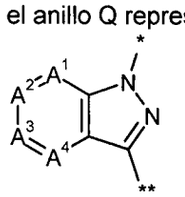
un anillo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, azetidinilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo o tetrahidropiranilo,

donde el anillo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, azetidinilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo y tetrahidropiranilo puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo flúor y metilo,

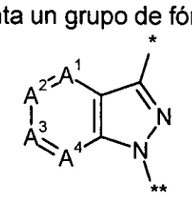
R^{8A} representa hidrógeno, flúor, metilo, etilo o hidroxi,

R^{8B} representa hidrógeno, flúor, metilo, etilo o trifluorometilo,

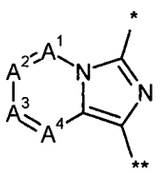
el anillo Q representa un grupo de fórmula



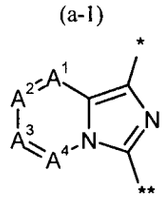
(a-1)



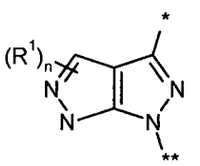
(b-1)



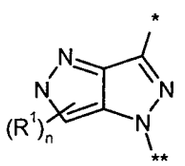
(c-1)



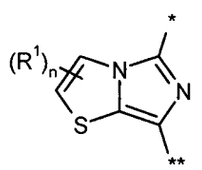
(d-1)



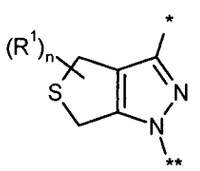
(e-1)



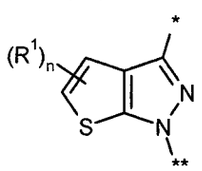
(f-1)



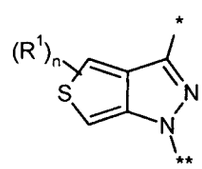
(g-1)



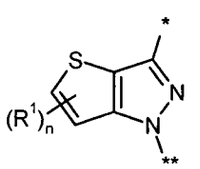
(h-1)



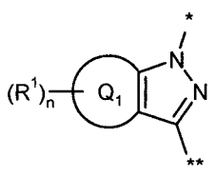
(i-1)



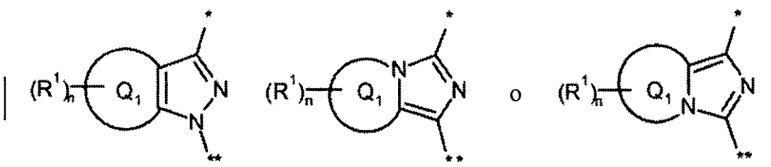
(j-1)



(k-1)



(l-1)



(m-1) (n-1) o (o-1)

en la que

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

** representa el punto de unión a la pirimidina,

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

R^1 representa flúor, cloro o metilo,

n representa un número 0, 1 o 2,

A^1, A^2, A^3 y A^4 de forma independiente uno de otro representan N, CH o CR^1, con la condición de que como máximo dos de los grupos A^1, A^2, A^3 y A^4 representen N,

R^3 representa $-OR^4$ o $-NR^5R^6$,

en el que

R^4 representa alquilo (C_1-C_6), ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, oxetanilo, azetidinilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, fenilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo o pirimidinilo,

donde el alquilo (C_1-C_6) puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo flúor, difluorometilo, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, $-(C=O)_p-OR^9$, $-(C=O)_p-NR^9R^{10}$, y $-NR^9-(C=O)-R^{10}$,

y

donde el ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, oxetanilo, azetidinilo,

tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, fenilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo o pirimidinilo pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo flúor, difluorometilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,1,2,2,2-pentafluoroetilo, metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, oxo, $-(C=O)_p-OR^9$ y $-(C=O)_p-NR^9R^{10}$,

donde

p significa el número 0 o 1,

R^9 y R^{10} representan cada uno, independientemente uno de otro, hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,1,2,2,2-pentafluoroetilo, ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo,

o

R^9 y R^{10} forman, junto con el átomo o átomos respectivos a los que están unidos, un anillo azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo o morfolinilo, donde el anillo azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo y morfolinilo, por su parte, puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo flúor, trifluorometilo, metilo, etilo, hidroxi, oxo, metoxi, etoxi, amino, metilamino, etilamino, dimetilamino y dietilamino,

R^5 representa hidrógeno, metilo o etilo,

R^6 representa alquilo (C_1-C_6), ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo,

oxetanilo, azetidinilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, fenilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo o pirimidinilo,

donde el alquilo (C_1-C_6), ciclopropilo, ciclobutilo y ciclopentilo están sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de forma independiente uno de otro del grupo flúor, difluorometilo, trifluorometilo metilo, etilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, $-(C=O)_p-OR^9$, $-(C=O)_p-NR^9R^{10}$, $-NR^9-(C=O)-R^{10}$, oxetanilo, azetidinilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, fenilo, furanilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo y pirimidinilo,

donde el oxetanilo, azetidinilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, fenilo, furanilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo y pirimidinilo por su parte pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo flúor, cloro, ciano, difluorometilo, trifluorometilo, metilo, etilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, hidroxi, oxo, difluorometoxi, trifluorometoxi, metoxi y etoxi,

donde el oxetanilo, azetidinilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, fenilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo y pirimidinilo pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo flúor, difluorometilo, trifluorometilo, metilo, etilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, oxo, $-(C=O)_p-OR^9$

y $-(C=O)_p-NR^9R^{10}$,

donde

p significa el número 0 o 1,

R^9 y R^{10} representan cada uno, independientemente uno de otro, hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,1,2,2,2-pentafluoroetilo, ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo,

o

R^9 y R^{10} forman, junto con el átomo o átomos respectivos a los que están unidos, un anillo azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo o morfolinilo, donde el anillo azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo y morfolinilo, por su parte, pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo flúor, trifluorometilo, metilo, etilo, hidroxi, oxo, metoxi, etoxi, amino, metilamino, etilamino, dimetilamino y dietilamino,

o

R^5 y R^6 forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo azetidinilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, piperidinilo, dihidropiperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, pirazolilo, imidazolilo o triazolilo,

donde el anillo azetidinilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, piperidinilo, dihidropiperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, pirazolilo, imidazolilo y triazolilo pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno

de otro, del grupo flúor, ciano, difluorometilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,1,2,2,2-pentafluoroetilo, metilo, etilo, 1-hidroxietilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, hidroxi, oxo, metoxi, etoxi, difluorometoxi y trifluorometoxi,

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

en el que el fenilo está sustituido con 1 a 3 sustituyentes flúor,

y

en el que el ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo y piridazinilo pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes flúor,

y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

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

L representa un grupo $\#^1\text{-}CR^{7A}R^{7B}\text{-}(CR^{8A}R^{8B})_m\text{-}\#^2$,

en el que

$\#^1$ representa el punto de unión al grupo carbonilo,

$\#^2$ representa el punto de unión al anillo pirimidina,

m representa un número 0,

R^{7A} representa hidrógeno, flúor, metilo, etilo, hidroxi o amino,

R^{7B} representa hidrógeno, flúor, difluorometilo, trifluorometilo, metilo, etilo, metoxicarbonilamino, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o un grupo de fórmula $-M\text{-}R^{13}$,

donde el metilo y etilo pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo flúor, ciano, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, hidroxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, metoxi, etoxi, hidroxicarbonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo y amino,

y donde

M representa un enlace,

R^{13} representa $-(C=O)_r-NR^{14}R^{15}$, fenilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo o pirimidinilo,

donde

r representa el número 1,

R^{14} y R^{15} de forma independiente uno de otro representan hidrógeno o ciclopropilo,

y

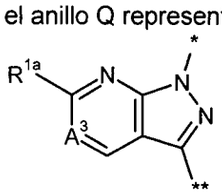
donde el fenilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo y pirimidinilo, por su parte, pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo flúor, difluorometilo, trifluorometilo, metilo, etilo, isopropilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,1,2,2,2-pentafluoroetilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopropilmetilo y ciclobutilmetilo,

o

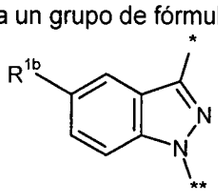
R^{7A} y R^{7B} junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, azetidinilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo o tetrahidropiranilo,

donde el anillo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, azetidinilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo y tetrahidropiranilo puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo flúor y metilo,

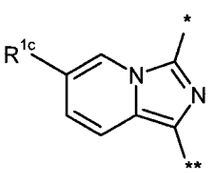
el anillo Q representa un grupo de fórmula



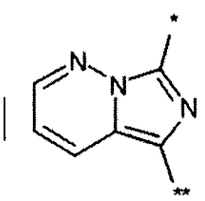
(a-1)



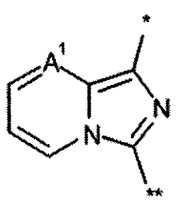
(b-1)



(c-1a)

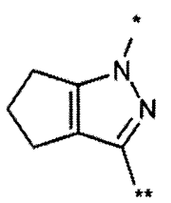


(c-1a)



(d-1)

o



(l-1)

en la que

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

** representa el punto de unión a la pirimidina,

R^{1a} representa hidrógeno o metilo,

R^{1b} representa hidrógeno o flúor,

R^{1c} representa hidrógeno o cloro,

A^1 representa N o CH,

A^3 representa N, CH o C-F,

R^3 representa $-OR^4$ o $-NR^5R^6$,

en el que

R^4 representa alquilo (C_1-C_6) o pirazolilo,

donde el alquilo (C_1-C_6) puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo flúor, trifluorometilo, $-(C=O)_p-OR^9$ y $-(C=O)_p-NR^9R^{10}$,

donde

p significa el número 0 o 1,

R^9 y R^{10} representan cada uno, independientemente uno de otro, hidrógeno, o metilo,

y

donde el pirazolilo puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo flúor, difluorometilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,1,2,2,2-pentafluoroetilo, metilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo,

R^5 representa hidrógeno, metilo o etilo,

R^6 representa alquilo (C_1-C_6), oxetanilo, azetidinilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, fenilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo o pirimidinilo,

donde el alquilo (C_1-C_6) está sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo flúor, difluorometilo, trifluorometilo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, trifluorometoxi, $-(C=O)_p-OR^9$, $-(C=O)_p-NR^9R^{10}$, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, fenilo, furanilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo y piridilo,

donde

p significa el número 0 o 1,

R^9 y R^{10} representan cada uno, independientemente uno de otro, hidrógeno, metilo, etilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,1,2,2,2-pentafluoroetilo, ciclopropilo o ciclobutilo,

y

donde el tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, fenilo, furanilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo y piridilo, por su parte, pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo flúor, cloro, ciano, difluorometilo, trifluorometilo, metilo, etilo y oxo,

donde el oxetanilo, azetidinilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, fenilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo y pirimidinilo pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo flúor,

difluorometilo, trifluorometilo, metilo, etilo y oxo,

o

R^5 y R^6 forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo azetidinilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, piperidinilo, dihidropiperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, pirazolilo o imidazolilo,

donde el anillo azetidinilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, piperidinilo, dihidropiperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, pirazolilo e imidazolilo puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo flúor, ciano, difluorometilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,1,2,2,2-pentafluoroetilo, metilo, etilo, 1-hidroxietilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, hidroxi, oxo, metoxi, etoxi, difluorometoxi y trifluorometoxi,

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

en el que el fenilo está sustituido con 1 a 3 sustituyentes flúor,

y

en el que el piridilo puede estar sustituido con 1 sustituyente flúor,

y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

En el contexto de la presente invención, se prefieren de forma especial compuestos de fórmula (I) en la que

L representa un grupo $\#^1\text{-}CR^{7A}R^{7B}\text{-}(CR^{8A}R^{8B})_m\text{-}\#^2$,

en el que

$\#^1$ representa el punto de unión al grupo carbonilo,

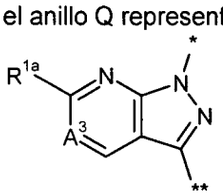
$\#^2$ representa el punto de unión al anillo pirimidina,

m representa un número 0,

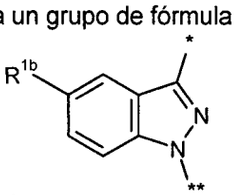
R^{7A} representa hidrógeno, flúor, metilo o hidroxi,

R^{7B} representa hidrógeno, flúor, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo o metilo,

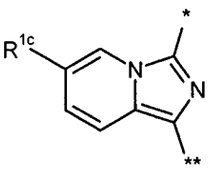
el anillo Q representa un grupo de fórmula



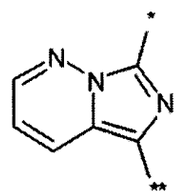
(a-1)



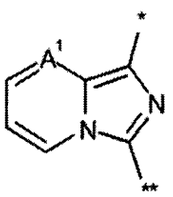
(b-1)



(c-1a)

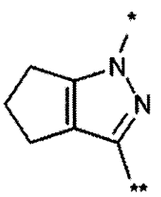


(c-1a)



(d-1)

o



(l-1)

en la que

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

** representa el punto de unión a la pirimidina,

R^{1a} representa hidrógeno o metilo,

R^{1b} representa hidrógeno o flúor,

R^{1c} representa hidrógeno o cloro,

A^1 representa N o CH,

A^3 representa N, CH o C-F,

R^3 representa $-OR^4$ o $-NR^5R^6$,

en el que

R^4 representa alquilo (C_1-C_6) o pirazolilo,

donde el alquilo (C_1-C_6) puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo flúor, trifluorometilo, $-(C=O)_p-OR^9$ y $-(C=O)_p-NR^9R^{10}$,

donde

p significa el número 0 o 1,

R^9 y R^{10} de forma independiente uno de otro representan

hidrógeno o metilo,

y

donde el pirazolilo puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo flúor, difluorometilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,1,2,2,2-pentafluoroetilo, metilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo,

R^5 representa hidrógeno, metilo o etilo,

R^6 representa alquilo (C_1-C_6), oxetanilo, azetidinilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, fenilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo o pirimidinilo,

donde el alquilo (C_1-C_6) está sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo flúor, difluorometilo, trifluorometilo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, trifluorometoxi, $-(C=O)_p-OR^9$, $-(C=O)_p-NR^9R^{10}$, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, fenilo, furanilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo y piridilo,

donde

p significa el número 0 o 1,

R^9 y R^{10} representan cada uno, independientemente uno de otro, hidrógeno, metilo, etilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,1,2,2,2-pentafluoroetilo, ciclopropilo o ciclobutilo,

y

donde el tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, fenilo, furanilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo y piridilo, por su parte, pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo flúor, cloro, ciano, difluorometilo, trifluorometilo, metilo, etilo y

oxo,

donde el oxetanilo, azetidinilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, fenilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo y pirimidinilo pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo flúor, difluorometilo, trifluorometilo, metilo, etilo y oxo,

o

R^5 y R^6 forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo azetidinilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, piperidinilo, dihidropiperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, pirazolilo o imidazolilo,

donde el anillo azetidinilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, piperidinilo, dihidropiperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, pirazolilo e imidazolilo puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo flúor, ciano, difluorometilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,1,2,2,2-pentafluoroetilo, metilo, etilo, 1-hidroxietilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, hidroxi, oxo, metoxi, etoxi, difluorometoxi y trifluorometoxi,

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

en el que el fenilo está sustituido con 1 a 3 sustituyentes flúor,

y

en el que el piridilo puede estar sustituido con 1 sustituyente flúor,

y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

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

L representa un grupo $\#^1\text{-}CR^{7A}R^{7B}\text{-}(CR^{8A}R^{8B})_m\text{-}\#^2$,

en el que

$\#^1$ representa el punto de unión al grupo carbonilo,

$\#^2$ representa el punto de unión al anillo pirimidina,

m representa un número 0,

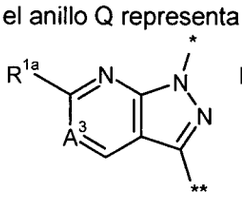
R^{7A} representa hidrógeno, flúor, metilo o hidroxi,

R^{7B} representa hidrógeno, flúor, trifluorometilo, metilo o 2,2,2-trifluoroetilo,

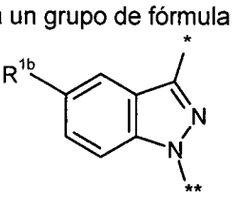
o

R^{7A} y R^{7B} junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo tetrahidrofuranilo,

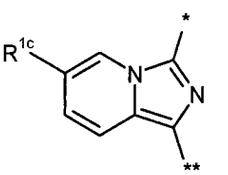
el anillo Q representa un grupo de fórmula



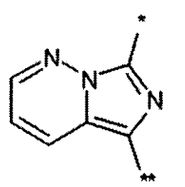
(a-1)



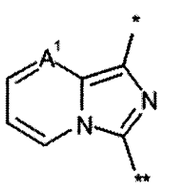
(b-1)



(c-1a)

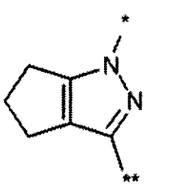


(c-1a)



(d-1)

o



(l-1)

en la que

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

** representa el punto de unión a la pirimidina,

R^{1a} representa hidrógeno o metilo,

R^{1b} representa hidrógeno o flúor,

R^{1c} representa hidrógeno o cloro,

A^1 representa N o CH,

A^3 representa N, CH o C-F,

R^3 representa $-NR^5R^6$,

en el que

R^5 representa hidrógeno,

R^6 representa alquilo (C_1-C_6),

donde el alquilo (C_1-C_6) está sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo flúor, difluorometilo, trifluorometilo o $-(C=O)_p-OR^9$,

donde

p representa el número 0,

R^9 representa hidrógeno,

R^2 representa 2-fluorofenilo, 2,3-difluorofenilo o 3-fluoropirid-2-ilo,

y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

En el contexto de la presente invención, también se prefieren de forma especial compuestos de fórmula (I) en la que

L representa un grupo $\#^1-CR^{7A}R^{7B}-(CR^{8A}R^{8B})_m-\#^2$,

en el que

$\#^1$ representa el punto de unión al grupo carbonilo,

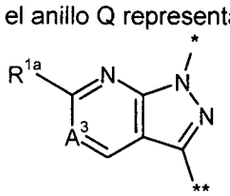
$\#^2$ representa el punto de unión al anillo pirimidina,

m representa un número 0,

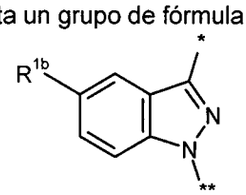
R^{7A} representa metilo,

R^{7B} representa metilo,

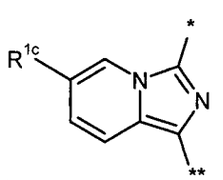
el anillo Q representa un grupo de fórmula



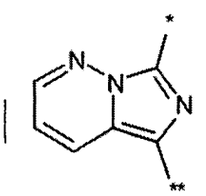
(a-1)



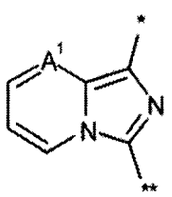
(b-1)



(c-1a)

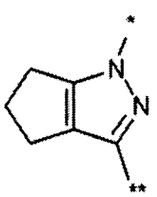


(c-1a)



(d-1)

o



(l-1)

en la que

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

** representa el punto de unión a la pirimidina,

R^{1a} representa hidrógeno o metilo,

R^{1b} representa hidrógeno o flúor,

R^{1c} representa hidrógeno o cloro,

A^1 representa N o CH,

A^3 representa N, CH o C-F,

R^3 representa $-NR^5R^6$,

en el que

R^5 representa hidrógeno, metilo o etilo,

R^6 representa alquilo (C_1-C_6), oxetanilo, azetidinilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, fenilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo o pirimidinilo,

donde el alquilo (C_1-C_6) está sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo flúor, difluorometilo, trifluorometilo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, trifluorometoxi, $-(C=O)_p-OR^9$, $-(C=O)_p-NR^9R^{10}$, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, fenilo, furanilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo y piridilo,

donde

p significa el número 0 o 1,

R^9 y R^{10} representan cada uno, independientemente uno de otro, hidrógeno, metilo, etilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,1,2,2,2-pentafluoroetilo, ciclopropilo o ciclobutilo,

y

donde el tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, fenilo, furanilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo y piridilo, por su parte, pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo flúor, cloro, ciano, difluorometilo, trifluorometilo, metilo, etilo y oxo,

donde el oxetanilo, azetidinilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, fenilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo y pirimidinilo pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo flúor, difluorometilo, trifluorometilo, metilo, etilo y oxo,

o

R^5 y R^6 forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo azetidinilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, piperidinilo, dihidropiperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, pirazolilo o imidazolilo,

donde el anillo azetidinilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, piperidinilo, dihidropiperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, pirazolilo e imidazolilo puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo flúor, ciano, difluorometilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,1,2,2,2-pentafluoroetilo, metilo, etilo, 1-hidroxietilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, hidroxi, oxo,

metoxi, etoxi, difluorometoxi y trifluorometoxi,

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

en el que el fenilo está sustituido con 1 a 3 sustituyentes flúor,

y

en el que el piridilo puede estar sustituido con 1 sustituyente flúor,

y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

En el contexto de la presente invención, también se prefieren de forma especial compuestos de fórmula (I) en la que

L representa un grupo $\#^1\text{-}CR^{7A}R^{7B}\text{-}(CR^{8A}R^{8B})_m\text{-}\#^2$,

en el que

$\#^1$ representa el punto de unión al grupo carbonilo,

$\#^2$ representa el punto de unión al anillo pirimidina,

m representa un número 0,

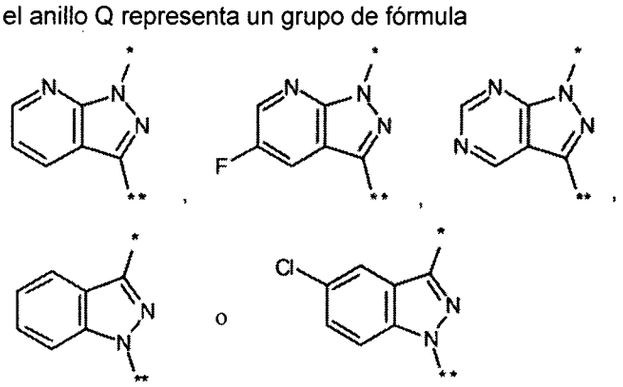
R^{7A} representa hidrógeno, flúor, metilo, hidroxi,

R^{7B} representa hidrógeno, flúor, metilo o trifluorometilo,

o

R^{7A} y R^{7B} junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo tetrahidrofuranilo,

el anillo Q representa un grupo de fórmula



en la que

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

** representa el punto de unión a la pirimidina,

R^3 representa $-OR^4$ o $-NR^5R^6$,

en el que

R^4 representa alquilo (C_1-C_6) o pirazolilo,

donde el alquilo (C_1-C_6) puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo flúor, trifluorometilo, $-(C=O)_p-OR^9$ y $-(C=O)_p-NR^9R^{10}$,

donde

p significa el número 0 o 1,

R^9 y R^{10} de forma independiente uno de otro representan hidrógeno o metilo,

y

donde el pirazolilo puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo flúor, difluorometilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,1,2,2,2-pentafluoroetilo, metilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo.

R^5 representa hidrógeno, metilo o etilo,

R^6 representa alquilo (C_1-C_6), oxetanilo, azetidinilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, fenilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo o pirimidinilo,

donde el alquilo (C_1-C_6) está sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo flúor, difluorometilo, trifluorometilo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, trifluorometoxi, $-(C=O)_p-OR^9$, $-(C=O)_p-NR^9R^{10}$, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, fenilo, furanilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo y piridilo,

donde

p significa el número 0 o 1,

R^9 y R^{10} representan cada uno, independientemente uno de otro, hidrógeno, metilo, etilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,1,2,2,2-pentafluoroetilo, ciclopropilo o ciclobutilo,

y

donde el ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, fenilo, furanilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo y piridilo, por su parte, pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo flúor, cloro, ciano, difluorometilo, trifluorometilo, metilo, etilo, oxo e hidroxi,

donde el oxetanilo, azetidinilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, fenilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo y pirimidinilo pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo flúor, difluorometilo, trifluorometilo, metilo, etilo, oxo, azetidinilo y pirrolidinilo,

o

R^5 y R^6 forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo azetidinilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, piperidinilo, dihidropiperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, pirazolilo o imidazolilo,

donde el anillo azetidinilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, piperidinilo, dihidropiperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, pirazolilo e imidazolilo puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo flúor, ciano, difluorometilo, trifluorometilo, 2,2,2-

trifluoroetilo, 1,1,2,2,2-pentafluoroetilo, metilo, etilo, 1-hidroxietilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, hidroxi, oxo, metoxi, etoxi, difluorometoxi y trifluorometoxi,

R^2 representa 2-fluorofenilo, 2,3-difluorofenilo o 3-fluoropirid-2-ilo,

y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

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

L representa un grupo $\#^1\text{-}CR^{7A}R^{7B}\text{-}(CR^{8A}R^{8B})_m\text{-}\#^2$,

en el que

$\#^1$ representa el punto de unión al grupo carbonilo,

$\#^2$ representa el punto de unión al anillo pirimidina,

m representa un número 0, 1 o 2,

R^{7A} representa hidrógeno, flúor, alquilo (C_1-C_4), hidroxilo o amino,

donde el alquilo (C_1-C_4) puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo flúor, trifluorometilo, hidroxi, hidroxicarbonilo, alquil (C_1-C_4)carbonilo y amino,

R^{7B} representa hidrógeno, flúor, alquilo (C_1-C_4), trifluorometilo, alcoxi (C_1-C_4)carbonilamino o fenilo,

donde el alquilo (C_1-C_4) puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo flúor, trifluorometilo, hidroxi, hidroxicarbonilo, alquil (C_1-C_4)carbonilo y amino,

o

R^{7A} y R^{7B} junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo alquenilo (C_2-C_4), un grupo oxo, un carbociclo de 3 a 6 miembros o un heterociclo de 4 a 7 miembros,

donde el carbociclo de 3 a 6 miembros y el heterociclo de 4 a 7 miembros pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes

seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo flúor y alquilo (C_1-C_4),

R^{8A} representa hidrógeno, flúor, alquilo (C_1-C_4) o hidroxi,

R^{8B} representa hidrógeno, flúor, alquilo (C_1-C_4) o trifluorometilo,

el anillo Q representa heteroarilo de 8 o 9 miembros,

R^3 representa $-OR^4$ o $-NR^5R^6$,

en el que

R^4 representa hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7), heterociclilo de 4 a 7 miembros o heteroarilo de 5 o 6 miembros,

donde el alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7), heterociclilo de 4 a 7 miembros o heteroarilo de 5 o 6 miembros pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo flúor, difluorometilo, trifluorometilo, cicloalquilo (C_3-C_6), difluorometoxi, trifluorometoxi, $-(C=O)_p-OR^9$, $-C(=O)_p-NR^9R^{10}$, $-NR^9-(C=O)-R^{10}$, $-NR^9-(C=O)-OR^{10}$, $-NR^9-(C=O)-NR^{10}R^{11}$, $-NR^9-SO_2-R^{10}$, $-S(O)_q-R^{12}$ y $-SO_2-NR^9R^{10}$,

donde

p significa el número 0 o 1,

q significa el número 0, 1 o 2,

R^9, R^{10} y R^{11} representan cada uno, independientemente uno de otro, hidrógeno, alquilo (C_1-C_6) o cicloalquilo (C_3-C_8),

donde el alquilo (C_1-C_6), por su parte, puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo flúor, difluorometilo, trifluorometilo, hidroxi, alcoxi (C_1-C_6), difluorometoxi, trifluorometoxi, alcoxi (C_1-C_6)carbonilo, amino, monoalquil (C_1-C_6)amino,

dialquil (C_1-C_6)amino y heterociclilo de 4 a 7 miembros,

o

R^9 y R^{10} forman, junto con el átomo o átomos respectivos a los que están unidos, un heterociclo de 4 a 7 miembros,

donde, por su parte, el heterociclo de 4 a 7 miembros puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo flúor, trifluorometilo, alquilo (C_1-C_6), hidroxi, oxo, alcoxi (C_1-C_6), trifluorometoxi, alcoxi (C_1-C_6)carbonilo, amino, monoalquil (C_1-C_6)amino y dialquil (C_1-C_6)amino,

o

R^{10} y R^{11} forman, junto con el átomo o átomos respectivos a los que están unidos, un heterociclo de 4 a 7 miembros,

donde, por su parte, el heterociclo de 4 a 7 miembros puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo flúor, trifluorometilo, alquilo (C_1-C_6), hidroxi, oxo, alcoxi (C_1-C_6), trifluorometoxi, alcoxi (C_1-C_6)carbonilo, amino, monoalquil (C_1-C_6)amino y dialquil (C_1-C_6)amino,

y donde

R^{12} representa alquilo (C_1-C_6) o cicloalquilo (C_3-C_7),

R^5 representa hidrógeno o alquilo (C_1-C_4),

R^6 representa alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7), heterociclilo de 4 a 7 miembros o heteroarilo de 5 o 6 miembros,

donde el alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7), heterociclilo de 4 a 7 miembros o heteroarilo de 5 o 6 miembros pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo flúor, difluorometilo, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, $-(C=O)_p-OR^9$, $-C(=O)_p-NR^9R^{10}$, $-NR^9-(C=O)-R^{10}$, $-NR^9-(C=O)-OR^{10}$, $-NR^9-(C=O)-NR^{10}R^{11}$, $-NR^9-SO_2-R^{10}$, $-S(O)_q-R^{12}$ y $-SO_2-NR^9R^{10}$,

donde

p significa el número 0 o 1,

q significa el número 0, 1 o 2,

R^9, R^{10} y R^{11} representan cada uno, independientemente uno de otro, hidrógeno, alquilo (C_1-C_6) o cicloalquilo (C_3-C_8),

o

R^9 y R^{10} forman, junto con el átomo o átomos respectivos a los que están unidos, un heterociclo de 4 a 7 miembros,

donde, por su parte, el heterociclo de 4 a 7 miembros puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo ciano, trifluorometilo, alquilo (C_1-C_6), hidroxi, oxo, alcoxi (C_1-C_6), trifluorometoxi, alcoxi (C_1-C_6)carbonilo, amino, monoalquil (C_1-C_6)amino y dialquil (C_1-C_6)amino,

o

R^{10} y R^{11} forman, junto con el átomo o átomos respectivos

a los que están unidos, un heterociclo de 4 a 7 miembros,

donde, por su parte, el heterociclo de 4 a 7 miembros puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo ciano, trifluorometilo, alquilo (C_1-C_6), hidroxi, oxo, alcoxi (C_1-C_6), trifluorometoxi, alcoxi (C_1-C_6)carbonilo, amino, monoalquil (C_1-C_6)amino y dialquil (C_1-C_6)amino,

y donde

R^{12} representa alquilo (C_1-C_6) o cicloalquilo (C_3-C_7),

o

R^5 y R^6 forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterociclo de 4 a 7 miembros,

donde el heterociclo de 4 a 7 miembros puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo flúor, trifluorometilo, alquilo (C_1-C_6), hidroxi, oxo, alcoxi (C_1-C_6), trifluorometoxi, alcoxi (C_1-C_6)carbonilo, amino, monoalquil (C_1-C_6)amino y dialquil (C_1-C_6)amino,

R^1 representa flúor, cloro o metilo,

n representa un número 0, 1 o 2,

R^2 representa alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_8), fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros,

en el que el alquilo (C_1-C_6) está sustituido con un sustituyente trifluorometilo,

en el que el alquilo (C_1-C_6) puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes flúor,

en el que el fenilo está sustituido con 1 a 3 sustituyentes flúor,

y

en el que el heteroarilo de 5 y 6 miembros puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo flúor y metilo,

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

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

L representa un grupo $\#^1\text{-}CR^{7A}R^{7B}\text{-}(CR^{8A}R^{8B})_m\text{-}\#^2$,

en el que

$\#^1$ representa el punto de unión al grupo carbonilo,

$\#^2$ representa el punto de unión al anillo pirimidina,

m representa un número 0 o 1,

R^{7A} representa hidrógeno, flúor, metilo, etilo o hidroxi,

R^{7B} representa hidrógeno, flúor, metilo, etilo, trifluorometilo, metoxicarbonilamino o fenilo,

donde el metilo y etilo pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo flúor, trifluorometilo e hidroxi,

o

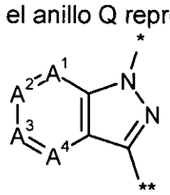
R^{7A} y R^{7B} junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, azetidinilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo o tetrahidropiranilo,

donde el anillo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, azetidinilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo y tetrahidropiranilo puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo flúor y metilo,

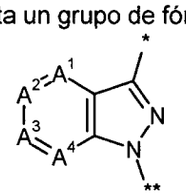
R^{8A} representa hidrógeno, flúor, metilo, etilo o hidroxi,

R^{8B} representa hidrógeno, flúor, metilo, etilo o trifluorometilo,

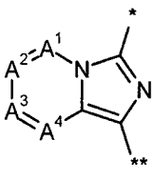
el anillo Q representa un grupo de fórmula



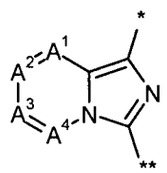
(a-1)



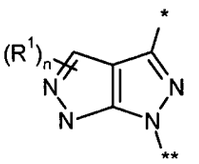
(b-1)



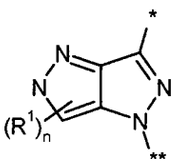
(c-1)



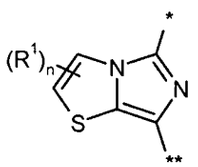
(d-1)



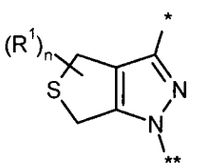
(e-1)



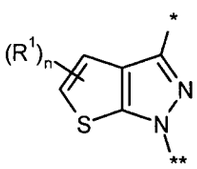
(f-1)



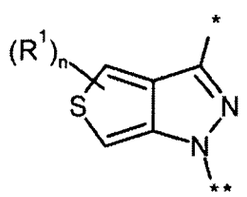
(g-1)



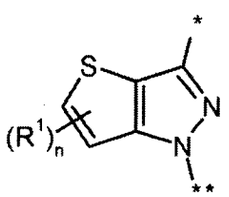
(h-1)



(i-1)



o



(j-1) (k-1)

en la que

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

** representa el punto de unión a la pirimidina,

R^1 representa flúor, cloro o metilo,

n representa un número 0, 1 o 2,

A^1, A^2, A^3 y A^4 de forma independiente uno de otro representan N, CH o CR^1,

con la condición de que como máximo dos de los grupos A^1, A^2, A^3 y A^4

representen N,

R^3 representa $-OR^4$ o $-NR^5R^6$,

en el que

R^4 representa hidrógeno, alquilo (C_1-C_6) o cicloalquilo (C_3-C_7),

donde el alquilo (C_1-C_6) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo flúor, difluorometilo, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, $-(C=O)_p-OR^9$ y $-C(=O)_p-NR^9R^{10}$,

donde

p representa el número 0,

R^9 y R^{10} representan cada uno, independientemente uno de otro, hidrógeno, metilo o etilo,

o

R^9 y R^{10} forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo o morfolinilo,

donde el anillo azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo y morfolinilo, por su parte, puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo flúor, trifluorometilo, metilo, etilo, hidroxi, oxo, metoxi, etoxi, amino, metilamino, etilamino, dimetilamino y dietilamino,

R^5 representa hidrógeno o metilo,

R^6 representa alquilo (C_1-C_6) o cicloalquilo (C_3-C_7),

donde el alquilo (C_1-C_6) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo flúor, difluorometilo, trifluorometilo, difluorometoxi,

trifluorometoxi, $-(C=O)_p-OR^9$ y $-C(=O)_p-NR^9R^{10}$,

donde

p representa el número 0,

R^9 y R^{10} representan cada uno, independientemente uno de otro, hidrógeno, metilo o etilo,

o

R^9 y R^{10} forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo o morfolinilo,

donde el anillo azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo y morfolinilo, por su parte, puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo flúor, trifluorometilo, metilo, etilo, hidroxi, oxo, metoxi, etoxi, amino, metilamino, etilamino, dimetilamino y dietilamino,

o

R^5 y R^6 forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo o morfolinilo,

donde el anillo azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo y morfolinilo, por su parte, puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo flúor, trifluorometilo, metilo, etilo, hidroxi, oxo, metoxi, etoxi, amino, metilamino, etilamino, dimetilamino y dietilamino,

R^2 representa trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 3,3,3-trifluoroprop-1-ilo, 2,2,3,3,3-pentafluoroprop-1-ilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo,

ciclohexilo, fenilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo,

en el que el fenilo está sustituido con 1 a 3 sustituyentes flúor,

y

en el que el piridilo, pirimidinilo, pirazinilo y piridazinilo pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes flúor.

y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

En el contexto de la presente invención, también se prefieren de forma especial compuestos de fórmula (I) en la que

L representa un grupo $\#^1\text{-}CR^{7A}R^{7B}\text{-}(CR^{8A}R^{8B})_m\text{-}\#^2$,

en el que

$\#^1$ representa el punto de unión al grupo carbonilo,

$\#^2$ representa el punto de unión al anillo pirimidina,

m representa un número 0,

R^{7A} representa hidrógeno, flúor, metilo o hidroxi,

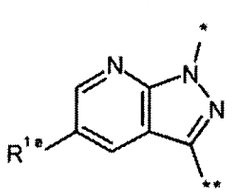
R^{7B} representa hidrógeno, flúor, metilo o trifluorometilo,

o

R^{7A} y R^{7B} junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo ciclopropilo o ciclobutilo,

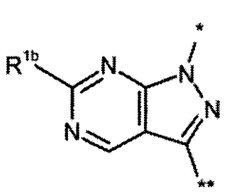
donde el anillo ciclopropilo y ciclobutilo pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo flúor y metilo,

el anillo Q representa un grupo de fórmula



(a-1a)

o



(a-1b)

en la que

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

** representa el punto de unión a la pirimidina,

R^{1a} representa hidrógeno o flúor,

R^{1b} representa hidrógeno o metilo,

R^3 representa $-OR^4$ o $-NR^5R^6$,

en el que

R^4 representa hidrógeno o alquilo (C_1-C_6),

donde el alquilo (C_1-C_6) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo flúor, difluorometilo, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, $-(C=O)_p-OR^9$ y $-C(=O)_p-NR^9R^{10}$,

donde

p representa el número 0,

R^9 y R^{10} de forma independiente uno de otro, representan en cada caso hidrógeno,

R^5 representa hidrógeno,

R^6 representa alquilo (C_1-C_6),

donde el alquilo (C_1-C_6) está sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo flúor, difluorometilo, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, $-(C=O)_p-OR^9$ y $-C(=O)_p-NR^9R^{10}$,

donde

p representa el número 0,

R^9 y R^{10} de forma independiente uno de otro, representan en cada caso hidrógeno,

R^2 representa 2,2,3,3,3-pentafluoroprop-1-ilo, 2-fluorofenilo o 2,3,6-trifluorofenilo,

y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

En el contexto de la presente invención, también se prefieren compuestos de

fórmula (I) en la que

R^3 representa $-OR^4$ o $-NR^5R^6$,

en la que

R^4 representa alquilo (C_1-C_6) o cicloalquilo (C_3-C_7),

donde el alquilo (C_1-C_6) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo flúor, difluorometilo, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, $-(C=O)_p-OR^9$ y $-C(=O)_p-NR^9R^{10}$,

donde

p representa el número 0,

R^9 y R^{10} representan cada uno, independientemente uno de otro, hidrógeno, metilo o etilo,

o

R^9 y R^{10} forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo o morfolinilo,

donde el anillo azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo y morfolinilo, por su parte, puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo flúor, trifluorometilo, metilo, etilo, hidroxi, oxo, metoxi, etoxi, amino, metilamino, etilamino, dimetilamino y dietilamino,

R^5 representa hidrógeno o metilo,

R^6 representa alquilo (C_1-C_6) o cicloalquilo (C_3-C_7),

donde el alquilo (C_1-C_6) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo flúor, difluorometilo, trifluorometilo, difluorometoxi,

trifluorometoxi, $-(C=O)_p-OR^9$ y $-C(=O)_p-NR^9R^{10}$,

donde

p representa el número 0,

R^9 y R^{10} representan cada uno, independientemente uno de otro, hidrógeno, metilo o etilo,

o

R^9 y R^{10} forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo o morfolinilo,

donde el anillo azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo y morfolinilo, por su parte, puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo flúor, trifluorometilo, metilo, etilo, hidroxi, oxo, metoxi, etoxi, amino, metilamino, etilamino, dimetilamino y dietilamino,

o

R^5 y R^6 forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo o morfolinilo,

donde el anillo azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo y morfolinilo, por su parte, puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo flúor, trifluorometilo, metilo, etilo, hidroxi, oxo, metoxi, etoxi, amino, metilamino, etilamino, dimetilamino y dietilamino,

n, L, Q, R^1 y R^2 tienen los respectivos significados dados antes,

y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

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

R^3 representa $-NR^5R^6$,

en el que

R^5 representa hidrógeno o metilo,

R^6 representa alquilo (C_1-C_6) o cicloalquilo (C_3-C_7),

donde el alquilo (C_1-C_6) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo flúor, difluorometilo, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, $-(C=O)_p-OR^9$ y $-C(=O)_p-NR^9R^{10}$,

donde

p representa el número 0,

R^9 y R^{10} representan cada uno, independientemente uno de otro, hidrógeno, metilo o etilo,

o

R^9 y R^{10} forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo o morfolinilo,

donde el anillo azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo y morfolinilo, por su parte, puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo flúor, trifluorometilo, metilo, etilo, hidroxi, oxo, metoxi, etoxi, amino, metilamino, etilamino, dimetilamino y dietilamino,

o

R^5 y R^6 forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo o

morfolinilo,

donde el anillo azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo y morfolinilo, por su parte, puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo flúor, trifluorometilo, metilo, etilo, hidroxi, oxo, metoxi, etoxi, amino, metilamino, etilamino, dimetilamino y dietilamino,

n, L, Q, R^1 y R^2 tienen los respectivos significados dados antes,

y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

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

R^3 representa $-NR^5R^6$,

en el que

R^5 representa hidrógeno o metilo,

R^6 representa alquilo (C_1-C_6) o cicloalquilo (C_3-C_7),

donde el alquilo (C_1-C_6) y cicloalquilo (C_3-C_7) están sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo flúor, difluorometilo, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, $-(C=O)_p-OR^9$ y $-C(=O)_p-NR^9R^{10}$,

donde

p representa el número 0,

R^9 y R^{10} representan cada uno, independientemente uno de otro, hidrógeno, metilo o etilo,

o

R^9 y R^{10} forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo o morfolinilo,

donde el anillo azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo y morfolinilo, por su

parte, puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo flúor, trifluorometilo, metilo, etilo, hidroxi, oxo, metoxi, etoxi, amino, metilamino, etilamino, dimetilamino y dietilamino,

o

R^5 y R^6 forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo o morfolinilo,

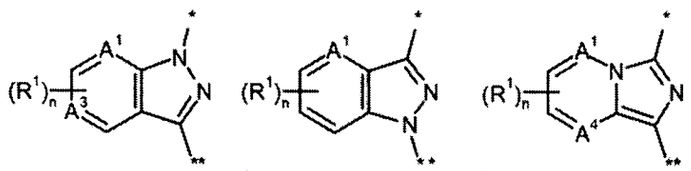
donde el anillo azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo y morfolinilo, por su parte, puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo flúor, trifluorometilo, metilo, etilo, hidroxi, oxo, metoxi, etoxi, amino, metilamino, etilamino, dimetilamino y dietilamino,

n, L, Q, R^1 y R^2 tienen los respectivos significados dados antes,

y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

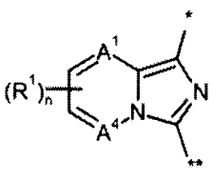
En el contexto de la presente invención, también se prefieren compuestos de fórmula (I) en la que

el anillo Q representa un grupo de fórmula



(a-1) (b-1) (c-1)

o



(d-1)

en la que

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

** representa el punto de unión a la pirimidina,

A^1, A^3 y A^4 de forma independiente uno de otro representan N, CH o CR^1,

donde

R^1 representa flúor, cloro o metilo,

n representa un número 0, 1 o 2,

con la condición de que como máximo dos de los grupos A^1, A^3 y A^4 representen N,

R^3 representa $-NR^5R^6$,

en el que

R^5 representa hidrógeno o metilo,

R^6 representa alquilo (C_1-C_6),

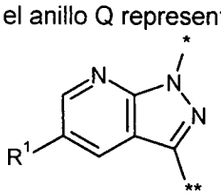
donde el alquilo (C_1-C_6) está sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo flúor, difluorometilo y trifluorometilo,

L y R^2 tienen los respectivos significados dados antes,

y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

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

el anillo Q representa un grupo de fórmula



(a-1)

en la que

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

** representa el punto de unión a la pirimidina,

R^1 representa hidrógeno o flúor,

R^3 representa $-NR^5R^6$,

en el que

R^5 representa hidrógeno o metilo,

R^6 representa alquilo (C_1-C_6),

donde el alquilo (C_1-C_6) está sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo flúor, difluorometilo y trifluorometilo,

representa 2-fluorofenilo o 3-fluoropirid-2-ilo,

y

L y R^2 tienen los respectivos significados dados antes,

y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

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

R^3 representa $-NR^5R^6$,

en el que

R^5 representa hidrógeno o metilo,

R^6 representa alquilo (C_1-C_6),

donde el alquilo (C_1-C_6) está sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo flúor, difluorometilo y trifluorometilo,

n, L, Q, R^1 y R^2 tienen los respectivos significados dados antes,

y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

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

R^3 representa $-NR^5R^6$,

en el que

R^5 representa hidrógeno o metilo,

R^6 representa alquilo (C_1-C_6),

donde el alquilo (C_1-C_6) está sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo flúor, difluorometilo, trifluorometilo y $-(C=O)_p-OR^9$,

donde

p representa el número 0,

R^9 representa hidrógeno,

n, L, Q, R^1 y R^2 tienen los respectivos significados dados antes,

y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

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

L representa un grupo $\#^1-CR^{7A}R^{7B}-(CR^{8A}R^{8B})_m-\#^2$,

en el que

$\#^1$ representa el punto de unión al grupo carbonilo,

$\#^2$ representa el punto de unión al anillo pirimidina,

m representa un número 0,

R^{7A} representa metilo,

R^{7B} representa metilo,

R^3 representa $-NR^5R^6$,

en el que

R^5 representa hidrógeno o metilo,

R^6 representa alquilo (C_1-C_6),

donde el alquilo (C_1-C_6) está sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo flúor, difluorometilo, trifluorometilo y $-(C=O)_p-OR^9$,

donde

p representa el número 0,

R^9 representa hidrógeno,

n, Q, R^1 y R^2 tienen los respectivos significados dados antes,

y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

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

L representa un grupo $\#^1-CR^{7A}R^{7B}-(CR^{8A}R^{8B})_m-\#^2$,

en el que

$\#^1$ representa el punto de unión al grupo carbonilo,

$\#^2$ representa el punto de unión al anillo pirimidina,

m representa un número 0,

R^{7A} representa hidrógeno, flúor, metilo o hidroxi,

R^{7B} representa hidrógeno, flúor, metilo o trifluorometilo,

R^3 representa $-NR^5R^6$,

en el que

R^5 representa hidrógeno o metilo,

R^6 representa alquilo (C_1-C_6),

donde el alquilo (C_1-C_6) está sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo flúor, difluorometilo, trifluorometilo y $-(C=O)_p-OR^9$,

donde

p representa el número 0,

R^9 representa hidrógeno,

n, Q, R^1 y R^2 tienen los respectivos significados dados antes,

y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

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

R^3 representa $-OR^4$,

en el que

R^4 representa hidrógeno, alquilo (C_1-C_6) o cicloalquilo (C_3-C_7),

donde el alquilo (C_1-C_6) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo flúor, difluorometilo, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, $-(C=O)_p-OR^9$ y $-C(=O)_p-NR^9R^{10}$,

donde

p representa el número 0,

R^9 y R^{10} representan cada uno, independientemente uno de otro, hidrógeno, metilo o etilo,

o

R^9 y R^{10} forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo o morfolinilo,

donde el anillo azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo y morfolinilo, por su parte, pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo flúor, trifluorometilo, metilo, etilo, hidroxi, oxo, metoxi, etoxi, amino, metilamino, etilamino, dimetilamino y dietilamino,

n, L, Q, R^1 y R^2 tienen los respectivos significados dados antes,

y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

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

R^3 representa $-OR^4$,

en el que

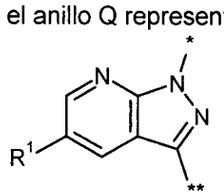
R^4 representa hidrógeno,

n, L, Q, R^1 y R^2 tienen los respectivos significados dados antes,

y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

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

el anillo Q representa un grupo de fórmula



(a-1)

en la que

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

** representa el punto de unión a la pirimidina,

R^1 representa hidrógeno o flúor,

R^3 representa $-OR^4$,

en el que

R^4 representa hidrógeno,

n, L, Q, R^1 y R^2 tienen los respectivos significados dados antes,

y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

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

En el contexto de la presente invención, también se prefieren compuestos de fórmula (I) en la que R^1 representa fluoro, y sus sales, solvatos y solvatos de las

sales.

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

En el contexto de la presente invención, también se prefieren de forma especial compuestos de fórmula (I) en la que

R^2 representa 2,2,3,3,3-pentafluoroprop-1-ilo, 2-fluorofenilo, 2,3-difluorofenilo, 2,3,6-trifluorofenilo, 3-fluoropirid-2-ilo o pirimidin-2-ilo,

y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

En el contexto de la presente invención, también se prefieren de forma especial compuestos de fórmula (I) en la que

R^2 representa 2-fluorofenilo o 3-fluoropirid-2-ilo,

y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

En el contexto de la presente invención, también se prefieren de forma especial compuestos de fórmula (I) en la que

R^2 representa 2-fluorofenilo,

y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

En el contexto de la presente invención, también se prefieren de forma especial compuestos de fórmula (I) en la que

R^2 representa 3-fluoropirid-2-ilo o pirimidin-2-ilo,

y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

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

L representa un grupo $\#^1\text{-}CR^{7A}R^{7B}\text{-}(CR^{8A}R^{8B})_m\text{-}\#^2$,

en el que

$\#^1$ representa el punto de unión al grupo carbonilo,

$\#^2$ representa el punto de unión al anillo pirimidina,

m representa un número 0,

R^{7A} representa hidrógeno, flúor, metilo o hidroxi,

R^{7B} representa hidrógeno, flúor, metilo o trifluorometilo,

o

R^{7A} y R^{7B} junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo ciclopropilo o ciclobutilo,

donde el anillo ciclopropilo y ciclobutilo pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo flúor y metilo,

n, Q, R^1, R^2 y R^3 tienen los respectivos significados dados antes,

y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

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

L representa un grupo $\#^1\text{-}CR^{7A}R^{7B}\text{-}(CR^{8A}R^{8B})_m\text{-}\#^2$,

en el que

$\#^1$ representa el punto de unión al grupo carbonilo,

$\#^2$ representa el punto de unión al anillo pirimidina,

m representa un número 0,

R^{7A} representa hidrógeno, flúor, metilo o hidroxi,

R^{7B} representa hidrógeno, flúor, metilo o trifluorometilo,

n, Q, R^1, R^2 y R^3 tienen los respectivos significados dados antes,

y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

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

L representa un grupo $\#^1\text{-}CR^{7A}R^{7B}\text{-}(CR^{8A}R^{8B})_m\text{-}\#^2$,

en el que

$\#^1$ representa el punto de unión al grupo carbonilo,

$\#^2$ representa el punto de unión al anillo pirimidina,

m representa un número 0,

R^{7A} representa metilo,

R^{7B} representa metilo,

n, Q, R^1, R^2 y R^3 tienen los respectivos significados dados antes,

y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

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

L representa un grupo $\#^1$-$CR^{7A}R^{7B}$-$(CR^{8A}R^{8B})_m$-$\#^2$,

en el que

$\#^1$ representa el punto de unión al grupo carbonilo,

$\#^2$ representa el punto de unión al anillo pirimidina,

m representa un número 0,

R^{7A} representa metilo,

R^{7B} representa metilo,

o

R^{7A} y R^{7B} junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo tetrahidrofuranilo,

n, Q, R^1, R^2 y R^3 tienen los respectivos significados dados antes,

y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

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

L representa un grupo $\#^1$-$CR^{7A}R^{7B}$-$(CR^{8A}R^{8B})_m$-$\#^2$,

en el que

$\#^1$ representa el punto de unión al grupo carbonilo,

$\#^2$ representa el punto de unión al anillo pirimidina,

m representa un número 0,

R^{7A} representa hidrógeno, flúor, metilo, etilo, hidroxi o amino,

R^{7B} representa un grupo de fórmula –M-R^{13},

donde

M representa un enlace,

R^{13} representa -$(C=O)_r$-$NR^{14}R^{15}$, fenilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo o pirimidinilo,

donde

r representa el número 1,

R^{14} y R^{15} de forma independiente uno de otro representan hidrógeno o ciclopropilo,

y

donde el fenilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo y pirimidinilo, por su parte, pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo flúor, difluorometilo, trifluorometilo, metilo, etilo, isopropilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,1,2,2,2-pentafluoroetilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopropilmetilo y ciclobutilmetilo,

y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

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

R^3 representa $-NR^5R^6$,

en el que

R^5 representa hidrógeno o metilo,

R^6 representa alquilo (C_1-C_6) o cicloalquilo (C_3-C_7),

donde el alquilo (C_1-C_6) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo flúor, difluorometilo, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, $-(C=O)_p-OR^9$ y $-C(=O)_p-NR^9R^{10}$,

donde

p representa el número 0,

R^9 y R^{10} representan cada uno, independientemente uno de otro, hidrógeno, metilo o etilo,

o

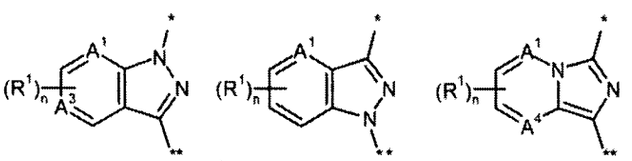
R^9 y R^{10} forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo azetidinilo, pirrolidinilo,

piperidinilo, piperazinilo o morfolinilo,
donde el anillo azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo y morfolinilo, por su parte, puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo flúor, trifluorometilo, metilo, etilo, hidroxi, oxo, metoxi, etoxi, amino, metilamino, etilamino, dimetilamino y dietilamino,

o

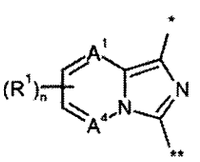
R^5 y R^6 forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo o morfolinilo,
donde el anillo azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo y morfolinilo, por su parte, puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo flúor, trifluorometilo, metilo, etilo, hidroxi, oxo, metoxi, etoxi, amino, metilamino, etilamino, dimetilamino y dietilamino,

el anillo Q representa un grupo de fórmula



(a-I) (b-I) (c-I)

o



(d-I)

en la que

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

** representa el punto de unión a la pirimidina,

A^1, A^3 y A^4 de forma independiente uno de otro representan N, CH o CR^1,

donde

R^1 representa flúor, cloro o metilo,

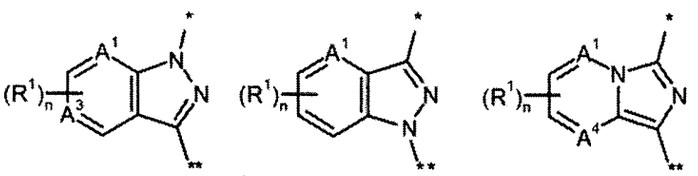
n representa un número 0, 1 o 2,

con la condición de que como máximo dos de los grupos A^1, A^3 y A^4 representen N,

y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

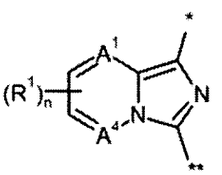
En el contexto de la presente invención, también se prefieren compuestos de fórmula (I) en la que

el anillo Q representa un grupo de fórmula



(a-1) (b-1) (c-1)

o



(d-1)

en la que

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

** representa el punto de unión a la pirimidina,

A^1, A^3 y A^4 de forma independiente uno de otro representan N, CH o CR^1,

donde

R^1 representa flúor, cloro o metilo,

n representa un número 0, 1 o 2,

con la condición de que como máximo dos de los grupos A^1, A^3 y A^4 representen N,

R^3 representa $-OR^4$ o $-NR^5R^6$,

en el que

R^4 representa hidrógeno o alquilo (C_1-C_6),

donde el alquilo (C_1-C_6) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo flúor, difluorometilo, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, $-(C=O)_p-OR^9$ y $-C(=O)_p-NR^9R^{10}$,

donde

p representa el número 0,

R^9 y R^{10} de forma independiente uno de otro, representan en cada caso hidrógeno,

R^5 representa hidrógeno,

R^6 representa alquilo (C_1-C_6),

donde el alquilo (C_1-C_6) está sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo flúor, difluorometilo, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, -$(C=O)_p$-OR^9 y -$C(=O)_p$-NR^9R^{10},

donde

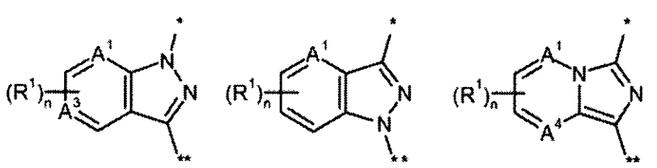
p representa el número 0,

R^9 y R^{10} de forma independiente uno de otro, representan en cada caso hidrógeno,

y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

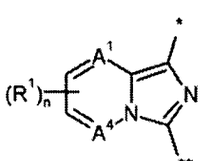
En el contexto de la presente invención, también se prefieren compuestos de fórmula (I) en la que

el anillo Q representa un grupo de fórmula



(a-1) (b-1) (c-1)

o



(d-1)

en la que

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

** representa el punto de unión a la pirimidina,

A^1, A^3 y A^4 de forma independiente uno de otro representan N, CH o CR^1,

donde

R^1 representa flúor, cloro o metilo,

n representa un número 0, 1 o 2,

con la condición de que como máximo dos de los grupos A^1, A^3 y A^4 representen N,

y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

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

L representa un grupo $\#^1\text{-}CR^{7A}R^{7B}\text{-}(CR^{8A}R^{8B})_m\text{-}\#^2$,

en el que

$\#^1$ representa el punto de unión al grupo carbonilo,

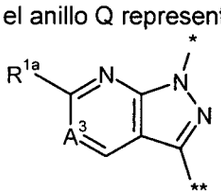
$\#^2$ representa el punto de unión al anillo pirimidina,

m representa un número 0,

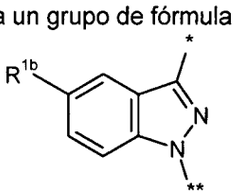
R^{7A} representa hidrógeno, flúor, metilo o hidroxi,

R^{7B} representa hidrógeno, flúor, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo o metilo,

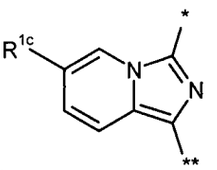
el anillo Q representa un grupo de fórmula



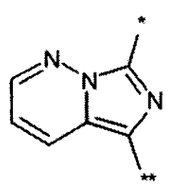
(a-1)



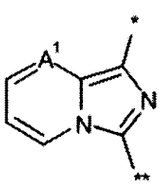
(b-1)



(c-1a)

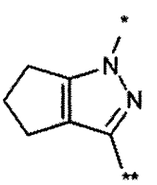


(c-1a)



(d-1)

o



(I-1)

en la que

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

** representa el punto de unión a la pirimidina,

R^{1a} representa hidrógeno o metilo,

R^{1b} representa hidrógeno o flúor,

R^{1c} representa hidrógeno o cloro,

A^1 representa N o CH,

A^3 representa N, CH o C-F,

R^2 y R^3 tienen los respectivos significados dados antes,

y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

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

L representa un grupo $\#^1-CR^{7A}R^{7B}-(CR^{8A}R^{8B})_m-\#^2$,

en el que

$\#^1$ representa el punto de unión al grupo carbonilo,

$\#^2$ representa el punto de unión al anillo pirimidina,

m representa un número 0 o 1,

R^{7A} representa hidrógeno, flúor, metilo, etilo, hidroxi o amino,

R^{7B} representa hidrógeno, flúor, difluorometilo, trifluorometilo, metilo, etilo, metoxicarbonilamino, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o un grupo de fórmula $-M-R^{13}$,

donde el metilo y etilo pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo flúor, ciano, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, hidroxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, metoxi, etoxi, hidroxicarbonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo y amino,

y donde

M representa un enlace,

R^{13} representa $-(C=O)_r-NR^{14}R^{15}$, fenilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo o pirimidinilo,

donde

r representa el número 1,

R^{14} y R^{15} de forma independiente uno de otro representan hidrógeno o ciclopropilo,

y

donde el fenilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo y pirimidinilo, por su parte, pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo flúor, difluorometilo, trifluorometilo, metilo, etilo, isopropilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,1,2,2,2-pentafluoroetilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopropilmetilo y ciclobutilmetilo,

o

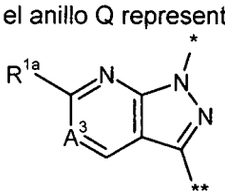
R^{7A} y R^{7B} junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, azetidinilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo o tetrahidropiranilo,

donde el anillo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, azetidinilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo y tetrahidropiranilo puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo flúor y metilo,

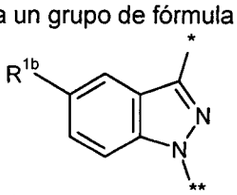
R^{8A} representa hidrógeno, flúor, metilo o hidroxi,

R^{8B} representa hidrógeno, flúor, metilo o trifluorometilo,

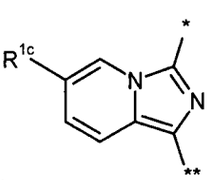
el anillo Q representa un grupo de fórmula



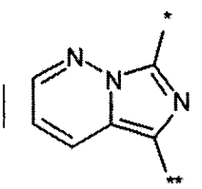
(a-1)



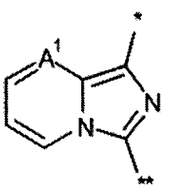
(b-1)



(c-1a)

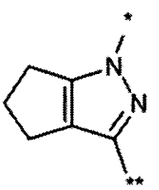


(c-1a)



(d-1)

o



(l-1)

en la que

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

** representa el punto de unión a la pirimidina,

R^{1a} representa hidrógeno o metilo,

R^{1b} representa hidrógeno o flúor,

R^{1c} representa hidrógeno o cloro,

A^1 representa N o CH,

A^3 representa N, CH o C-F,

R^2 y R^3 tienen los respectivos significados dados antes,

y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Los siguientes compuestos de fórmula (I) también se prefieren en el contexto de la presente invención:

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

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

4-[(2-amino-2-metilpropil)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,

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

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

4-[(2,2-difluoroetil)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,
4-(3-fluoroazetidin-1-il)-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,
4-[(ciclopropilmetil)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,
2-[5-fluoro-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5,5-dimetil-4-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona,
2-{5-fluoro-1-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il}-5,5-dimetil-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona,
2-{5-fluoro-1-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il}-5,5-dimetil-4-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona,
4-[(ciclopropilmetil)amino]-2-{5-fluoro-1-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il}-5,5-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona,
4-(3-etil-2-oxoimidazolidin-1-il)-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,
2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-4-(4-hidroxi-1H-pirazol-1-il)-5,5-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona,
2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5,5-dimetil-4-(1H-pirazol-4-iloxi)-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona,
2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-4-[3-(1-hidroxietil)-1H-pirazol-1-il]-5,5-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona,
2-[5-fluoro-3-(2-fluorobencil)-1H-indazol-1-il]-4-hidroxi-5,5-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona,
4-[(ciclopropilmetil)amino]-2-[5-fluoro-3-(2-fluorobencil)-1H-indazol-1-il]-5,5-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona,
2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-4-[(2-hidroxipropil)amino]-5,5-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona,
N-(1-{2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5,5-dimetil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}pirrolidin-3-il)acetamida,

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

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

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

4-{[(2,2-difluorociclopropil)metil]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,

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

2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-4-hidroxi-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxilato de etilo,

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

4-(3-aminopirrolidin-1-il)-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,

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

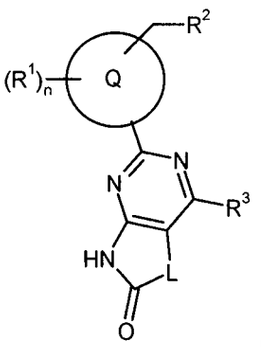
2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-4-hidroxi-5,5-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona,

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

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

y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

También se prefieren compuestos de la presente invención de acuerdo con la



fórmula (I) (I),

en la que

L representa un grupo $\#^1$-$CR^{7A}R^{7B}$-$(CR^{8A}R^{8B})_m$-$\#^2$,

en el que

$\#^1$ representa el punto de unión al grupo carbonilo,

$\#^2$ representa el punto de unión al anillo pirimidina,

m representa un número 0, 1 o 2,

R^{7A} representa hidrógeno, flúor, alquilo (C_1-C_4), hidroxilo o amino,

donde el alquilo (C_1-C_4) puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo flúor, trifluorometilo, hidroxi, hidroxicarbonilo, alquil (C_1-C_4)carbonilo y amino,

R^{7B} representa hidrógeno, flúor, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_4)carbonilamino, ciano, cicloalquilo (C_3-C_7), difluorometoxi, trifluorometoxi, fenilo o un grupo de fórmula –M-R^{13},

donde el alquilo (C_1-C_6) puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo flúor, ciano, trifluorometilo, cicloalquilo (C_3-C_7), hidroxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, alcoxi (C_1-C_4), hidroxicarbonilo, alquil (C_1-C_4)carbonilo y amino,

y donde

M representa un enlace o alcanodiilo (C_1-C_4),

R^{13} representa -$(C=O)_r$-OR^{14}, -$(C=O)_r$-$NR^{14}R^{15}$, -$C(=S)$-$NR^{14}R^{15}$, -

NR^{14}-(C=O)-R^{17}, -NR^{14}-(C=O)-$NR^{15}R^{16}$, -NR^{14}-SO_2-$NR^{15}R^{16}$, -NR^{14}-SO_2-R^{17}, -$S(O)_s$-R^{17}, –SO_2-$NR^{14}R^{15}$, heterociclilo de 4 a 7 miembros, fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros,

donde

r significa el número 0 o 1,

s significa el número 0, 1 o 2,

R^{14}, R^{15} y R^{16} representan cada uno, independientemente uno de otro, hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_8), heterociclilo de 4 a 7 miembros, fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros,

o

R^{14} y R^{15} forman, junto con el átomo o átomos respectivos a los que están unidos, un heterociclo de 4 a 7 miembros,

donde, por su parte, el heterociclo de 4 a 7 miembros puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo ciano, trifluorometilo, alquilo (C_1-C_6), hidroxi, oxo, alcoxi (C_1-C_6), trifluorometoxi, alcoxi (C_1-C_6)carbonilo, amino, monoalquil (C_1-C_6)amino y dialquil (C_1-C_6)amino,

o

R^{15} y R^{16} forman, junto con el átomo o átomos respectivos a los que están unidos, un heterociclo de 4 a 7 miembros,

donde, por su parte, el heterociclo de 4 a 7 miembros puede estar sustituido con 1 o 2

sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo ciano, trifluorometilo, alquilo (C_1-C_6), hidroxi, oxo, alcoxi (C_1-C_6), trifluorometoxi, alcoxi (C_1-C_6)carbonilo, amino, monoalquil (C_1-C_6)amino y dialquil (C_1-C_6)amino,

R^{17} representa alquilo (C_1-C_6) o cicloalquilo (C_3-C_7),

o

R^{14} y R^{17} forman, junto con el átomo o átomos respectivos a los que están unidos, un heterociclo de 4 a 7 miembros,

donde, por su parte, el heterociclo de 4 a 7 miembros puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo ciano, trifluorometilo, alquilo (C_1-C_6), hidroxi, oxo, alcoxi (C_1-C_6), trifluorometoxi, alcoxi (C_1-C_6)carbonilo, amino, monoalquil (C_1-C_6)amino y dialquil (C_1-C_6)amino,

y

donde, por su parte, el heterociclilo de 4 a 7 miembros, el fenilo y el heteroarilo de 5 o 6 miembros puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo halógeno, ciano, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7), hidroxi, oxo, tiooxo y alcoxi (C_1-C_4),

y

donde los grupos alquilo (C_1-C_4), alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_8), cicloalquilo (C_3-C_7) y heterociclilo de 4 a 7 miembros

anteriormente citados, a no ser que se indique de otro modo, pueden, en cada caso, estar adicionalmente sustituidos, de forma independiente uno de otro, con 1 a 3 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo flúor, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_7), hidroxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, alcoxi (C_1-C_4), hidroxicarbonilo, alcoxi (C_1-C_4)carbonilo, amino, fenilo, heterociclilo de 4 a 7 miembros y heteroarilo de 5 o 6 miembros,

o

R^{7A} y R^{7B} junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo alquenilo (C_2-C_4), un grupo oxo, un carbociclo de 3 a 6 miembros o un heterociclo de 4 a 7 miembros,

donde el carbociclo de 3 a 6 miembros y el heterociclo de 4 a 7 miembros pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo flúor y alquilo (C_1-C_4),

R^{8A} representa hidrógeno, flúor, alquilo (C_1-C_4) o hidroxi,

R^{8B} representa hidrógeno, flúor, alquilo (C_1-C_4) o trifluorometilo,

el anillo Q representa heteroarilo de 8 o 9 miembros,

R^3 representa $-OR^4$ o $-NR^5R^6$,

en el que

R^4 representa hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7), heterociclilo de 4 a 7 miembros, fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros,

donde el alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7), heterociclilo de 4 a 7 miembros, fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo flúor, difluorometilo,

trifluorometilo, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6), difluorometoxi, trifluorometoxi, oxo, -$(C=O)_p$-OR^9, -$C(=O)_p$-NR^9R^{10}, -NR^9-(C=O)-R^{10}, -NR^9-(C=O)-OR^{10}, -NR^9-(C=O)-$NR^{10}R^{11}$, -NR^9-SO_2-R^{10}, -$S(O)_q$-R^{12} y -SO_2-NR^9R^{10},

donde

p significa el número 0 o 1,

q significa el número 0, 1 o 2,

R^9, R^{10} y R^{11} representan cada uno, independientemente uno de otro, hidrógeno, alquilo (C_1-C_6) o cicloalquilo (C_3-C_8),

donde el alquilo (C_1-C_6), por su parte, puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo flúor, difluorometilo, trifluorometilo, hidroxi, alcoxi (C_1-C_6), difluorometoxi, trifluorometoxi, alcoxi (C_1-C_6)carbonilo, amino, monoalquil (C_1-C_6)amino, dialquil (C_1-C_6)amino y heterociclilo de 4 a 7 miembros,

o

R^9 y R^{10} forman, junto con el átomo o átomos respectivos a los que están unidos, un heterociclo de 4 a 7 miembros,

donde, por su parte, el heterociclo de 4 a 7 miembros puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo flúor, trifluorometilo, alquilo (C_1-C_6), hidroxi, oxo, alcoxi (C_1-C_6), trifluorometoxi, alcoxi (C_1-C_6)carbonilo,

amino, monoalquil (C_1-C_6)amino y dialquil (C_1-C_6)amino,

o

R^{10} y R^{11} forman, junto con el átomo o átomos respectivos a los que están unidos, un heterociclo de 4 a 7 miembros,

donde, por su parte, el heterociclo de 4 a 7 miembros puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo flúor, trifluorometilo, alquilo (C_1-C_6), hidroxi, oxo, alcoxi (C_1-C_6), trifluorometoxi, alcoxi (C_1-C_6)carbonilo, amino, monoalquil (C_1-C_6)amino y dialquil (C_1-C_6)amino,

y donde

R^{12} representa alquilo (C_1-C_6) o cicloalquilo (C_3-C_7),

y

donde los grupos alquilo (C_1-C_4), alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_8), cicloalquilo (C_3-C_7) y heterociclilo de 4 a 7 miembros anteriormente citados, a no ser que se indique de otro modo, pueden, en cada caso, estar adicionalmente sustituidos, de forma independiente uno de otro, con 1 a 3 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo flúor, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_7), hidroxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, alcoxi (C_1-C_4), hidroxicarbonilo, alcoxi (C_1-C_4)carbonilo, amino, fenilo, heterociclilo de 4 a 7 miembros y heteroarilo de 5 o 6 miembros,

R^5 representa hidrógeno o alquilo (C_1-C_4),

R^6 representa alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7), heterociclilo de 4 a 7 miembros, fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros,

donde el alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7), heterociclilo de 4 a 7 miembros, fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo flúor, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7), difluorometoxi, trifluorometoxi, oxo, $-(C=O)_p-OR^9$, $-(C=O)_p-NR^9R^{10}$, $-NR^9-(C=O)-R^{10}$, $-NR^9-(C=O)-OR^{10}$, $-NR^9-(C=O)-NR^{10}R^{11}$, $-NR^9-SO_2-R^{10}$, $-S(O)_q-R^{12}$, $-SO_2-NR^9R^{10}$, fenilo, heterociclilo de 4 a 7 miembros y heteroarilo de 5 o 6 miembros,

donde

p significa el número 0 o 1,

q significa el número 0, 1 o 2,

R^9, R^{10} y R^{11} representan cada uno, independientemente uno de otro, hidrógeno, alquilo (C_1-C_6) o cicloalquilo (C_3-C_8),

donde el alquilo (C_1-C_6), por su parte, puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo flúor, difluorometilo, trifluorometilo, cicloalquilo (C_3-C_7), difluorometoxi, trifluorometoxi y alcoxi (C_1-C_4),

o

R^9 y R^{10} forman, junto con el átomo o átomos respectivos a los que están unidos, un heterociclo de 4 a 7 miembros,

donde, por su parte, el heterociclo de 4 a 7 miembros puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo flúor, ciano,

trifluorometilo, alquilo (C_1-C_6), hidroxi, oxo, alcoxi (C_1-C_6), trifluorometoxi, alcoxi (C_1-C_6)carbonilo, amino, monoalquil (C_1-C_6)amino y dialquil (C_1-C_6)amino,

o

R^{10} y R^{11} forman, junto con el átomo o átomos respectivos a los que están unidos, un heterociclo de 4 a 7 miembros,

donde, por su parte, el heterociclo de 4 a 7 miembros puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo ciano, trifluorometilo, alquilo (C_1-C_6), hidroxi, oxo, alcoxi (C_1-C_6), trifluorometoxi, alcoxi (C_1-C_6)carbonilo, amino, monoalquil (C_1-C_6)amino y dialquil (C_1-C_6)amino,

donde

R^{12} representa alquilo (C_1-C_6) o cicloalquilo (C_3-C_7),

y

donde el fenilo, heterociclilo de 4 a 7 miembros y heteroarilo de 5 o 6 miembros, por su parte, pueden estar sustituidos con 1 a sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo halógeno, ciano, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_7), hidroxi, oxo, difluorometoxi, trifluorometoxi y alcoxi (C_1-C_4),

o

R^5 y R^6 forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterociclo de 4 a 7 miembros o un heteroarilo de 5 o 6 miembros,

donde el heterociclo de 4 a 7 miembros y el heteroarilo de 5 o 6 miembros pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo flúor, ciano, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7), hidroxi, oxo, alcoxi (C_1-C_6), difluorometoxi, trifluorometoxi, alcoxi (C_1-C_6)carbonilo, alquil (C_1-C_6)carbonilamino, amino, monoalquil (C_1-C_6)amino, dialquil (C_1-C_6)amino y heterociclilo de 4 a 7 miembros,

y

donde los grupos alquilo (C_1-C_4), alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_8), cicloalquilo (C_3-C_7) y heterociclilo de 4 a 7 miembros anteriormente citados, a no ser que se indique de otro modo, pueden, en cada caso, estar adicionalmente sustituidos, de forma independiente uno de otro, con 1 a 3 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo flúor, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_7), hidroxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, alcoxi (C_1-C_4), hidroxicarbonilo, alcoxi (C_1-C_4)carbonilo, amino, fenilo, heterociclilo de 4 a 7 miembros y heteroarilo de 5 o 6 miembros,

R^1 representa flúor, cloro, ciano, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_7) o alcoxi (C_1-C_4),

n representa un número 0, 1 o 2,

R^2 representa trifluorometilo, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_8), fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros,

en el que el alquilo (C_1-C_6) está sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo difluorometilo y trifluorometilo,

en el que el alquilo (C_1-C_6) puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes flúor,

en el que el cicloalquilo (C_3-C_8) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo

flúor, metilo y metoxi,

en el que el fenilo está sustituido con 1 a 3 sustituyentes flúor,

en el que el fenilo puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo metilo y metoxi,

y

en el que el heteroarilo de 5 y 6 miembros puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo flúor, trifluorometilo y metilo,

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

También se prefieren compuestos de la presente invención de acuerdo con la fórmula (I) en la que

L representa un grupo $\#^1\text{-}CR^{7A}R^{7B}\text{-}(CR^{8A}R^{8B})_m\text{-}\#^2$,

en el que

$\#^1$ representa el punto de unión al grupo carbonilo,

$\#^2$ representa el punto de unión al anillo pirimidina,

m representa un número 0 o 1,

R^{7A} representa hidrógeno, flúor, metilo, etilo, hidroxi o amino,

R^{7B} representa hidrógeno, flúor, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C_1-C_4), metoxicarbonilamino, ciano, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, fenilo o un grupo de fórmula –M-R^{13},

donde el alquilo (C_1-C_4) puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo flúor, ciano, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, hidroxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, metoxi, etoxi, hidroxicarbonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo y amino,

y donde

M representa un enlace o metileno,

R^{13} representa $-(C=O)_r-NR^{14}R^{15}$, $-C(=S)-NR^{14}R^{15}$, oxadiazolonilo, oxadiazoletionilo, fenilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, pirimidinilo o pirazinilo,

donde

r significa el número 0 o 1,

R^{14} y R^{15} representan cada uno, independientemente uno de otro, hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, oxetanilo, azetidinilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, fenilo, pirazolilo o piridilo,

donde el metilo, etilo e iso-propilo pueden estar adicionalmente sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo flúor, difluorometilo, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, hidroxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, metoxi, etoxi, hidroxicarbonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo y amino,

y

donde el oxadiazolonilo, oxadiazoletionilo, fenilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, pirimidinilo y pirazinilo, por su parte, pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo flúor, cloro, ciano, difluorometilo, trifluorometilo, metilo, etilo, isopropilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,1,2,2,2-pentafluoroetilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, hidroxi, metoxi y etoxi,

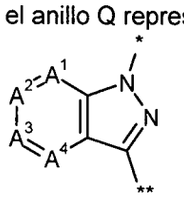
o

R^{7A} y R^{7B} junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, azetidinilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo o tetrahidropiranilo,
donde el anillo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, azetidinilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo y tetrahidropiranilo puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo flúor y metilo,

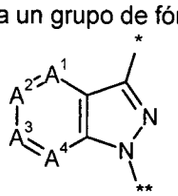
R^{8A} representa hidrógeno, flúor, metilo, etilo o hidroxi,

R^{8B} representa hidrógeno, flúor, metilo, etilo o trifluorometilo,

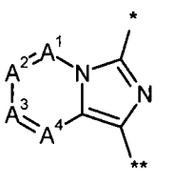
el anillo Q representa un grupo de fórmula



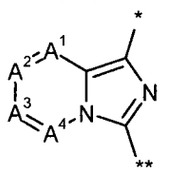
(a-1)



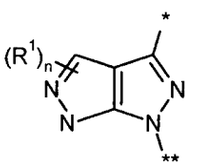
(b-1)



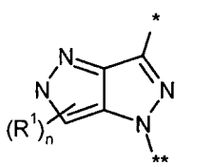
(c-1)



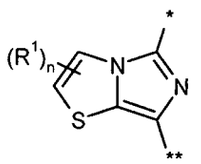
(d-1)



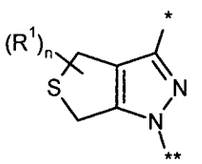
(e-1)



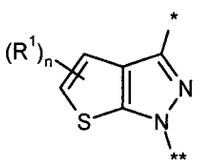
(f-1)



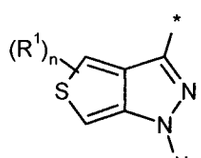
(g-1)



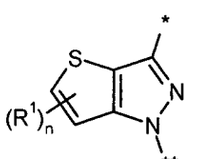
(h-1)



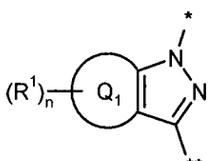
(i-1)



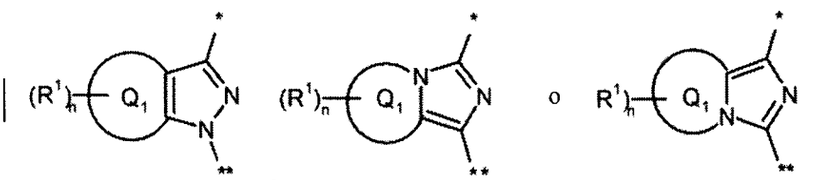
(j-1)



(k-1)



(l-1)



(m-1) (n-1) (o-1)

en la que

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

** representa el punto de unión a la pirimidina,

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

R^1 representa flúor, cloro o metilo,

n representa un número 0, 1 o 2,

A^1, A^2, A^3 y A^4 de forma independiente uno de otro representan N, CH o CR^1, con la condición de que como máximo dos de los grupos A^1, A^2, A^3 y A^4 representen N,

R^3 representa $-OR^4$ o $-NR^5R^6$,

en el que

R^4 representa alquilo (C_1-C_6), ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, oxetanilo, azetidinilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, fenilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo o pirimidinilo,

donde el alquilo (C_1-C_6) puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo flúor, difluorometilo, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, $-(C=O)_p-OR^9$, $-(C=O)_p-NR^9R^{10}$, y $-NR^9-(C=O)-R^{10}$,

y

donde el ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, oxetanilo, azetidinilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, fenilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo o pirimidinilo pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo flúor, difluorometilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,1,2,2,2-pentafluoroetilo, metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, oxo, $-(C=O)_p-OR^9$ y $-(C=O)_p-NR^9R^{10}$,

donde

p significa el número 0 o 1,

R^9 y R^{10} representan cada uno, independientemente uno de otro, hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,1,2,2,2-pentafluoroetilo, ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo,

o

R^9 y R^{10} forman, junto con el átomo o átomos respectivos a los que están unidos, un anillo azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo o morfolinilo, donde el anillo azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo y morfolinilo, por su parte, puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo flúor, trifluorometilo, metilo, etilo, hidroxi, oxo, metoxi, etoxi, amino, metilamino, etilamino, dimetilamino y dietilamino,

R^5 representa hidrógeno, metilo o etilo,

R^6 representa alquilo (C_1-C_6), ciclopropilo, cicloalquilo (C_3-C_6), oxetanilo, azetidinilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, fenilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo o pirimidinilo,

donde el alquilo (C_1-C_6) y cicloalquilo (C_3-C_6) están sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de forma independiente uno de otro, del grupo flúor, difluorometilo, trifluorometilo metilo, etilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, $-(C=O)_p-OR^9$, $-(C=O)_p-NR^9R^{10}$, $-NR^9-(C=O)-R^{10}$, oxetanilo, azetidinilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, fenilo, furanilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo y pirimidinilo,

donde el ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, oxetanilo, azetidinilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, fenilo, furanilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo y pirimidinilo, por su parte, pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo flúor, cloro, ciano, difluorometilo, trifluorometilo, metilo, etilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, hidroxi, oxo, difluorometoxi, trifluorometoxi, metoxi y etoxi,

donde el oxetanilo, azetidinilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, fenilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo y pirimidinilo pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo flúor, difluorometilo, trifluorometilo, metilo, etilo, ciclopropilo, ciclobutilo,

ciclopentilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, oxo, $-(C=O)_p-OR^9$ y $-(C=O)_p-NR^9R^{10}$,

donde

p significa el número 0 o 1,

R^9 y R^{10} representan cada uno, independientemente uno de otro, hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,1,2,2,2-pentafluoroetilo, ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo,

o

R^9 y R^{10} forman, junto con el átomo o átomos respectivos a los que están unidos, un anillo azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo o morfolinilo,

donde el anillo azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo y morfolinilo, por su parte, puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo flúor, trifluorometilo, metilo, etilo, hidroxi, oxo, metoxi, etoxi, amino, metilamino, etilamino, dimetilamino y dietilamino,

o

R^5 y R^6 forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo azetidinilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, piperidinilo, dihidropiperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, pirazolilo, imidazolilo o triazolilo,

donde el anillo azetidinilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, piperidinilo, dihidropiperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, pirazolilo, imidazolilo y triazolilo puede estar sustituido con 1 o

2 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo flúor, ciano, difluorometilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,1,2,2,2-pentafluoroetilo, metilo, etilo, 1-hidroxietilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, hidroxi, oxo, metoxi, etoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, oxetanilo, azetidinilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, piperazinilo y morfolinilo,

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

en el que el fenilo está sustituido con 1 a 3 sustituyentes flúor,

y

en el que el ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo y piridazinilo pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes flúor,

y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

También se prefieren compuestos de la presente invención de acuerdo con la fórmula (I) en la que

L representa un grupo $\#^1\text{-}CR^{7A}R^{7B}\text{-}(CR^{8A}R^{8B})_m\text{-}\#^2$,

en el que

$\#^1$ representa el punto de unión al grupo carbonilo,

$\#^2$ representa el punto de unión al anillo pirimidina,

m representa un número 0,

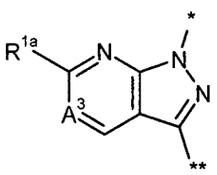
R^{7A} representa hidrógeno, flúor, metilo o hidroxi,

R^{7B} representa hidrógeno, flúor, trifluorometilo, metilo o 2,2,2-trifluoroetilo,

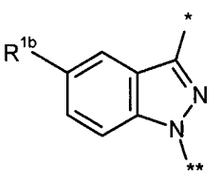
o

R^{7A} y R^{7B} junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo tetrahidrofuranilo,

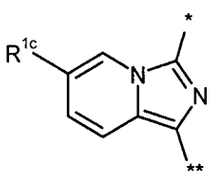
el anillo Q representa un grupo de fórmula



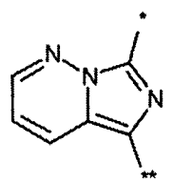
(a-1)



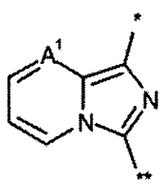
(b-1)



(c-1a)

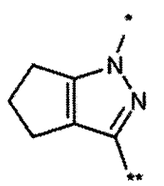


(c-1a)



(d-1)

o



(l-1)

en la que

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

** representa el punto de unión a la pirimidina,

R^{1a} representa hidrógeno o metilo,

R^{1b} representa hidrógeno o flúor,

R^{1c} representa hidrógeno o cloro,

A^1 representa N o CH,

A^3 representa N, CH o C-F,

R^3 representa $-NR^5R^6$,

en el que

R^5 representa hidrógeno,

R^6 representa alquilo (C_1-C_6),

donde el alquilo (C_1-C_6) está sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo flúor, difluorometilo, trifluorometilo o $-(C=O)_p-OR^9$,

donde

p representa el número 0,

R^9 representa hidrógeno,

R^2 representa 2-fluorofenilo, 2,3-difluorofenilo o 3-fluoropirid-2-ilo,

y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

También se prefieren compuestos de la presente invención de acuerdo con la fórmula (I) en la que

L representa un grupo $\#^1$-$CR^{7A}R^{7B}$-$(CR^{8A}R^{8B})_m$-$\#^2$,

en el que

$\#^1$ representa el punto de unión al grupo carbonilo,

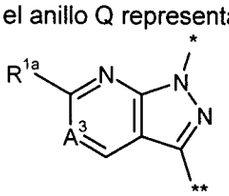
$\#^2$ representa el punto de unión al anillo pirimidina,

m representa un número 0,

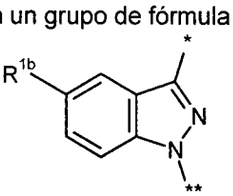
R^{7A} representa metilo,

R^{7B} representa metilo,

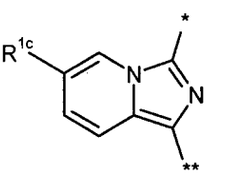
el anillo Q representa un grupo de fórmula



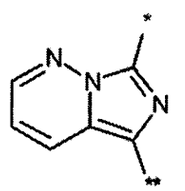
(a-1)



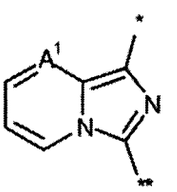
(b-1)



(c-1a)

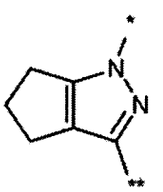


(c-1a)



(d-1)

o



(l-1)

en la que

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

** representa el punto de unión a la pirimidina,

R^{1a} representa hidrógeno o metilo,

R^{1b} representa hidrógeno o flúor,

R^{1c} representa hidrógeno o cloro,

A^1 representa N o CH,

A^3 representa N, CH o C-F,

R^3 representa $-NR^5R^6$,

en el que

R^5 representa hidrógeno, metilo o etilo,

R^6 representa alquilo (C_1-C_6), oxetanilo, azetidinilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, fenilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo o pirimidinilo,

donde el alquilo (C_1-C_6) está sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo flúor, difluorometilo, trifluorometilo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, trifluorometoxi, $-(C=O)_p-OR^9$, $-(C=O)_p-NR^9R^{10}$, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, fenilo, furanilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo y piridilo,

donde

p significa el número 0 o 1,

R^9 y R^{10} representan cada uno, independientemente uno de otro, hidrógeno, metilo, etilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,1,2,2,2-pentafluoroetilo, ciclopropilo o ciclobutilo,

y

donde el tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, fenilo, furanilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo y piridilo, por su parte, pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo flúor, cloro, ciano, difluorometilo, trifluorometilo, metilo, etilo y oxo,

donde el oxetanilo, azetidinilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, fenilo,

pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo y pirimidinilo pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo flúor, difluorometilo, trifluorometilo, metilo, etilo y oxo,

o

R^5 y R^6 forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo azetidinilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, piperidinilo, dihidropiperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, pirazolilo o imidazolilo,

donde el anillo azetidinilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, piperidinilo, dihidropiperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, pirazolilo e imidazolilo puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo flúor, ciano, difluorometilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,1,2,2,2-pentafluoroetilo, metilo, etilo, 1-hidroxietilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, hidroxi, oxo, metoxi, etoxi, difluorometoxi y trifluorometoxi,

R^2 representa 3,3,3-trifluoroet-1-ilo, 2,2,3,3,3-pentafluoroprop-1-ilo, fenilo o piridilo,

en el que el fenilo está sustituido con 1 a 3 sustituyentes flúor,

y

en el que el piridilo puede estar sustituido con 1 sustituyente flúor,

y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

También se prefieren compuestos de la presente invención de acuerdo con la fórmula (I) en la que

L representa un grupo $\#^1\text{-}CR^{7A}R^{7B}\text{-}(CR^{8A}R^{8B})_m\text{-}\#^2$,

en el que

$\#^1$ representa el punto de unión al grupo carbonilo,

$\#^2$ representa el punto de unión al anillo pirimidina,

m representa un número 0,

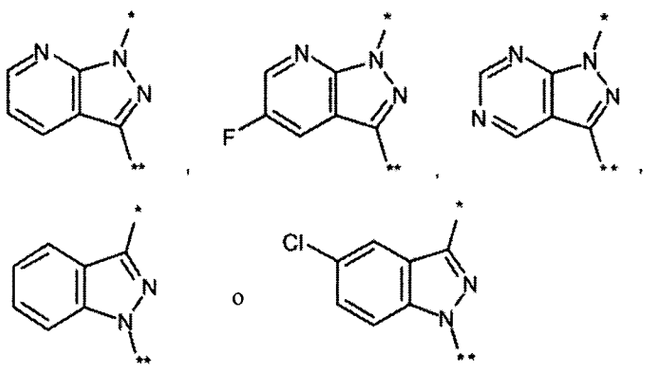
R^{7A} representa hidrógeno, flúor, metilo, hidroxi,

R^{7B} representa hidrógeno, flúor, metilo o trifluorometilo,

o

R^{7A} y R^{7B} junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo tetrahidrofuranilo,

el anillo Q representa un grupo de fórmula



en la que

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

** representa el punto de unión a la pirimidina,

R^3 representa $-OR^4$ o $-NR^5R^6$,

en el que

R^4 representa alquilo (C_1-C_6) o pirazolilo,

donde el alquilo (C_1-C_6) puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo flúor, trifluorometilo, $-(C=O)_p-OR^9$ y $-(C=O)_p-NR^9R^{10}$,

donde

p significa el número 0 o 1,

R^9 y R^{10} de forma independiente uno de otro representan hidrógeno o metilo,

y

donde el pirazolilo puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo flúor, difluorometilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,1,2,2,2-pentafluoroetilo, metilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo.

R^5 representa hidrógeno, metilo o etilo,

R^6 representa alquilo (C_1-C_6), oxetanilo, azetidinilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, fenilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo o pirimidinilo,

donde el alquilo (C_1-C_6) está sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo flúor, difluorometilo, trifluorometilo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, trifluorometoxi, $-(C=O)_p-OR^9$, $-(C=O)_p-NR^9R^{10}$, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, fenilo, furanilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo y piridilo,

donde

p significa el número 0 o 1,

R^9 y R^{10} representan cada uno, independientemente uno de otro, hidrógeno, metilo, etilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,1,2,2,2-pentafluoroetilo, ciclopropilo o ciclobutilo,

y

donde el ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, fenilo, furanilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo y piridilo, por su parte, pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo flúor, cloro, ciano, difluorometilo, trifluorometilo, metilo, etilo, oxo e hidroxi,

donde el oxetanilo, azetidinilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, fenilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo y pirimidinilo pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo flúor, difluorometilo, trifluorometilo, metilo, etilo, oxo, azetidinilo y pirrolidinilo,

o

R^5 y R^6 forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo azetidinilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, piperidinilo, dihidropiperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, pirazolilo o imidazolilo,

donde el anillo azetidinilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, piperidinilo, dihidropiperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, pirazolilo e imidazolilo puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo flúor, ciano, difluorometilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,1,2,2,2-pentafluoroetilo, metilo, etilo, 1-hidroxietilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, hidroxi, oxo, metoxi, etoxi, difluorometoxi y trifluorometoxi,

R^2 representa 2-fluorofenilo, 2,3-difluorofenilo o 3-fluoropirid-2-ilo,

y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

También se prefieren compuestos de la presente invención de acuerdo con la fórmula (I) en la que

L representa un grupo $\#^1\text{-}CR^{7A}R^{7B}\text{-}(CR^{8A}R^{8B})_m\text{-}\#^2$,

en el que

$\#^1$ representa el punto de unión al grupo carbonilo,

$\#^2$ representa el punto de unión al anillo pirimidina,

m representa un número 0,

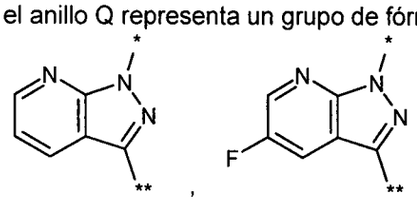
R^{7A} representa metilo,

R^{7B} representa metilo,

o

R^{7A} y R^{7B} junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo tetrahidrofuranilo,

el anillo Q representa un grupo de fórmula



en la que

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

** representa el punto de unión a la pirimidina,

R^3 representa $-OR^4$ o $-NR^5R^6$,

en el que

R^4 representa alquilo (C_1-C_6) o pirazolilo,

donde el alquilo (C_1-C_6) puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo flúor, trifluorometilo, $-(C=O)_p-OR^9$ y $-(C=O)_p-NR^9R^{10}$,

donde

p significa el número 0 o 1,

R^9 y R^{10} de forma independiente uno de otro representan hidrógeno o metilo,

y

donde el pirazolilo puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo flúor, difluorometilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,1,2,2,2-pentafluoroetilo, metilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo,

R^5 representa hidrógeno, metilo o etilo,

R^6 representa alquilo (C_1-C_6), oxetanilo, azetidinilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, fenilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo o pirimidinilo,

donde el alquilo (C_1-C_6) está sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo flúor, difluorometilo, trifluorometilo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, trifluorometoxi, $-(C=O)_p-OR^9$, $-(C=O)_p-NR^9R^{10}$, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, fenilo, furanilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo y piridilo,

donde

p significa el número 0 o 1,

R^9 y R^{10} representan cada uno, independientemente uno de otro, hidrógeno, metilo, etilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,1,2,2,2-pentafluoroetilo, ciclopropilo o ciclobutilo,

y

donde el ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, fenilo, furanilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo y piridilo, por su parte, pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo flúor, cloro, ciano, difluorometilo, trifluorometilo, metilo, etilo, oxo e hidroxi,

donde el oxetanilo, azetidinilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, fenilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo y pirimidinilo pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo flúor, difluorometilo, trifluorometilo, metilo, etilo, oxo, azetidinilo y

pirrolidinilo,

o

R^5 y R^6 forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo azetidinilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, piperidinilo, dihidropiperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, pirazolilo o imidazolilo,

donde el anillo azetidinilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, piperidinilo, dihidropiperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, pirazolilo e imidazolilo puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo flúor, ciano, difluorometilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,1,2,2,2-pentafluoroetilo, metilo, etilo, 1-hidroxietilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, hidroxi, oxo, metoxi, etoxi, difluorometoxi y trifluorometoxi,

R^2 representa 2-fluorofenilo, 2,3-difluorofenilo o 3-fluoropirid-2-ilo,

y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

También se prefieren compuestos de la presente invención de acuerdo con la fórmula (I) que presentan una acción sobre las líneas celulares informadoras de la guanilato ciclasa recombinante de acuerdo con el ensayo de B-2 como concentración eficaz mínima (MEC) de ≤ 3 µm y presentan inhibición de la fosfodiesterasa 5 humana (PDE5) de acuerdo con el ensayo de B-6 como CI50 < 100 nm,

y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Se prefieren de forma especial compuestos de la presente invención de acuerdo con la reivindicación 1 y los ejemplos 1-117 que presentan una acción sobre las líneas celulares informadoras de la guanilato ciclasa recombinante de acuerdo con el ensayo de B-2 como concentración eficaz mínima (MEC) de < 3 µm y presentan inhibición de la fosfodiesterasa 5 humana (PDE5) de acuerdo con el ensayo de B-

6 como IC50 < 100 nm,

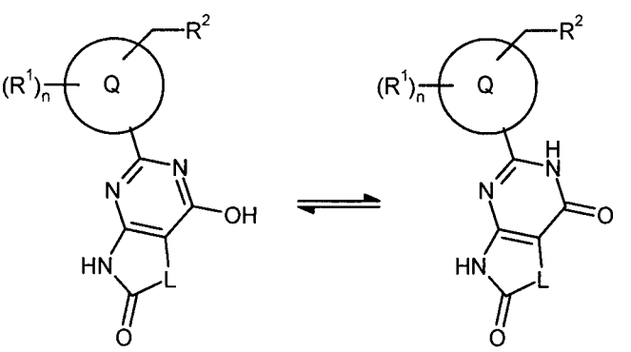
y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Las definiciones de restos dadas con detalle en las combinaciones respectivas o combinaciones preferentes de restos también son reemplazadas por cualquier definición de restos de otras combinaciones, independientemente de las combinaciones respectivas indicadas.

Se prefieren de forma especial combinaciones de dos o más de los intervalos preferentes antes citados.

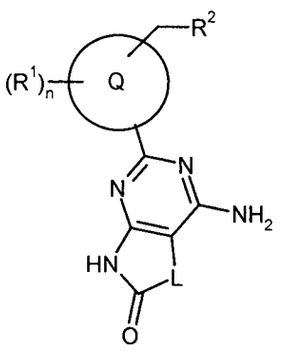
Los compuestos de acuerdo con la invención de fórmula (I), en la que R^3 representa hidroxilo (I-A), también pueden estar en la forma tautomérica ceto (I'-A) (véase el Esquema 7 siguiente); están cubiertas expresamente por la presente invención ambas formas tautoméricas.

Esquema 7



(I-A) (I'-A)

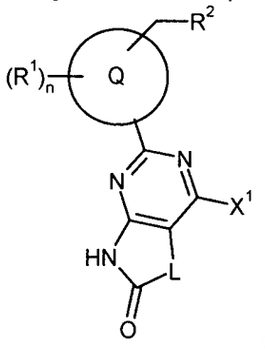
La invención también se refiere a un procedimiento de producción de los compuestos de acuerdo con la invención de fórmula (I), caracterizado porque un compuesto de fórmula (II)



(II),

en la que n, L, Q, R^1 y R^2 tienen los respectivos significados dados antes,

se convierte en un disolvente inerte con nitrito de isopentilo y un equivalente de halógeno en un compuesto de fórmula (III)



(III),

en la que n, L, Q, R^1 y R^2 tienen los respectivos significados dados antes y

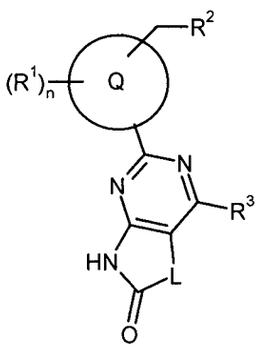
X^1 representa cloro, bromo o yodo

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

R^3—H (IV),

en la que R^3 tiene el significado dado antes,

en un compuesto de fórmula (I)



(I),

en la que n, L, Q, R^1, R^2 y R^3 tienen los respectivos significados dados antes,

y, opcionalmente, los compuestos resultantes de fórmula (I), opcionalmente con (i) los disolventes y/o (ii) ácidos correspondientes, se convierten en sus solvatos, sales y/o solvatos de las sales.

La etapa de proceso (II) → (III) tiene lugar con o sin disolvente. Todos los disolventes orgánicos que son inertes en las condiciones de reacción son adecuados como disolvente. El disolvente preferente es dimetoxietano.

La reacción (II) → (III) tiene lugar en general en un intervalo de temperatura de +20 °C a +100 °C, preferentemente en el intervalo de +50 °C a +100 °C, opcionalmente en microondas. La reacción se puede llevar a cabo a una presión normal, aumentada o reducida (por ejemplo, en el intervalo de 0,5 a 5 x 10^5 Pa). Por lo general, se lleva a cabo a presión normal.

Por ejemplo, como fuente de halógeno en la reacción (II) → (III) son adecuados diyodometano, una mezcla de yoduro de cesio y yoduro de cobre(I) o bromuro de cobre(I).

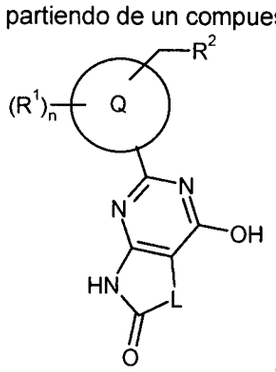
Disolventes inertes para la etapa de proceso (III) + (IV) → (I) son, por ejemplo, éteres tales como éter dietílico, dioxano, dimetoxietano, tetrahidrofurano, éter dimetílico de glicol o éter dimetílico de dietilenglicol, hidrocarburos como benceno, xileno, tolueno, hexano, ciclohexano o fracciones del petróleo, u otros disolventes tales como dimetilformamida (DMF), dimetil sulfóxido (DMSO), *N,N'*-dimetilpropileno urea (DMPU), *N*-metilpirrolidona (NMP), piridina, acetonitrilo o sulfolano. También es posible el uso de mezclas de los disolventes antes citados.

Se prefiere NMP.

En el caso en que R^3 = $-OR^4$, la reacción (III) + (IV) → (I) tiene lugar preferentemente sin disolvente.

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

De forma alternativa, en el caso en que R^3 = $-OR^4$, los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar también en condiciones de Mitsunobu [véase: a) Hughes, D. L. "The Mitsunobu reaction," *Organic Reactions;* John Wiley & Sons, Ltd, 1992, Vol. 42, pág. 335. b) Hughes, D. L. *Org. Prep. Proceed. Int.* 1996, *28*, 127.] partiendo de un compuesto de fórmula (I-A)



(I-A),

en la que n, L, Q, R^1 y R^2 tienen los respectivos significados dados antes.

La reacción de Mitsunobu tiene lugar en el presente proceso usando trifenil fosfina, o tri-n-butilfosfina, 1,2-bis(difenilfosfino)etano (DPPE), difenil(2-piridil)fosfina (Ph2P-Py), (p-dimetilaminofenil)difenilfosfina (DAP-DP), Tris(4-dimetilaminofenil)-fosfina (Tris-DAP) y un azodicarboxilato de dialquilo adecuado, por ejemplo, azodicarboxilato de dietilo (DEAD), azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD), azodicarboxilato de di-terc-butilo, azodicarboxamida de N,N,N',N'-tetrametilo (TMAD), 1,1'-(azodicarbonil)-dipiperidina (ADDP) o 4,7-dimetil-3,5,7-hexahidro-1,2,4,7-tetrazocin-3,8-diona (DHTD). Preferentemente, se usan trifenil

fosfina y azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD), o una azodicarbonamida adecuada, por ejemplo N,N,N',N'-tetrametildiazeno-1,2-dicarboxamida.

Disolventes inertes para la reacción de Mitsunobu (I-A) + (IV) → (I) son por ejemplo éteres tales como tetrahidrofurano, éter dietílico, hidrocarburos tales como benceno, tolueno, xileno, halohidrocarburos tales como diclorometano, dicloroetano u otros disolventes tales como acetonitrilo, DMF o NMP. Es posible el uso de mezclas de los disolventes antes citados. Se usa preferentemente THF.

La reacción de Mitsunobu (III) + (IV) → (I) tiene lugar en general en un intervalo de temperatura de -78 °C a +180 °C, preferentemente d 0 °C a +50 °C, opcionalmente en un microondas. Las reacciones se pueden llevar a cabo a presión normal, aumentada o reducida (por ejemplo, de 0,5 a 5 x 10^5 Pa).

De forma alternativa, en el caso en que R^3 = -OR^4, los compuestos de fórmula (I) también se pueden preparar en condiciones de alquilación partiendo de un compuesto de fórmula (I-A). Para esto, se hace reaccionar un haluro de alquilo, preferentemente yoduro de alquilo, con (I-A) con adición de una base en un disolvente inerte.

Bases adecuadas para la etapa de proceso (I-A) → (I) son las bases inorgánicas u orgánicas habituales. Estas incluyen, preferentemente, hidróxidos alcalinos, por ejemplo, hidróxido de litio, de sodio o de potasio, carbonatos alcalinotérreos, tales como carbonato de litio, de sodio, de potasio, de calcio o de cesio, alcoholatos alcalinos tales como metanolato de sodio o de potasio, etanolato de sodio o de potasio o terc-butilato de sodio o de potasio, hidruros alcalinos tales como hidruro de sodio o de potasio o amidas tales como amida de sodio, bis(trimetilsilil)amida de litio o de potasio o diisopropilamida de litio. Se prefiere usar carbonato de cesio.

Son disolventes inertes, por ejemplo, éteres tales como tetrahidrofurano, éter dietílico, hidrocarburos tales como benceno, tolueno, xileno, y otros disolventes tales como DMF o NMP. También es posible el uso de mezclas de los disolventes antes citados. Se usa preferentemente DMF.

La reacción de alquilación tiene lugar por lo general en un intervalo de temperatura

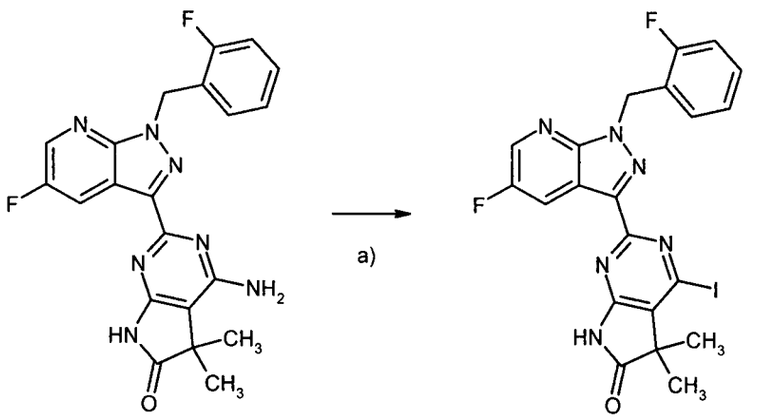
de -78 °C a +180 °C, preferentemente de 0 °C a +130 °C, opcionalmente en un microondas. Las reacciones se pueden llevar a cabo a una presión normal, aumentada o reducida (por ejemplo, en el intervalo de 0,5 a 5 x 10^5 Pa).

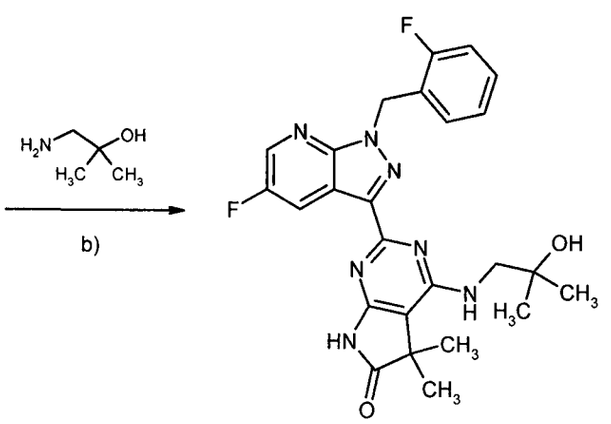
En el caso en que R^3 = -NR^5R^6, si R^5 y R^6, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, formen un heteroarilo de 5 o 6 miembros, que puede estar sustituido en sentido de los significados afirmados antes, la reacción (III) + (IV) → (I) tiene lugar en presencia de un catalizador de cobre adecuado, por ejemplo óxido de cobre (I), con adición de 2-hidroxibenzaldehído-oxima, y una base adecuada, por ejemplo carbonatos alcalinotérreos, tales como carbonato de litio, de sodio, de potasio, de calcio o de cesio, preferentemente carbonato de cesio.

La reacción (III) + (IV) → (I) se lleva a cabo en un intervalo de temperatura de +20 °C a +200 °C, preferentemente de +150 °C a +200 °C, preferentemente en un microondas. La reacción puede tener lugar a una presión normal, aumentada o reducida (por ejemplo, en el intervalo de 0,5 a 5 x 10^5 Pa).

El procedimiento de producción descrito se puede ilustrar por ejemplo, por el siguiente esquema de síntesis (Esquema 1):

Esquema 1

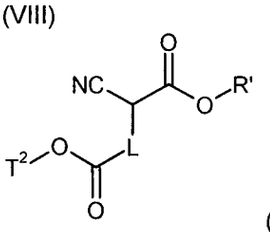




[a): diyodometano, nitrito de isopentilo; b): NMP, microondas, 150 °C].

Los compuestos de fórmula (I-A) se obtienen como subproductos en la producción de los compuestos de fórmula (III).

Los compuestos de fórmula (I-A) se pueden obtener también de forma alternativa partiendo de compuestos de fórmula (V) por reacción con compuestos de fórmula (VIII)



(VIII),

en la que L tiene el significado dado antes,

T^2 representa alquilo (C_1-C_4) y

R' representa alquilo (C_1-C_4),

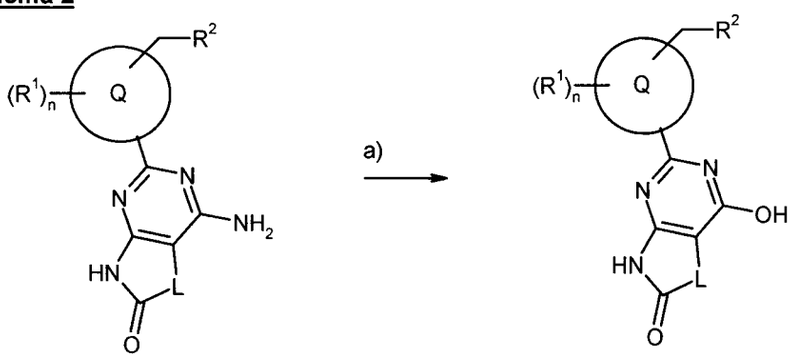
como se describe, por ejemplo, en Foeldi, et al., Chemische Berichte, 1942, vol. 75, pág. 760.

Los compuestos de fórmula (I-A) también se pueden preparar en otro procedimiento alternativo partiendo de compuestos de fórmula (II) por reacción con nitritos en ácidos, opcionalmente con adición de agua. Se prefiere nitrito de sodio en una mezcla de ácido trifluoroacético y agua.

La reacción (II)) → (I-A) se lleva a cabo por lo general en un intervalo de temperatura de -15 °C a +70 °C, preferentemente de 0 °C a +40 °C, con adición de nitrito en porciones. La reacción puede tener lugar a una presión normal, aumentada o reducida (por ejemplo, en el intervalo de 0,5 a 5 x 10^5 Pa).

El procedimiento de producción descrito antes se puede ilustrar, por ejemplo, por el siguiente esquema de síntesis (Esquema 2):

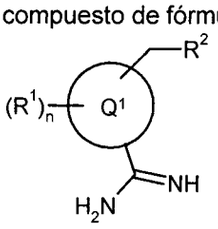
Esquema 2



[a): nitrito de sodio, ácido trifluoroacético, agua, 0 °C - TA].

Los compuestos de fórmula (II) son conocidos por la bibliografía (véase, por ejemplo, los documentos WO 2010/065275, WO 2011/115804 y WO 2011/149921) o se pueden producir de forma análoga a procedimientos conocidos por la bibliografía.

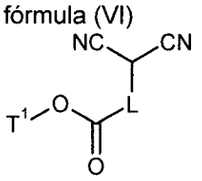
Los compuestos de fórmula (II) se pueden producir haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (V)



(V),

en la que n, Q^1, R^1 y R^2 tienen los respectivos significados dados antes,

en un disolvente inerte en presencia de una base adecuada con un compuesto de fórmula (VI)

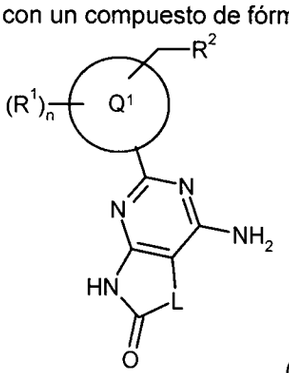


(VI),

en la que L tiene el significado dado antes y

T^1 representa alquilo (C_1-C_4),

con un compuesto de fórmula (II)



(II),

en la que n, L, Q^1, R^1 y R^2 tienen los respectivos significados dados antes.

Disolventes inertes para la etapa de proceso (V) + (VI) → (II) son, por ejemplo, alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol o terc-butanol, éteres tales como éter dietílico, dioxano, dimetoxietano, tetrahidrofurano, éter dimetílico de glicol o éter dimetílico de etilenglicol, hidrocarburos tales como benceno, xileno, tolueno, hexano, ciclohexano o fracciones del petróleo, u otros disolventes tales como dimetilformamida (DMF), dimetil sulfóxido (DMSO), *N,N'*-dimetilpropileno urea (DMPU), *N*-metilpirrolidona (NMP), piridina, acetonitrilo, sulfolano o también agua. También es posible usar mezclas de los disolventes antes citados. Se prefieren terc-butanol o metanol.

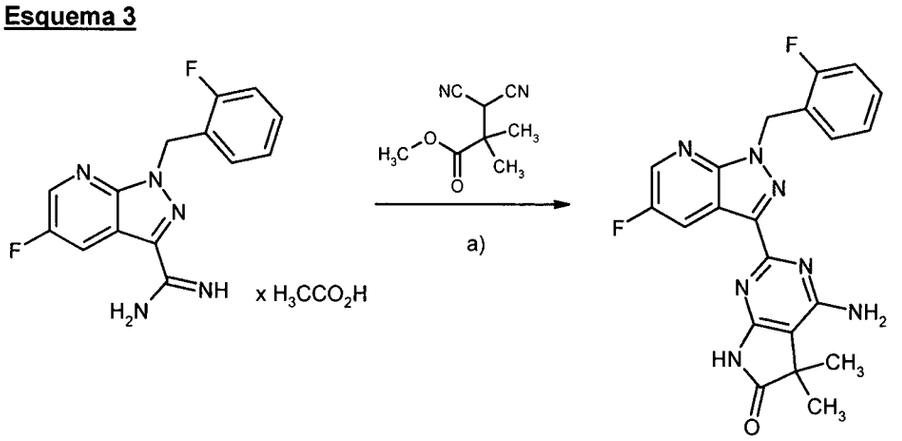
Bases adecuadas para la etapa de proceso (V) + (VI) → (II) son hidróxidos alcalinos, por ejemplo, hidróxido de litio, de sodio o de potasio, carbonatos alcalinos tales como carbonato de litio, de sodio, de potasio o de cesio, bicarbonatos alcalinos tales como bicarbonato de sodio o de potasio, alcoholatos alcalinos tales como metanolato de sodio o de potasio, etanolato de sodio o de potasio o terc-butilato de potasio, o aminas orgánicas, tales como trietilamina, diisopropilo etilamina, piridina, 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) o 1,5-diazabiciclo[4.3.0]non-5-eno (DBN). Se prefieren terc-butilato de potasio o metanolato de sodio.

La reacción (V) + (VI) → (II) se lleva a cabo por lo general en un intervalo de temperatura de +20 °C a +150 °C, preferentemente de +75 °C a +100 °C,

opcionalmente en un microondas. La reacción puede tener lugar a una presión normal, aumentada o reducida (por ejemplo, en el intervalo de 0,5 a 5 x 105 Pa). Por lo general, se lleva a cabo a presión normal.

El procedimiento de producción descrito antes se puede ilustrar, por ejemplo, por el siguiente esquema de síntesis (Esquema 3):

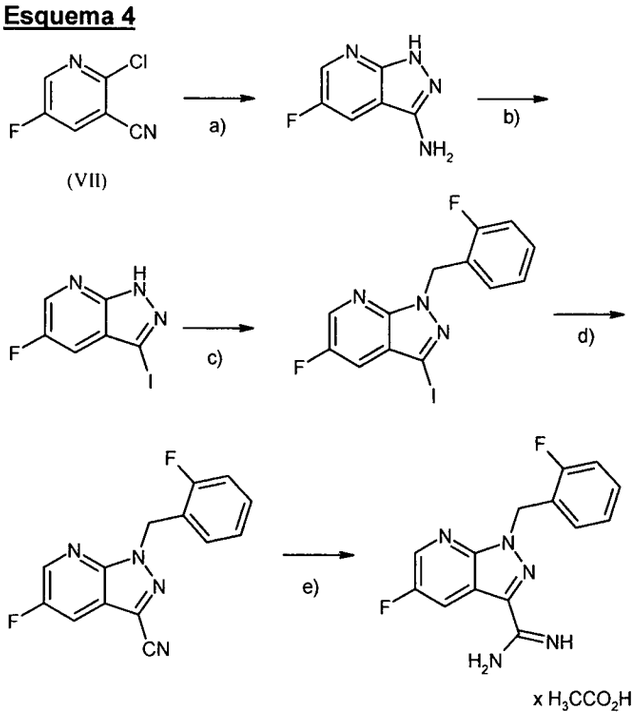
Esquema 3



[a): KOt-Bu, terc-butanol].

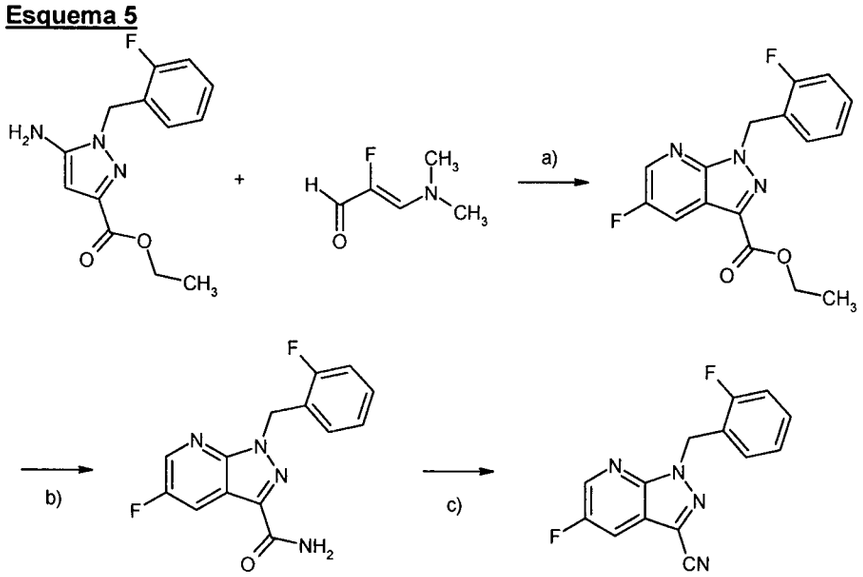
Los compuestos de fórmula (V) son conocidos por la bibliografía (véase, por ejemplo, el documento WO 03/095451, ejemplo 6A) o se pueden preparar en los siguientes esquemas de síntesis (Esquemas 4 a 6)

Esquema 4



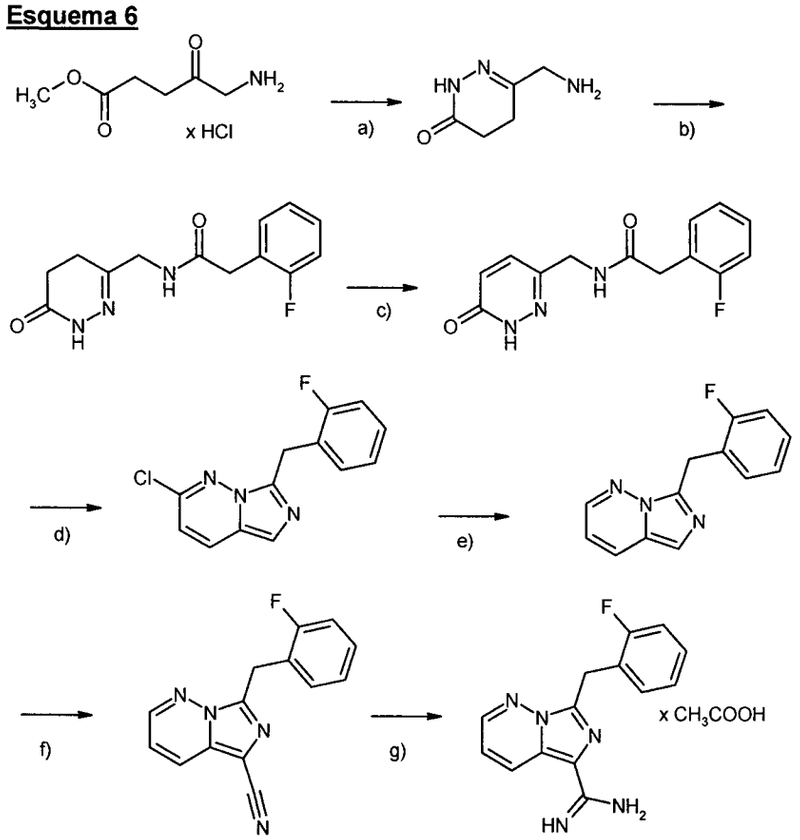
[a): hidrato de hidrazina, 1,2-etanodiol; b): nitrito de isopentilo, NaI, THF; b): bromuro de 2-fluorobencilo, Cs_2CO_3, DMF; d): CuCN, DMSO, e): 1. NaOMe, MeOH, 2. NH_4Cl, ácido acético].

Esquema 5



[a): TFA, dioxano; b) NH_3; c) anhírido del ácido trifluoroacético].

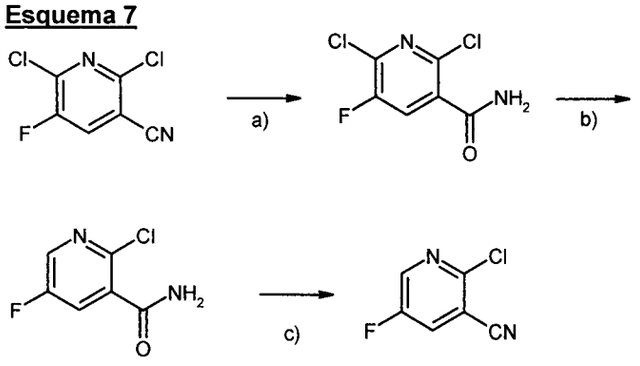
Esquema 6



[a): hidrato de hidrazina, trietilamina, etanol, reflujo; b): cloruro de (2-fluorofenil)acetilo, trietilamina, acetonitrilo; c): bromo, ácido acético, 50 °C; d): cloruro de fosforilo, sulfolano, 100 °C; e): paladio sobre carbón (5%), trietilamina, hidrógeno, acetato de etilo; f): 1. N-bromosuccinimida, diclorometano; 2. Cianuro de cobre(I), DMSO, 170 °C; g): 1. Metanolato de sodio, metanol, 2. NH_4Cl, ácido acético, reflujo].

El compuesto de la fórmula (VII) es conocido 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], puede prepararse de forma análoga a procedimientos conocidos por la literatura o tal como se muestra en el esquema de síntesis siguiente (Esquema 7):

Esquema 7



(VII)

[a): ácido sulfúrico; b): cinc, metanol, ácido acético glaciar; c): anhídrido trifluoroacético, diclorometano].

Los compuestos de las fórmulas (IV) y (VI) 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 de la guanilato ciclasa soluble e inhibidores de fosfodiesteresa-5 potentes, poseen propiedades farmacológicas valiosas y tienen un perfil terapéutico mejorado, por ejemplo con respecto a sus propiedades *in vivo* y/o su comportamiento farmacocinética y/o perfil metabólico. Por lo tanto, son adecuados para el tratamiento y/o 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/o la

prevención de enfermedades cardiovasculares, pulmonares, tromboembólicas y fibróticas.

Los compuestos según la invención, por lo tanto, pueden usarse en medicamentos para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades cardiovasculares, por ejemplo tensión arterial alta (hipertensión), hipertensión resistente, insuficiencia cardiaca aguda y crónica, enfermedad cardiaca coronaria, angina de pecho estable e inestable, enfermedades vasculares periféricas y cardiacas, arritmias, alteraciones del ritmo auricular y ventricular y alteraciones de conducción, por ejemplo bloqueos auricoloventriculares de grado I-III (AVB I-III), taquiarritmia supraventricular, fibrilación auricular, aleteo auricular, fibrilación ventricular, aleteo ventricular, taquiarritmia ventricular, taquicardia torsade-de-pointes, extrasístoles auriculares y ventriculares, extrasístoles de unión AV, síndrome del seno enfermo, síncopes, taquicardia de reentrada en nodo AV, síndrome de Wolff-Parkinson-White, síndrome coronario agudo (ACS), enfermedades cardiacas autoinmunitarias (pericarditis, endocarditis, valvulitis, aortitis, cardiomiopatías), choque como choque cardiogénico, choque séptico y choque anafilático, aneurismas, cardiomiopatía Boxer (contracción ventricular prematura (PVC)), para el tratamiento y/o 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 miocárdica, disfunción endotelial, para la prevención de reestonosis tales como terapias postrombolisis, 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/o la prevención de disfunciones eréctiles y disfución 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 cardiaco (miocarditis), miocarditis crónica, miocarditis aguda, miocarditis vírica, insuficiencia cardiaca diabética, cardiomiopatía alcohólica, cardiomiopatía de almacenamiento, insuficiencia cardiaca diastólica e insuficiencia cardiaca sistólica y fases agudas de exacerbación de insuficiencia cardiaca crónica existente (empeoramiento de insuficiencia cardiaca).

Además, los compuestos según la invención también pueden usarse para el tratamiento y/o la prevención de arteriosclerosis, alteraciones del metabolismo 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 y/o la prevención de fenómeno de Raynaud primario y secundario, alteraciones de microcirculación, claudicación, neuropatías periféricas y autonómas, microangiopatías diabéticas, retinopatía diabética, úlceras diabéticas en extremidades, gangrena, síndrome de CREST, trastornos eritematosos,

onicomicosis, enfermedades reumáticas y para promover la cicatrización.

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 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/o la prevención de enfermedades renales, en particular insuficiencia renal aguda y crónica e insuficiencia renal aguda y crónica. En el sentido de la presente 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 tubulointerticiales, enfermedades 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, nofroesclerosis, nefroesclerosis y síndrome nefrítico hipertensivo, 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 necesidad de diálisis. La presente invención también comprende el uso de los compuestos según la invención para el tratamiento y/o la prevención de secuelas de insuficiencia renal, por ejemplo, edema pulmonar, insuficiencia cardiaca, uremia, anemia, alteraciones de electolitos (por ejemplo, hipercalemia, hiponatremia) y alteraciones en huesos y del metabolismo de carbohidratos.

Además, los compuestos según la invención también son adecuados para el tratamiento y/o 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, 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 quística (CF).

Los compuestos descritos en la presente invención también son sustancias activas para combatir 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 del rendimiento de la memoria después de alteraciones congnitivas, tal como ocurre en particular en situaciones/enfermedades/síndromes tales como alteración cognitiva leve, 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, 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, desmielinación, esclerosis múltiple, degeneración talámica, demencia de Creutzfeldt-Jakob, demencia popr VIH, esquizofrenia con demencia o psicosis de Korsakoff. También son adecuados para el tratamiento y/o 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 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 prevenir y/o combatir las consecuencias de infartos cerebrales, (apoplejía cerebral) tales como apoplejía, isquemias cerebrales y lesión de cabeza. Los compuestos según la invención también pueden usarse para combatir estados de dolor y tinitus.

Además, los compuestos según la invención poseen acción antinflamatoria y por lo tanto, pueden usarse como agentes antinflamatorios para el tratamiento y/o la prevención de septicemia (SIRS), insufiencia multiorgánica (MODS, MOF), enfermedad inflamatoria del riñón, inflamaciones intestinales crónicas (IBD, enfermedad de Crohn, UC), pancreatitis, peritonitis, enfermedades 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/o la prevención de enfermedades autoinmunitarias.

Además, los compuestos según la invención son adecuados para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades fibróticas de los órganos internos, por ejemplo del pulmón, corazón, riñón, médula ósea y en partícular 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 pulmonar, fibrosis endomiocardiaca, neuropatía, glumerulonefritis, 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 combatir la cicatrización posoperatoria, 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/o la prevención de hepatitis, neoplasias, osteorporosis, 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 mencionadas anteriormente.

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

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

La presente invención también se refiere al uso de los compuestos según la invención para producir un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de

insuficiencia cardiaca, angina de pecho, hipertensión, hipertensión pulmonar, isquemias, enfermedades vasculares, insuficiencia renal, enfermedades tromboembólicas, enfermedades fibróticas y arteriosclerosis.

La presente invención también se refiere a un procedimiento de tratamiento y/o de prevención de enfermedades, en particular las enfermedades 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 de tratamiento y/o de prevención de insuficiencia cardiaca, angina de pecho, hipertensión, hipertensión pulmonar, isquemias, enfermedades vasculares, insuficiencia renal, enfermedades tromboembólicas, enfermedades fibróticas y arteriosclerosis, 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 medicamentos 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, nitroprusiato de sodio, nitroglicerina, mononitrato de isosorbide, dinitrato de isosorbide, molsidomine o SIN-1 y NO para inhalación;
- compuestos que inhiben la degradación de guanosina monofosfato cíclica (GMPc), por ejemplo inhibidores de fosfodiesterasa (PDE) 1, 2 y/o 5, en particular inhibidores de PDE-5 tales como sildenafilo, vardenafilo y tadalafilo;
- 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, por ejemplo y 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 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 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 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, preferentemente, los agentes que reducen la tensión arterial son compuestos 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.

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.

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, lisinoprilo, 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 eplerenona.

En una realización preferente de la invención, los compuestos segun 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 antagonistas de aldosterona, por ejemplo espironolactona, canrenoato de potasio y eplerenona y diuréticos de tiazida, por ejemplo hidroclorotiazida, clortalidona, xipamida e indapamida.

Por agentes que alteran el metabolismo de lípidos se entiende preferentemente compuestos del grupo de los inhibidores de CETP, agonistas de receptor de tiroides, inhibidores de síntesis de colesterol tal como inhibidores de HMG-CoA 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 lipoproteina (a).

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), 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 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 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 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.

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 pamaquesidae.

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

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 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 medicamentos 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 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 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 contienen los compuestos según la invención en forma cristalina y/o amorfizada 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/obleas que se disgregan rápidamente en la cavidad bucal, películas/liofilizados, cápsulas (por ejemplo cápsulas de gelatina

duras o blandas), píldoras recubiertas de azúcar, gránulos, aglomerados, 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, intracardíaca, 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/obleas 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 dodecilsulfato de sodio, 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 dosis es de aproximadamente 0,001 a 2 mg/kg, preferentemente de aproximadamente 0,001 a 1 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. 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

de teor.	del valor teórico (referido a rendimientos)
eq.	equivalente(s)
ESI	ionización por electropulverización (en EM)
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
ct	cuartete de tripletes (RMN)
TA	temperatura ambiente
T_r	tiempo de retención (en HPLC)
t-Bu:	terc-butilo
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
UV	espectrometría ultravioleta
v/v	relación volumen a volumen (de una solución)
XPHOS	diciclohexil-(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)-fosfina

Procedimientos de HPLC y CL/EM:

Procedimiento 1 (CL-EM):

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

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 × 4 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, eluyente B: 1 l acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; 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):

Instrumento: Sistema Waters ACQUITY SQD UPLC; columna: Waters ACQUITY UPLC HSS T3 1,8 µ 30 x 2 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,25 ml de ácido fórmico al 99 %, eluyente B: 1 l acetonitrilo + 0,25 ml de ácido fórmico al 99 %; 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.

Procedimiento 4 (CL-EM):

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

Procedimiento 5 (CL-EM):

Instrumento de EM: Waters SQD; instrumento de HPLC: Waters UPLC; columna: Zorbax SB-Aq (Agilent), 50 mm x 2,1 mm, 1,8 µm; eluyente A: agua + ácido fórmico al 0,025 %, eluyente B: Acetonitrilo (ULC) + ácido fórmico al 0,025 %; gradiente: 0,0 min 98 % de A-0,9 min 25 % de A – 1,0 min 5 % de A-1,4 min 5 % de A – 1,41 min 98 % de A – 1,5 min 98 % de A; horno: 40 °C; caudal: 0,600

ml/min; detección UV: DAD; 210 nm

Procedimiento 6 (HPLC preparativa):

Instrumento EM: Waters; instrumento de HPLC: Waters (columna Phenomenex Luna 5µ C18(2) 100A, AXIA Tech. 50 x 21,2 mm, eluyente A: agua + ácido fórmico al 0,05 %, eluyente B: metanol (ULC) + ácido fórmico al 0,05 %; con gradiente, flujo: 40 ml/min; detección UV: DAD; 210 – 400 nm).

Procedimiento 7 (CL-EM):

Instrumento EM: Waters (Micromass) Quattro Micro; instrumento de HPLC: Agilent 1100 Serie; columna: YMC-Triart C18 3 µ 50 x 3 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,01 mol de carbonato de amonio, eluyente B: 1 l de acetonitrilo; gradiente: 0,0 min 100 % de A → 2,75 min 5 % de A → 4,5 min 5 % de A; horno: 40 °C; caudal: 1,25 ml/min; detección UV: 210 nm.

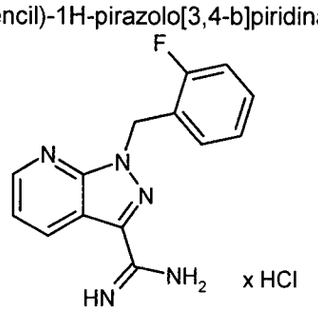
Procedimiento 8 (CL-EM): Procedimiento: MCW_SQ-HSST3_long

Instrumento: Sistema Waters ACQUITY SQD UPLC; columna: Waters ACQUITY UPLC HSS T3 1,8 µ 50 x 1 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,25 ml de ácido fórmico al 99 %, eluyente B: 1 l acetonitrilo + 0,25 ml de ácido fórmico al 99 %; gradiente: 0,0 min 95 % de A → 6,0 min 5 % de A → 7,5 min 5 % de A; horno: 50 °C; caudal: 0,35 ml/min; detección UV: 210 – 400 nm.

Compuestos de partida e intermedios:

Ejemplo 1A

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

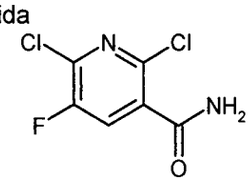


La síntesis de este compuesto se describe en el documento WO 03/095451,

Ejemplo 6A.

Ejemplo 2A

2,6-Dicloro-5-fluoronicotinamida



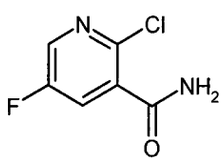
Una suspensión de 25 g (130,90 mmol) de 2,6-dicloro-5-fluoro-3-cianopiridina en ácido sulfúrico conc. (125 ml) se agitó durante 1 h a 60-65 °C. Después de enfriar a TA, el contenido del matraz se vertió en agua helada y se extrajó con acetato de etilo tres veces (100 ml cada vez). Las fases orgánicas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

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

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 se añadió ácido acético (18,5 ml) y se calentó a reflujo durante 24 h, con agitación. 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 se filtró con succión en tierra de diatomeas y se lavó de nuevo tres veces con 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

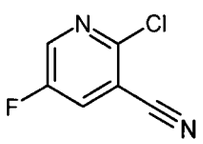
de bicarbonato de sodio (414 ml), se secaron y se concentraron mediante evaporación al vacío. Se añadió diclorometano (388 ml) a los cristales obtenidos de este modo y se dejó que precipitaran durante 20 min. Se filtró de nuevo con succión y se lavó con dietiléter y se secó con succión.

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

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

Ejemplo 4A

2-Cloro-5-fluoronicotinonitrilo



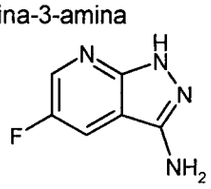
Se añadieron 81,2 ml (582,25 mmol) de trietilamina a una suspensión de 46,2 g (264,66 mmol) de 2-cloro-5-fluoronicotinamida en diclorometano (783 ml) y se enfrió a 0 °C. Con agitación, se añadieron 41,12 ml (291,13 mmol) de anhídrido trifluoroacético lentamente gota a gota y se agitó a 0 °C durante 1,5 h adicionales. 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 mediante evaporación al vacío.

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

RMN de ^{1}H (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



Se preparó una suspensión de 38,5 g (245,93 mmol) de 2-cloro-5-fluoronicotinonitrilo en 1,2-etanodiol (380 ml) y después se añadió hidrato de hidrazina (119,6 ml). Se calentó a reflujo durante 4 h, con agitación. Al enfriar, el

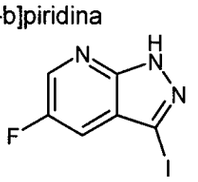
producto precipitó. Se añadió agua (380 ml) a los cristales y se dejó precipitar durante 10 min a TA. Después la suspensión se filtró con succión en una frita y se lavó de nuevo con agua (200 ml) y THF frío (200 ml) (-10 °C). El secado se realizó a alto vacío sobre pentóxido de fósforo.

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

RMN de ^{1}H (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



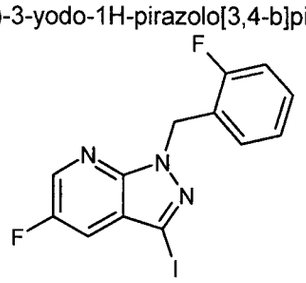
Se dispusieron 10 g (65,75 mmol) de 5-fluoro-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-amina en THF (329 ml) y se enfrió a 0 °C. Después se añadieron lentamente 16,65 ml (131,46 mmol) de complejo de trifluoruro de boro/dietiléter. La mezcla de reacción se enfrió posteriormente a -10 °C. Después se añadió lentamente una solución de 10,01 g (85,45 mmol) de nitrito de isopentilo en THF (24,39 ml) y se agitó durante 30 min adicionales. La mezcla se diluyó con dietiléter frío (329 ml) y el sólido resultante se separó por filtración. La sal de diazonio resultante se añadió en porciones a una solución fría (0 °C) de 12,81 g (85,45 mmol) de yoduro de sodio en acetona (329 ml) y la mezcla se agitó durante otros 30 min a TA. Después, la mezcla de reacción se añadió a agua helada (1,8 l) y se extrajo dos veces con acetato de etilo (487 ml cada vez). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio (244 ml), se secaron, se filtraron y se concentraron por evaporación. Se obtuvieron 12,1 g (86 % de pureza, 60 % del valor teórico) del compuesto del título como un sólido. El producto bruto se hizo reaccionar sin purificación adicional.

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

EM (ESIpos): m/z = 264 $[M+H]^+$

Ejemplo 7A

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



Se dispusieron 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 añadió a agua (1,17 l) y se extrajo dos veces con acetato de etilo (502 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio (335 ml), se secaron, se filtraron y se concentraron por evaporación. El residuo se cromatografió en gel de sílice (disolvente: éter de petróleo/acetato de etilo 97:3) y las fracciones del producto se concentraron por evaporación. Se obtuvieron 9,0 g (61 % del valor teórico) del compuesto del título como un sólido. El sólido se recogió en acetato de etilo y se lavó con solución acuosa de tiosulfato de sodio al 10 % y después con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó y se concentró por evaporación.

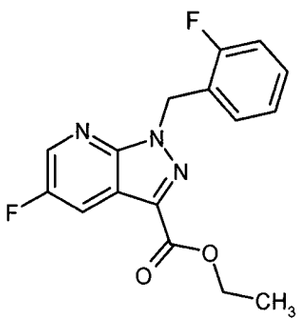
CL-EM (procedimiento 2): T_r = 2,57 min

EM (ESIpos): m/z = 372 $[M+H]^+$

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): 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-carboxilato de etilo



Se dispusieron 13,487 g (51,228 mmol) de 5-amino-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (preparación descrita por ejemplo en 20A en del documento WO 00/06569) en 300 ml de dioxano y se añadieron a TA 6 g (51,228 mmol) de 3-(dimetilamino)-2-fluoroacrilaldehído (preparación descrita en *Justus Liebigs Annalen der Chemie* **1970**; 99 - 107). Después, se añadieron 4,736 ml (61,473 mmol) de ácido trifluoroacético y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 días, con agitación. Después de enfriar, se concentró mediante evaporación al vacío y se añadió agua y acetato de etilo al residuo. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó dos veces con agua. Las fases acuosas combinadas se extrajeron después dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron mediante evaporación al vacío. El residuo (22 g) se purificó después mediante cromatografía en gel de sílice (disolvente: diclorometano). Se obtuvieron 5,67 g (35 % del valor teórico) del compuesto del título.

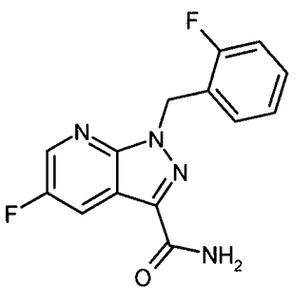
CL-EM (procedimiento 1): T_r = 1,17 min

EM (ESIpos): m/z = 318 $[M+H]^+$

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,37 (t, 3H), 4,40 (c, 2H), 5,86 (s, 2H), 7,15-7,27 (m, 3H), 7,36-7,41 (m, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,78 (s a, 1H).

Ejemplo 9A

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



Se agitó 1,00 g (3,152 mmol) del compuesto obtenido en el ejemplo 8A en 10 ml de una solución 7 N de amoniaco en metanol a TA durante tres días. Despues, se concentró mediante evaporación al vacío. Se obtuvieron 908 mg (99 % del valor teórico) del compuesto del título.

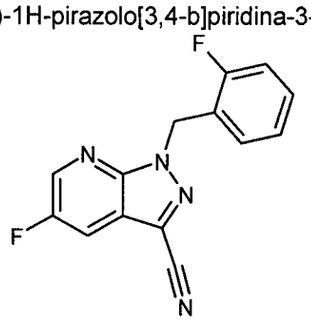
CL-EM (procedimiento 1): T_r = 0,85 min

EM (ESIpos): m/z = 289 $[M+H]^+$

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 5,87 (s, 2H), 7,12-7,26 (m, 3H), 7,34-7,40 (m, 1H), 7,60 (s a, 1H), 7,87 (s a, 1H), 8,28 (dd, 1H), 8,72 (dd, 1H).

Ejemplo 10A

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



Variante A:

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(I) se dispuso inicialmente en DMSO (120 ml) y se agitó a 150 °C durante 2 h. Después de enfriar, el contenido del matraz se enfrió a aproximadamente 40 °C, se vertió en una solución de agua de amoniaco conc. (90 ml) y agua (500 ml), se añadió acetato de etilo (200 ml) y se dejó precipitar durante un periodo de tiempo

corto. 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 dos veces con solución acuosa de cloruro de sodio al 10 % (100 ml cada vez), se secaron y se concentraron mediante evaporación al vacío. El producto bruto se hizo reaccionar sin purificación adicional.

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

Variante B:

Se disolvieron 900 mg (3,122 mmol) del compuesto obtenido en el ejemplo 9A en THF (14 ml) y se añadieron 0,646 ml (7,993 mmol) de piridina. Después, con agitación, se añadieron gota a gota lentamente 1,129 ml (7,993 mmol) de anhídrido trifluoroacético y después se agitó durante la noche a TA. Después, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se extrajeron con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y ácido clorhídrido 1 N y después se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró mediante evaporación. Se obtuvieron 850 mg (99 % del valor teórico) del compuesto del título.

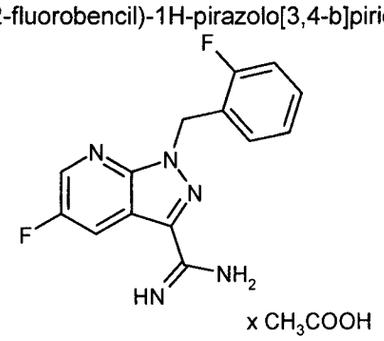
CL-EM (procedimiento 1): T_r = 1,06 min

EM (ESIpos): m/z = 271 $[M+H]^+$

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

Ejemplo 11A

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



x CH_3COOH

Se añadieron 11,1 g (41,07 mmol) de 5-fluoro-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-carbonitrilo (ejemplo 10A) a 2,22 g (41,07 mmol) de metanolato de sodio en metanol (270 ml) y se agitó durante 2 h a TA. Después, se añadieron 2,64 g (49,29 mmol) de cloruro de amonio y ácido acético (9,17 ml) y se calentó a reflujo durante la noche. Después, la mezcla de reacción se evaporó 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 de hidróxido de sodio 2 N. Se agitó vigorosamente durante aproximadamente 1 h a TA. La suspensión obtenida se filtro con succión y se lavó con acetato de etilo (100 ml), agua (100 ml) y de nuevo con acetato de etilo (100 ml). El residuo se secó sobre pentóxido de fósforo a alto vacío.

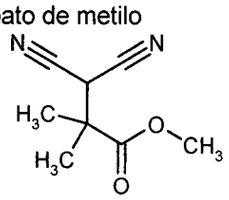
Rendimiento: 9,6 g (78 % del valor teórico)

EM (ESIpos): m/z = 288 $[M+H]^+$

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): 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 12A

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



En THF (91 ml), se añadieron lentamente 3 g (45,411 mmol) de dinitrilo de ácido malónico a 1,816 g (45,411 mmol) de hidruro de sodio (60 % en aceite mineral). Después, se añadieron 5,876 ml (45,411 mmol) de 2-bromo-2-metilpropanoato de metilo y se agitó durante la noche a TA. Después, se añadieron 5,876 ml (45,411 mmol) adicionales de 2-bromo-2-metilpropanoato de metilo y se calentó durante la noche a 50 °C. Después, de nuevo, se añadieron 1,762 ml (13,623 mmol) de 2-bromo-2-metilpropanoato de metilo y se calentó durante 4 h adicionales a 50 °C. Después se añadió solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio a la mezcla y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases

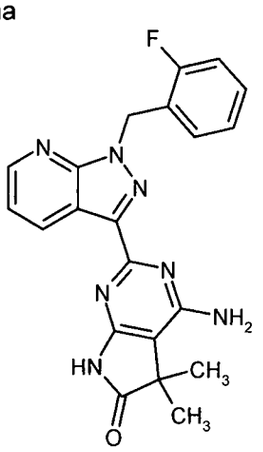
orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron a sequedad. Se obtuvieron 8,9 g de producto bruto y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (ciclohexano-acetato de etilo 4:1).

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

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

Ejemplo 13A

4-Amino-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



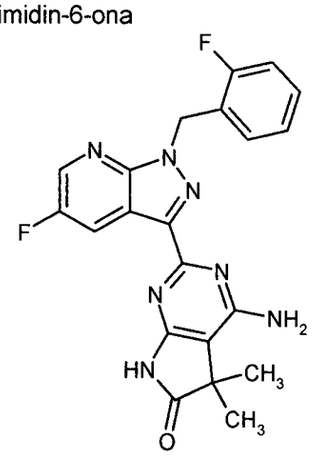
Se dispusieron inicialmente 5,887 g (19,256 mmol) del ejemplo 1A en terc-butanol (50 ml) y se añadieron 2,593 g (23,107 mmol) de terc-butilato de potasio. Después se añadieron gota a gota 3,2 g (19,256 mmol) del ejemplo 12A en terc-butanol (25 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante la noche. El día siguiente, se añadieron otros 0,64 g (3,851 mmol) del ejemplo 12A y se calentó a reflujo durante otro día. Después de enfriar, se separó por filtración un precipitado y se lavó con dietiléter. Después se convirtió en una suspension en agua y se separó por filtración de nuevo y se lavó con dietiléter. Después de secar a alto vacío, se obtuvieron 6,65 g del compuesto del título (85 % del valor teórico).

CL-EM (procedimiento 1): T_r = 0,90 min; EM (ESIpos): m/z = 404 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (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).

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 13A, se hicieron reaccionar 4,18 g (12,035 mmol) del ejemplo 11A con 2,20 g (13,239 mmol) del ejemplo 12A. Se obtuvieron 3,72 g (73 % del valor teórico) del compuesto del título.

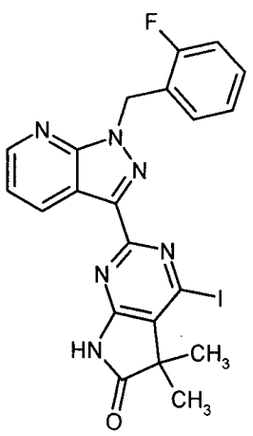
CL-EM (procedimiento 1): T_r = 0,98 min; EM (ESIpos): m/z = 422 $[M+H]^+$

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

Alternativamente, para la producción, también puede usarse el ejemplo 73A en vez del ejemplo 11A.

Ejemplo 15A

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



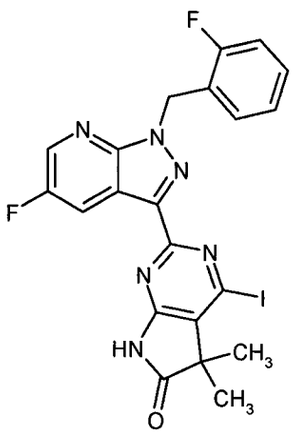
Se dispusieron 5,00 g (12,394 mmol) del ejemplo 13A en nitrito de isopentilo (35,87 ml) y diyodometano (1,16 mol, 93,71 ml) y se calentó durante 12 h a 85 °C. Después de enfriar, los sólidos se retiraron por filtración, el filtrado se concentró por evaporación y el residuo se purificó después mediante cromatografía en gel de sílice (disolvente: en primer lugar gradiente ciclohexano/diclorometano, después gradiente diclorometano/metanol). Se obtuvieron 5,50 g (67 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): T_r = 1,19 min; EM (ESIpos): m/z = 515 $[M+H]^+$

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,42 (s, 6H), 5,88 (s, 2H), 7,13-7,26 (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 16A

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



Se hicieron reaccionar 3,325 g (7,890 mmol) del ejemplo 14A de forma análoga al ejemplo 15A. Se obtuvieron 3,65 g del compuesto del título (87 % del valor teórico, aproximadamente el 61 % de pureza según CL/EM).

CL-EM (procedimiento 1): T_r = 1,26 min; EM (ESIpos): m/z = 533 $[M+H]^+$

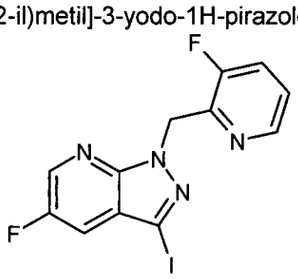
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,42 (s, 6H), 5,87 (s, 2H), 7,14-7,26 (m, 3H), 7,37 (m, 1H), 8,48 (dd, 1H), 8,77 (dd, 1H), 11,76 (s a, 1H).

Protocolo mejorado para lotes más grandes:

Se agitaron 52,6 g (113,585 mmol, 91 % de pureza) del ejemplo 14A en dioxano (239 ml) con 91,26 g (340,75 mmol) de diyodometano y 39,91 g (340,75 mmol) de nitrito de isopentilo durante 2 h a 85 °C. Después de la concentración por evaporación, el residuo se cromatografió en gel de sílice con diclorometano:acetona (95:5) como eluyente. Se obtuvieron 29,90 g (49 % del valor teórico) del compuesto del título.

Ejemplo 17A

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



Se dispusieron 6,291 g (23,921 mmol) de 5-fluoro-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-b]piridina y 8,573 g (26,313 mmol) de carbonato de cesio en DMF (10 ml) y después se añadieron gota a gota 5,00 g (26,313 mmol) de 2-(bromometil)-3-fluoropiridina disuelta en DMF (20 ml). La mezcla se agitó durante toda una noche a TA. Después se dejó enfriar y se vertió en 200 ml de agua. Se retiró por filtración con succión un precipitado, se lavó con agua y se secó durante la noche a alto vacío. Se obtuvieron 6,28 g (70 % del valor teórico) del compuesto del título.

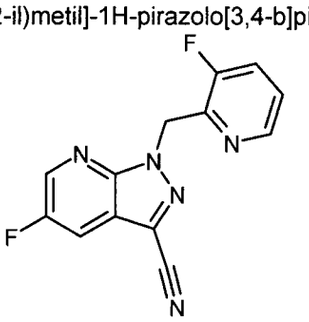
CL-EM (procedimiento 4): T_r = 2,17 min

EM (ESIpos): m/z = 373 $[M+H]^+$

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 5,88 (s, 2H), 7,42-7,46 (m, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,93 (dd, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,67 (t, 1H).

Ejemplo 18A

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



Se dispusieron 6,280 g (16,876 mmol) del ejemplo 17A y 1,663 g (18,564 mmol) de cianuro de cobre(I) en DMSO (100 ml) y se agitó durante 3 h a 150 °C. Después de enfriar, la mezcla de reacción se filtró sobre celite y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se extrajo cuatro veces con solución acuosa saturada de cloruro de amonio y agua de amoniaco conc. (3:1 v/v) y la fase orgánica se separó. Esta se lavó después con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró mediante evaporación al vacío. Se obtuvieron 3,97 g (86 % del valor teórico) del compuesto del título.

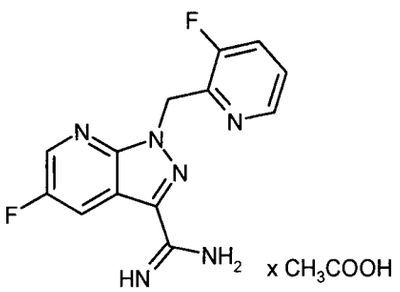
CL-EM (procedimiento 1): T_r = 0,92 min

EM (ESIpos): m/z = 272 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 6,04 (s, 2H), 7,44-7,48 (m, 1H), 7,61 (t, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,52 (dd, 1H), 8,83 (dd, 1H).

Ejemplo 19A

Acetato de 5-fluoro-1-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-carboxamidamida



x CH_3COOH

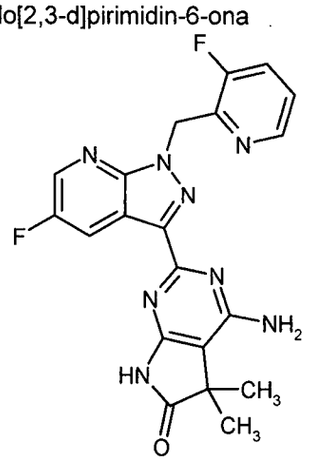
Se añadieron 3,900 g (14,379 mmol) del ejemplo 18A en metanol (40 ml) a 777 mg (14,379 mmol) de metanolato de sodio en metanol (20 ml) y se agitó durante 2 h a TA. Después, se añadieron 932 mg (17,255 mmol) de cloruro de amonio y ácido acético (3,210 ml) y se calentó a reflujo durante la noche. Después, la mezcla de reacción se evaporó a sequedad y se añadió acetato de etilo y solución de hidróxido de sodio 1 N al residuo y se agitó durante 2 h a TA. Después, se retiró por filtración un sólido, que se lavó con acetato de etilo y agua. El sólido se secó durante la noche a alto vacío. Se obtuvieron 0,56 g (11 % del valor teórico) del compuesto del título. Las fases del filtrado se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron por evaporación. Se obtuvieron otros 1,86 g (14 % del valor teórico, 39 % de pureza) del compuesto del título. La fase acuosa se concentró también por evaporación, se añadió DMF al residuo y se agitó durante 30 min a TA. Se retiró por filtración con succión un precipitado, se lavó con DMF, el filtrado se concentró por evaporación y se secó durante la noche a alto vacío. Se obtuvieron otros 1,77 g (35 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 4): T_r = 1,25 min

EM (ESIpos): m/z = 289 $[M+H]^+$

Ejemplo 20A

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



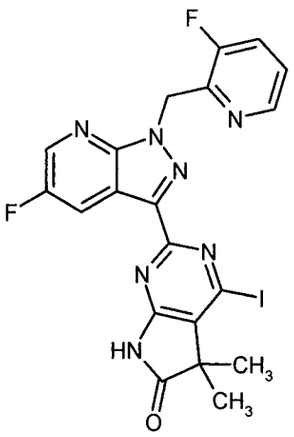
Se dispusieron inicialmente 567 mg (1,628 mmol) del ejemplo 19A en terc-butanol (10 ml) y se añadieron 274 mg (2,442 mmol) de terc-butilato de potasio. Después se añadieron 324 mg (1,953 mmol) del ejemplo 12A en terc-butanol (5 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante la noche. Después de enfriar, se añadieron a la mezcla de reacción agua y etanol y se agitó durante 1 h. El precipado resultante se retiró por filtración con succió y se lavó con un poco de etanol. El sólido se secó a alto vacío. Se obtuvieron 568 mg (80 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 3): T_r = 0,82 min; EM (ESIpos): m/z = 423 $[M+H]^+$

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,34 (s, 6H), 5,94 (s, 2H), 6,87 (s a, 2H), 7,42-7,46 (m, 1H), 7,75-7,80 (m, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,67 (dd, 1H), 8,83 (dd, 1H), 10,95 (s a, 1H).

Ejemplo 21A

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

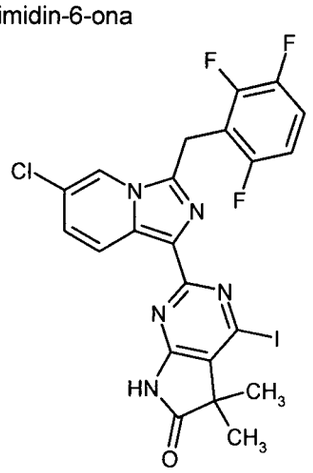


Se dispusieron 2,040 g (4,830 mmol) del ejemplo 20A en nitrito de isopentilo (14 ml) y diyodometano (37 ml) y se calentó durante 1 h a 85 °C. Después de enfriar, se retiró por filtración un sólido que se lavó con un poco de acetonitrilo. Después, el sólido se secó durante la noche a alto vacío. Se obtuvieron 1,83 g (39 % del valor teórico, 55 % de pureza) del compuesto del título. El compuesto bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

CL-EM (procedimiento 1): T_r = 1,12 min; EM (ESIpos): m/z = 534 $[M+H]^+$

Ejemplo 22A

2-[6-Cloro-3-(2,3,6-trifluorobencil)imidazo[1,5-a]piridin-1-il]-4-yodo-5,5-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona



Se dispusieron 556 mg (1,176 mmol) de 4-amino-2-[6-cloro-3-(2,3,6-

trifluorobencil)imidazo[1,5-a]piridin-1-il]-5,5-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona (descrita en el documento WO 2010/065275) en 1,2-dimetoxietano (14 ml) y se añadieron a temperatura ambiente 305 mg (1,176 mmol) de yoduro de cesio, 149 mg (0,588 mmol) de yodo y 67 mg (0,353 mmol) de yoduro de cobre(I). Después se añadió nitrito de isopentilo (0.933 ml) y se calentó durante la noche a 60 °C. El día siguiente, se añadieron de nuevo 305 mg (1,176 mmol) de yoduro de cesio, 149 mg (0,588 mmol) de yodo y 67 mg (0,353 mmol) de yoduro de cobre(I) y nitrito de isopentilo (0,933 ml) y se calentó durante 3 días a 60 °C. Después de enfriar, se combinó con un lote más pequeño (partiendo de 50 mg de 4-amino-2-[6-cloro-3-(2,3,6-trifluorobencil)imidazo[1,5-a]piridin-1-il]-5,5-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona). Se extrajo con acetato de etilo y tiosulfato de sodio acuoso saturado y las fases se separaron. La fase orgánica se extrajo dos veces con tiosulfato de sodio acuoso saturado. Después, la fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, se concentró por evaporación y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (gradiente de acetonitrilo:agua (+0,05 % de ácido fórmico)). Se obtuvieron 236 mg (31 % del valor teórico) del compuesto del título.

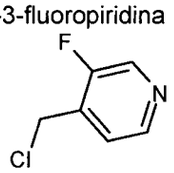
CL-EM (procedimiento 1): T_r = 1,28 min; EM (ESIpos): m/z = 584 $[M+H]^+$

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,37 (s, 6H), 4,57 (s, 2H), 7,19-7,25 (m, 1H), 7,30 (dd, 1H), 7,48-7,56 (m, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,87 (s, 1H), 11,58 (s, 1H).

Además del compuesto del título, se obtuvieron también 27 mg (5 % del valor teórico, 90 % de pureza) de 2-[6-cloro-3-(2,3,6-trifluorobencil)imidazo[1,5-a]piridin-1-il]-4-yodo-5,5-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona.

Ejemplo 23A

Clorhidrato de 4-(clorometil)-3-fluoropiridina

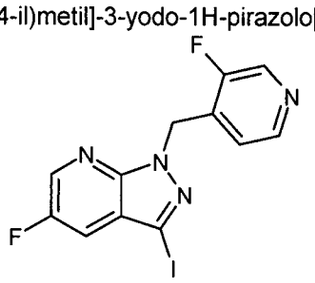


x HCl

Se dispusieron 6,710 g (52,785 mmol) de (3-fluoropiridin-4-il)metanol en 29 ml de acetonitrilo y se calentaron a 50 °C. Después se añadió gota a gota una solución de 7,701 ml de cloruro de tionilo en 14,5 ml de acetonitrilo y la mezcla de reacción se agitó durante 4 h a 50 °C. Después, la mezcla de reacción se concentró por evaporación y se codestiló tres veces con diclorometano. Después del secado a alto vacío, se obtuvieron 10,27 g del compuesto del título, que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

Ejemplo 24A

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



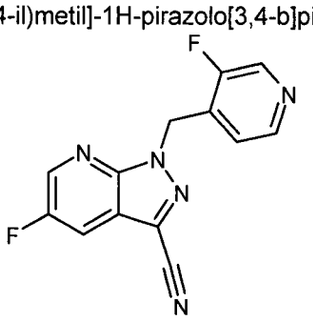
De forma análoga a la especificación del ejemplo 7A, se hicieron reaccionar 12,225 g (46,482 mmol) de 5-fluoro-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-b]piridina con el ejemplo 23A. Se obtuvieron 11,34 g (65 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 3): T_r = 1,01 min

EM (ESIpos): m/z = 373 $[M+H]^+$

Ejemplo 25A

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



De forma análoga a la especificación del ejemplo 10A, variante A, se hicieron

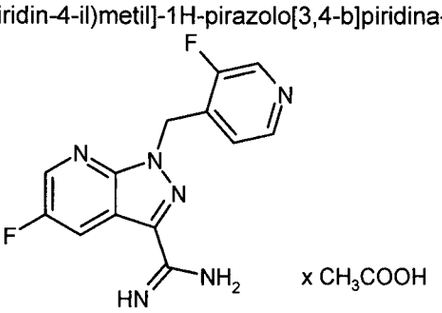
reaccionar 11,340 g (30,474 mmol) del ejemplo 24A. Se obtuvieron 6,31 g (76 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 3): T_r = 0,89 min

EM (ESIpos): m/z = 272 $[M+H]^+$

Ejemplo 26A

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



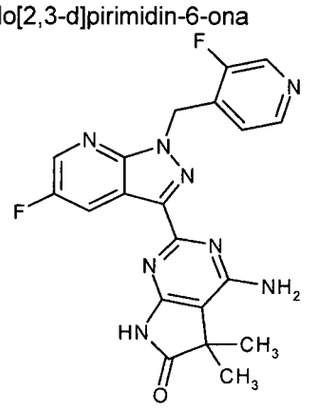
De forma análoga a la especificación del ejemplo 11A, se hicieron reaccionar 6,310 g (23,264 mmol) del ejemplo 25A. Se obtuvieron 6,12 g (75 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): T_r = 0,45 min

EM (ESIpos): m/z = 289 $[M+H]^+$

Ejemplo 27A

4-Amino-2-{5-fluoro-1-[(3-fluoropiridin-4-il)metil]-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 especificación del ejemplo 13A, se hicieron reaccionar

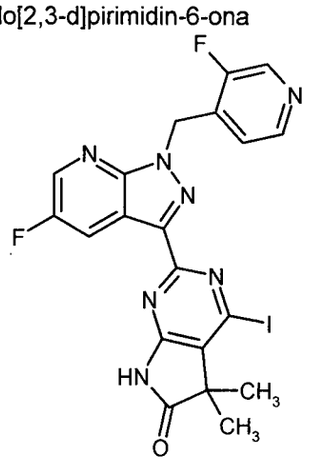
3,050 g (8,756 mmol) del ejemplo 26A. Purificación mediante cromatografía en gel de sílice preparativa (gradiente de diclorometano:metanol). Se obtuvieron 528 mg (14 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): T_r = 0,80 min; EM (ESIpos): m/z = 423 $[M+H]^+$

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,35 (s, 6H), 5,90 (s, 2H), 6,89 (s a, 2H), 7,11 (t, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,70 (dd, 1H), 8,87 (dd, 1H), 10,99 (s a, 1H).

Ejemplo 28A

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

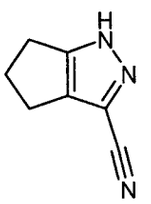


De forma análoga a la especificación del ejemplo 21A, se hicieron reaccionar 527 mg (1,248 mmol) del ejemplo 27A. Se obtuvieron 395 mg (39 % del valor teórico, 66 % de pureza) del compuesto del título. El compuesto bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

CL-EM (procedimiento 3): T_r = 1,09 min; EM (ESIpos): m/z = 534 $[M+H]^+$

Ejemplo 29A

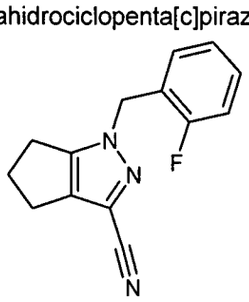
1,4,5,6-Tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-carbonitrilo



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

Ejemplo 30A

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

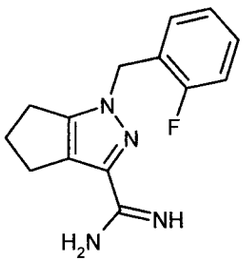


Se disolvieron 10,320 g (77,50 mmol) de 1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-carbonitrilo en 100 ml de DMF, se añadieron 30,304 g (93,01 mmol) de carbonato de cesio y 16,116 g (85,26 mmol) de bromuro de 2-fluorobencilo y se agitó a TA durante la noche. La mezcla de reacción se concentró por evaporación y se recogió en diclorometano y se añadió agua. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se filtraron en un filtro de silicona y se concentraron por evaporación. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo, graciente). Se obtuvieron 11,37 g (60 % del valor teórico) del compuesto objetivo.

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

Ejemplo 31A

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

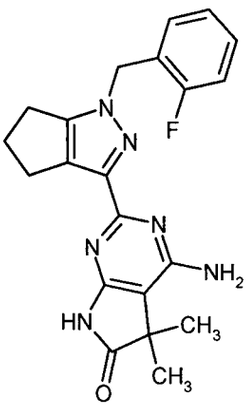


En atmósfera de nitrógeno, se disolvieron 3,600 g (14,92 mmol) de 1-(2-fluorobencil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-carbonitrilo en 37 ml de metanol absoluto. Se añadieron 1,306 g (24,17 mmol) de metilato de sodio y se agitó durante 4 h a TA. Se añadieron 1,452 g (24,17 mmol) de ácido acético y 1,197 g (22,38 mmol) de cloruro de amonio y la suspensión se agitó durante la noche a 50 °C. La mezcla de reacción se concentró por evaporación y el residuo se suspendió en 100 ml de agua y 25 ml de ácido clorhídrico 1 N. La mezcla se extrajo con diclorometano. La fase acuosa se basificó (pH = 12) con solución de hidróxido de sodio 2 N y se extrajo tres veces con una mezcla de diclorometano/metanol (v/v = 8:2). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron por evaporación, se añadió tolueno y se evaporó de nuevo a sequedad. Se obtuvieron 1,94 g (50 % del valor teórico) del compuesto objetivo.

CL-EM (procedimiento 7): T_r = 2,52 min; EM (ESIpos): m/z = 259 $[M+H]^+$

Ejemplo 32A

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

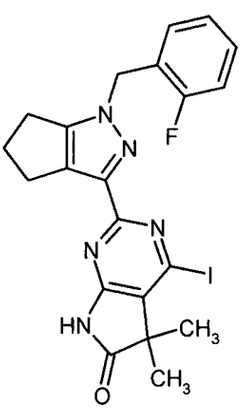


Se disolvieron 300 mg (1,15 mmol) de 1-(2-fluorobencil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-carboximidamida con 2 ml de terc-butanol, 287 mg (1,38 mmol) de 3,3-diciano-2,2-dimetilpropanoato de metilo en 2 ml de terc-butanol y se añadieron 181 mg (1,61 mmol) de terc-butilato de potasio y se calentó a reflujo durante 72 h. Se evaporó a sequedad y el residuo se mezcló con agua/isopropanol (v/v = 3:1). El sólido se retiró por filtración y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 385 mg (80 % del valor teórico) del compuesto objetivo.

CL-EM (procedimiento 1): T_r = 0,83 min; EM (ESIpos): m/z = 393 $[M+H]^+$

Ejemplo 33A

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



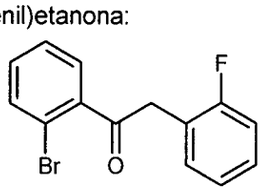
Se dispusieron 285 mg (0,68 mmol) de 4-amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1,4,5,6-

tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il]-5,5-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona en dimetoxietano absoluto y se añadieron 800 mg (6,83 mmol) de nitrito de isopentilo, 87 mg (0,34 mmol) de yodo, 39 mg (0,21 mmol) de yoduro de cobre (I) y 177 mg (0,68 mmol) de yoduro de cesio. La mezcla se agitó durante 40 min a 100 °C. La mezcla se concentró en un evaporador rotatorio, el residuo se recogió en diclorometano y se lavó con solución de acuosa de tiosulfato de sodio al 5 % y solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se concentró por evaporació y se purificó mediante HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo/agua con ácido fórmico al 0,1 %, gradiente 20:80 → 100:0). Se obtuvieron 148 mg (40 % del valor teórico) del compuesto objetivo.

CL-EM (procedimiento 1): T_r = 1,23 min; EM (ESIpos): m/z = 504 $[M+H]^+$

Ejemplo 34A

1-(2-Bromofenil)-2-(2-fluorofenil)etanona:



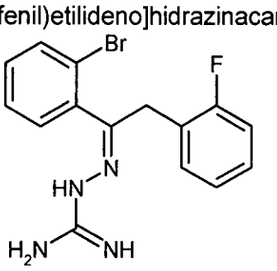
Se dispusieron 15,0 g (69,8 mmol) de bromobenzoato de 2-metilo y 11,8 g (76,7 mmol) de ácido 2-fluorofenilacético en THF (278 ml) en atmósfera de argón a -70 °C y se añadieron gota a gota 174 ml de una solución 1 M de hexametildisilazano de sodio en THF en un periodo de 20 min. La mezcla de reacción se calentó a 0 °C, se agitó durante 30 min a esta temperatura y se añadió ácido clorhídrico 1 N (278 ml). Después de 1 h de agitación vigorosa con evolución de gas (escisión de CO_2), la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (500 ml). La fase orgánica se lavó dos veces con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, una vez con agua y una vez con solución acuosa saturada de cloruro de sodio. Después de secar y eliminar el disolvente en el evaporador rotatorio, se obtuvieron 16,8 g de residuo (55 % de pureza). El residuo se disolvió en THF (140 ml), se añadió solución de hidróxido de sodio 1 N (70 ml) y se agitó

durante 4 h a TA, con el fin de saponificar el éster en exceso. El THF se eliminó en el evaporador rotatorio, la fase acuosa se extrajo con dietiléter y la fase orgáica se lavó con solución acuosa saturada de hidrógeno de sodio y solución acuosa saturada de cloruro de sodio. Después de secar y eliminar el disolvente, se obtuvieron 12,2 g de residuo (aproximadamente 80 % de pureza). El residuo se disolvió en THF (100 ml), se añadió solución de hidróxido de sodio 1 N (40 ml) y se agitó durante la noche a TA. El THF se eliminó en el evaporador rotatorio, la fase acuosa se extrajo con dietiléter y la fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de hidrógeno de sodio y solución acuosa saturada de cloruro de sodio. Después de secar y de eliminar el disolvente, se aislaron 7,90 g (37 % del valor teórico) del compuesto del título.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 4,35 (s, 2H), 7,14-7,22 (m, 2H), 7,30-7,39 (m, 2H), 7,41-7,47 (m, 1H), 7,49-7,55 (m, 1H), 7,70-7,78 (m, 2H).

Ejemplo 35A

2[1-(2-Bromofenil)-2-(2-fluorofenil)etilideno]hidrazinacarboximidamida



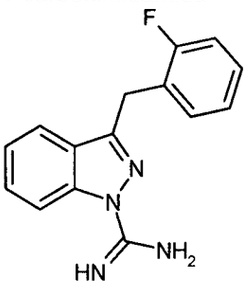
Se dispusieron 7,80 g (26,6 mmol) del ejemplo 34A y 5,88 g (53,2 mmol) de clorhidrato de aminoguanidina en etilenglicol (193 ml) y se añadieron 8,50 g (59,9 mmol) de complejo de trifluoruro de boro/dietiléter. La mezcla de reacción se calentó durante 2 h a 120 °C en un puente de destilación. Después de enfriar, se añadieron de nuevo 5,88 g (53,2 mmol) de clorhidrato de aminoguanidina y 8,50 g (59,9 mmol) de complejo de trifluoruro de boro/dietiléter y se agitó durante 3 h a 120 °C. Después de enfriar, se añadió agua (750 ml) y se ajustó a pH 11-12 con solución de hidróxido de sodio 1 N. Después de que iniciara la formacion de cristales, se añadieron 300 g de hielo y se agitó durante 5 min y el sólido se retiró

después por filtración. El residuo se lavó en primer lugar con agua, después con pentano, y se secó al vacío. Se obtuvieron 8,30 g (87 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): T_r = 0,78 min; EM (ESIpos): m/z (isótopo de Br 1 + 2) = 349 + 351 $[M+H]^+$

Ejemplo 36A

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

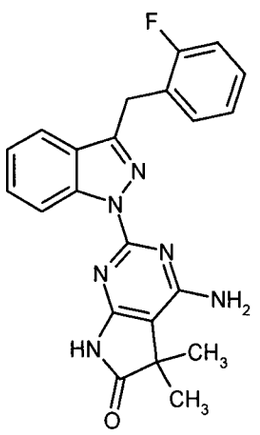


Se calentaron 320 ml de N-metilpirrolidona a 140 °C, se añadieron 8,20 g (23,5 mmol) del ejemplo 35A y 4,47 g (23,5 mmol) de yoduro de cobre(I) y se agitó durante 14 min a 170 °C de temperatura del baño. La mezcla de reacción se añadió después lentamente a 1 l de agua helada y se añadió solución acuosa concentrada de amoniaco (350 ml). Después de agitar durante 5 minutos, se añadió 1 l de acetato de etilo y la mezcla se agitó durante 10 min. La fase acuosa se extrajo una vez con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua tres veces. Después de secar y de eliminar el disolvente en el evaporador rotatorio, se obtuvieron 7,10 g (74 % del valor teórico, 66 % de pureza) del compuesto del título. El producto bruto se hizo reaccionar posteriormente sin purificación.

CL-EM (procedimiento 1): T_r = 0,68 min; EM (ESIpos): m/z = 269 $[M+H]^+$

Ejemplo 37A

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



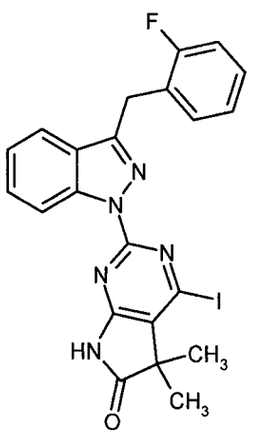
Se dispusieron 7,00 g (aproximadamente 17,2 mmol, 66 % de pureza) del producto bruto del ejemplo 36A y 5,72 g (34,4 mmol) del ejemplo 12A en terc-butanol (77,0 ml) y se añadieron 3,29 g (29,3 mmol) de terc-butilato de potasio. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 18 h. Después de enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución acuosa de cloruro de amonio a aproximadamente el 7 %. La fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó y el disolvente se eliminó en el evaporador rotatorio. El residuo se purificó cromotográficamente en 600 ml de gel de sílice con ciclohexano/acetato de etilo 2:3. Se obtuvieron 2,20 g (29 % del valor teórico) del compuesto del título como un sólido.

CL-EM (procedimiento 4): T_r = 2,19 min; EM (ESIpos): m/z = 403 $[M+H]^+$

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,35 (s, 6H), 4,39 (s, 2H), 6,97 (s a, 2H), 7,11-7,18 (m, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,24-7,33 (m, 2H), 7,36 (t, 1H), 7,50 (t, 1H), 7,70 (d, 1H), 8,82 (d, 1H), 11,10 (s, 1H).

Ejemplo 38A

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



Se dispusieron 500 mg (1,242 mmol) del ejemplo 37A en nitrito de isopentilo (3,552 ml) y diyodometano (9,430 ml) y se calentó durante la noche a 85 °C. Después de enfriar, la mezcla de reacción se filtró en gel de sílice (gradiente de diclorometano:metanol) y se concentró por evaporación. Se añadieron diclorometano y metano al residuo y se agitó durane 10 min a temperatura ambiente. El sólido que se formó se retiró por filtración y después se lavó con diclorometano y metanol. El filtrado se concentró por evaporación. Después se añadieron metanol y acetonitrilo a este residuo. Se formó de nuevo un precipitado, que se filtró con succión y se lavó de nuevo con acetonitrilo. Después de secar a alto vacío, se obtuvieron 127 mg del compuesto del título (18 % del valor teórico). El filtrado se concentró por evaporación, obteniendo de este modo otros 334 mg del compuesto del título con una pureza del 57 % (30 % del valor teórico).

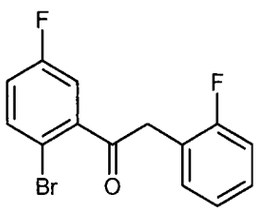
CL-EM (procedimiento 1): T_r = 1,31 min; EM (ESIpos): m/z = 514 $[M+H]^+$

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,42 (s, 6H), 4,43 (s, 2H), 7,13-7,23 (m, 2H), 7,29-7,41 (m, 3H), 7,62 (t, 1H), 7,74 (d, 1H), 8,58 (d, 1H), 11,89 (s, 1H).

Además del compuesto del título, se obtuvieron también 57 mg (9 % del valor teórico, 86 % de pureza) de 2-[3-(2-fluorobencil)-1H-indazol-1-il]-4-hidroxi-5,5-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona (ejemplo 22).

Ejemplo 39A

1-(2-Bromo-5-fluorofenil)-2-(2-fluorofenil)etanona:

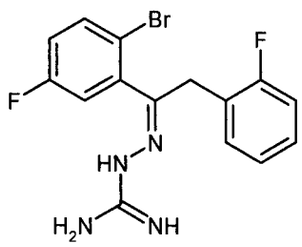


Se dispusieron 15,0 g (63,1 mmol) de bromobenzoato de 2-bromo-5-metilo y 11,7 g (75,7 mmol) de ácido 2-fluorofenilacético en THF (278 ml) en atmósfera de argón a -70 °C y se añadió gota a gota una solución 1 M de hexametildisilazano de sodio en THF en un periodo de 20 min. La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 30 min, se calentó a 0 °C, se agitó durante otros 30 min a 0 °C y después se añadió ácido clorhídrico 1 N (251 ml). Después de agitar vigorosamente durante 1 h con evolución de gas (escisión de CO_2), la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (700 ml). La fase orgánica se lavó dos veces con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, una vez con agua y una vez con solución acuosa saturada de cloruro de sodio. Después de secar y eliminar el disolvente en el evaporador rotatorio, se obtuvieron 16,9 g de residuo (50 % de pureza). El residuo se disolvió en THF (200 ml), se añadió solución de hidróxido de sodio 1 N (100 ml) y se agitó durante la noche a TA. El THF se eliminó en el evaporador rotatorio, la fase acuosa se extrajo con dietiléter y la fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de hidrógeno de sodio y solución acuosa saturada de cloruro de sodio. Después de secar y de eliminar el disolvente en el evaporador rotatorio, se aislaron 9,10 g (42 % del valor teórico) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 4,36 (s, 2H), 7,14-7,24 (m, 2H), 7,30-7,39 (m, 3H), 7,71-7,80 (m, 2H).

Ejemplo 40A

2[1-(2-Bromo-5-fenilfenil)-2-(2-fluorofenil)etilideno]hidrazinacarboximidamida

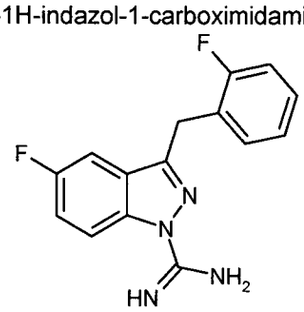


Se dispusieron 9,00 g (28,9 mmol) del ejemplo 39A y 6,40 g (58,9 mmol) de clorhidrato de aminoguanidina en etilenglicol (207 ml) y se añadieron 9,24 g (65,1 mmol) de complejo de trifluoruro de boro/dietiléter. La mezcla de reacción se calentó durante 2 h a 120 °C en un puente de destilación. Después de enfriar, se añadieron de nuevo 6,40 g (58,9 mmol) de clorhidrato de aminoguanidina y 9,24 g (65,1 mmol) de complejo de trifluoruro de boro/dietiléter y se agitó durante 3 h a 120 °C. Después de enfriar, la mezcla de reacción se añadió lentamente a agua (800 ml) y se ajustó a pH 11-12 con solución de hidróxido de sodio 1 N. Despues de que comenzara a formarse un precipitado, se añadieron 300 g de hielo y se agitó durante 15 min. Debido a la naturaleza pegajosa del precipitado, el agua se retiró por decantación y el residuo se precipitó dos veces más, con 200 ml de agua cada vez. El precipitado pegajoso se disolvió en dietiléter, se lavó con agua, la fase orgánica se secó, el disolvente se eliminó en el evaporador rotatorio y se aislaron 6.00 g (54 % del valor teórico) del compuesto del título como una espuma.

CL-EM (procedimiento 1): T_r = 0,80 min; EM (ESIpos): m/z = 367 + 369 $[M+H]^+$

Ejemplo 41A

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



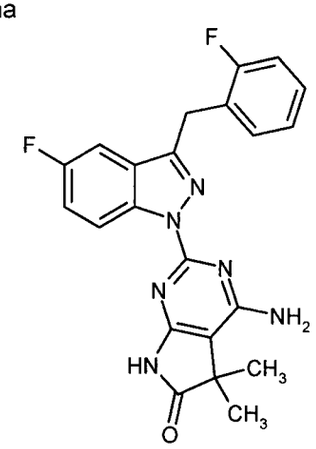
Se calentaron 222 ml de N-metilpirrolidona a 140 °C, se añadieron 6,00 g

(16,3 mmol) del ejemplo 40A y 3,11 g (16,3 mmol) de yoduro de cobre(I) y se agitó durante 14 min a 170 °C de temperatura del baño. La mezcla de reaction se añadió después lentamente a 700 ml de agua helada y se añadió solución acuosa concentrada de amoniaco (230 ml). Después de agitar durante 5 minutos, se añadieron 700 ml de acetato de etilo y la mezcla se agitó durante 10 min. La fase acuosa se extrajo una vez más con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua tres veces. Después de secar y de eliminar el disolvente en el evaporador rotatorio, se obtuvieron 6,00 g (64 % del valor teórico, 50 % de pureza) del producto. El producto bruto se hizo reaccionar posteriormente sin purificación.

CL-EM (procedimiento 3): T_r = 1,60 min; EM (ESIpos): m/z = 287 $[M+H]^+$

Ejemplo 42A

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



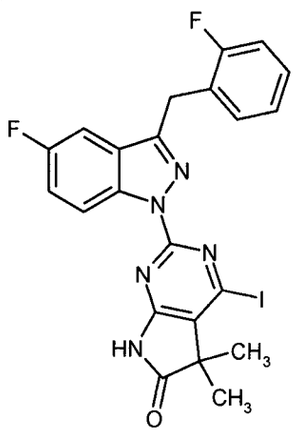
Se dispusieron 6,00 g (aproximadamente 10,5 mmol, 50 % de pureza) del producto bruto del ejemplo 41A y 5,22 g (31,4 mmol) del ejemplo 12A en terc-butanol (46,0 ml) y se añadieron 2,00 g (17,8 mmol) de terc-butilato de potasio. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 18 h. Después de enfriar, se diluyó con acetate de etilo y se extrajo con solución acuosa de cloruro de amonio a aproximadamente el 7 %. La fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada

de cloruro de sodio, se secó y el disolvente se eliminó en el evaporador rotatorio. El residuo se purificó mediante cromatografía en 600 ml de gel de sílice con ciclohexano/acetato de etilo 2:3. Las fracciones que contenían producto se concentraron por evaporación y se mezclaron con aproximadamente 20 ml de dietiléter, se filtraron con succión y se lavaron con dietiléter. Se obtuvieron 1,80 g (37 % del valor teórico) del compuesto del título como un sólido.

CL-EM (procedimiento 1): T_r = 1,00 min; EM (ESIpos): m/z = 421 $[M+H]^+$

Ejemplo 43A

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



Se dispusieron 500 mg (1,189 mmol) del ejemplo 42A en nitrito de isopentilo (3,40 ml) y diiodometano (9,027 ml) y se calentó durante la noche a 85 °C. Después de enfriar, se filtró en gel de sílice (gradiente de diclorometano:metanol) y se concentró por evaporación. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (gradiente: acetonitrilo/agua (+ el 0,05 % de ácido fórmico)). Se obtuvieron 274 mg (43 % del valor teórico) del compuesto del título.

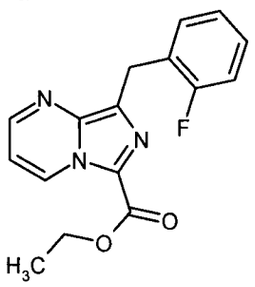
CL-EM (procedimiento 1): T_r = 1,33 min; EM (ESIpos): m/z = 532 $[M+H]^+$

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,41 (s, 6H), 4,41 (s, 2H), 7,14-7,23 (m, 2H), 7,29-7,35 (m, 1H), 7,39-7,43 (ddd, 1H), 7,52-7,61 (m, 2H), 8,58 (d, 1H), 11,91 (s, 1H).

Además del compuesto del título, se obtuvieron también 72 mg (14 % del valor teórico, 83 % de pureza) de 2-[5-fluoro-3-(2-fluorobencil)-1H-indazol-1-il]-4-hidroxi-5,5-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona (ejemplo 31).

Ejemplo 44A

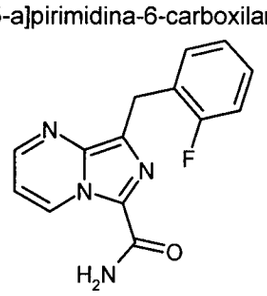
8-(2-Fluorobencil)imidazo[1,5-a]pirimidina-6-carboxilato de etilo



La preparación del compuesto se describe en el documento: US 2010/29653, página 19, ejemplo 10A.

Ejemplo 45A

8-(2-Fluorobencil)imidazo[1,5-a]pirimidina-6-carboxilamida

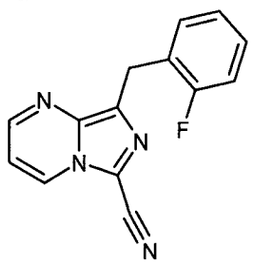


Se distribuyeron 8,200 g (27,40 mmol) de 8-(2-fluorobencil)imidazo[1,5-a]pirimidina-6-carboxilato de etilo en 8 recipientes de microondas. Cada recipiente se cargó con 10 ml de solución 7 N de amoniaco en metanol y se agitó durante 80 min a 150 °C en el microondas. Después de enfriar, el contenido de los recipientes se combinó, el precipitado resultantes de filtró con succión, se lavó con un poco de metanol y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 8,42 g (cuantitativos) del compuesto objetivo.

CL-EM (procedimiento 1): T_r = 0,76 min; EM (ESIpos): m/z = 271 $[M+H]^+$

Ejemplo 46A

8-(2-Fluorobencil)imidazo[1,5-a]pirimidina-6-carbonitrilo

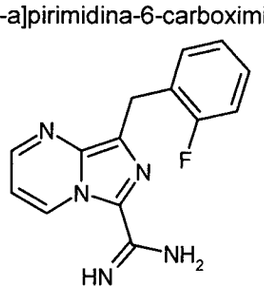


Se añadieron 150 ml de cloruro de fosforilo a 9,100 g (33,67 mmol) de 8-(2-fluorobencil)imidazo[1,5-a]pirimidina-6-carboxamida y se agitó durante 2 h a 120 °C. La mezcla de reacción se concentró en el evaporador rotatorio y el residuo se mezcló con agua. El sólido se retiró por filtración con succión, se lavó con un poco de agua y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 8,02 g (92 % del valor teórico) del compuesto objetivo.

CL-EM (procedimiento 1): T_r = 0,92 min; EM (ESIpos): m/z = 253 $[M+H]^+$

Ejemplo 47A

8-(2-Fluorobencil)imidazo[1,5-a]pirimidina-6-carboximidamida



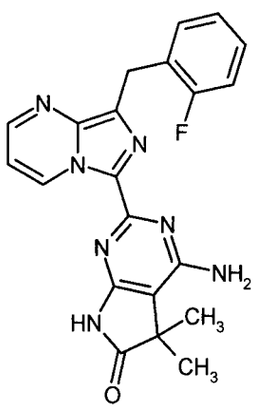
En atmósfera de argón, se dispusieron 6,98 g (32,30 mmol) de metilato de sodio (solución al 25 % en metanol) en 50 ml de metanol y se añadieron 8,000 g (30,76 mmol) de 8-(2-fluorobencil)imidazo[1,5-a]pirimidina-6-carbonitrilo disuelto en 40 ml de metanol absoluto. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a TA. Se añadieron 7,205 g (119,98 mmol) de ácido acético y 1,975 g (36,92 mmol) de cloruro de amonio y la mezcla se agitó durante 2 h a 50 °C. La mezcla de reacción se concentró por evaporación y el residuo se distribuyó entre 150 ml de agua y 100 ml de acetato de etilo. La fase acuosa se basificó (pH = 10) con

solución de hidróxido de sodio 2 N y las fases se agitaron durante 1 h a TA. Se añadió agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron por evaporación y el residuo se secó a alto vacío. Se obtuvieron 7,53 g (73 % de pureza, 66 % del valor teórico) del compuesto objetivo.

CL-EM (procedimiento 1): T_r = 0,56 min; EM (ESIpos): m/z = 270 $[M+H]^+$

Ejemplo 48A

4-Amino-2-[8-(2-fluorobencil)imidazo[1,5-a]pirimidin-6-il]-5,5-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona

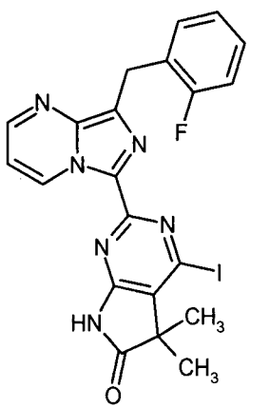


Se dispusieron 4,000 g (73 % de pureza, 10,84 mmol) de 8-(2-fluorobencil)imidazo[1,5-a]pirimidina-6-carboximidamida en 25 ml de terc-butanol, se añadieron 2,162 g (13,01 mmol) de 3,3-diciano-2,2-dimetilpropanoato de metilo disueltos en 25 ml de terc-butanol y 1,703 g (15,18 mmol) de terc-butilato de potasio y se calentó a reflujo durante 18 h. Se añadieron 1,802 g (10,84 mmol) de 3,3-diciano-2,2-dimetilpropanoato de metilo y se sometió a ebullición a reflujo durante 5 h. Se evaporó a sequedad y el residuo se mezcló con agua/isopropanol (v/v = 4:1). El sólido se retiró por filtración y se mezcló con metanol y dietiléter. Se filtró con succión y el residuo se secó a alto vacío. Se obtuvieron 1,90 g (90 % de pureza, 39 % del valor teórico) del compuesto objetivo.

CL-EM (procedimiento 1): T_r = 0,84 min; EM (ESIpos): m/z = 404 $[M+H]^+$

Ejemplo 49A

2-[8-(2-Fluorobencil)imidazo[1,5-a]pirimidin-6-il]-4-yodo-5,5-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona

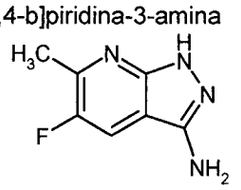


Se suspendieron 1,500 g (3,35 mmol) de 4-amino-2-[8-(2-fluorobencil)imidazo[1,5-a]pirimidin-6-il]-5,5-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona en 6,00 ml (44,56 mmol) de nitrito de isopentilo y 4,00 ml (49,66 mmol) de diyodometano y se agitó durante 2 d a 85 °C. Se añadieron 4,00 ml de nitrito de isopentilo y 5 ml de NMP y la solución se agitó durante 4 h a 85 °C. La mezcla se concentró por evaporación en el evaporador rotatorio, excepto la NMP; y se purificó mediante HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo/agua con ácido fórmico al 0,1 %, gradiente 20:80 → 100:0). Se obtuvieron 928 mg (69 % de pureza, 37 % del valor teórico) del compuesto objetivo.

CL-EM (procedimiento 1): T_r = 1,11 min; EM (ESIpos): m/z = 515 $[M+H]^+$

Ejemplo 50A

5-Fluoro-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-amina



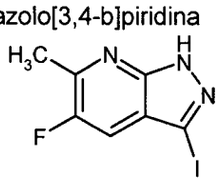
Se dispusieron 58 g (340,027 mmol) de 2-cloro-5-fluoro-6-metilnicotinonitrilo (preparación descrita en el documento WO2007/41052, ejemplo U-2, página 80) en 1,2-etanodiol (580 ml) y después se añadieron hidrato de hidrazina (24,813 ml)

y 56,091 ml (340,027 mmol) de diisopropiletilamina. La mezcla de reacción se calentó con agitación durante 16 h a 80 °C y después durante 66 h a 120 °C. Después de enfriar, se añadieron agua (2,5 l) y acetato de etilo (2,5 l) y se filtró con succión. El sólido obtenido se secó. Se obtuvieron 28,4 g (47 % del valor teórico) del compuesto objetivo.

CL-EM (procedimiento 7): T_r = 1,77 min; EM (ESIpos): m/z = 167 $[M+H]^+$

Ejemplo 51A

5-Fluoro-3-yodo-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina

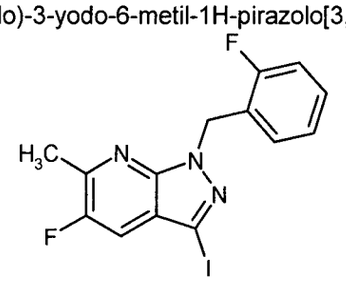


Se hicieron reaccionar 28 g (168,513 mmol) del ejemplo 50A de forma análoga al ejemplo 6A. Después de la cromatografía en gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 9:1), se obtuvieron 14,9 g (31 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): T_r = 0,84 min; EM (ESIpos): m/z = 278 $[M+H]^+$

Ejemplo 52A

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

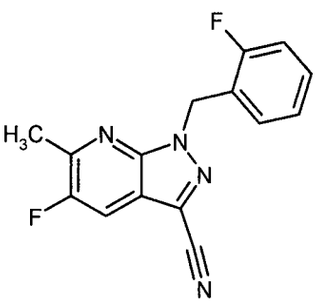


Se hicieron reaccionar 13 g (46,925 mmol) del ejemplo 51A de forma análoga al ejemplo 7A. Después de la cromatografía en gel de sílice (gradiente de ciclohexano/acetato de etilo), se obtuvieron 8,4 g (43 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): T_r = 1,32 min; EM (ESIpos): m/z = 386 $[M+H]^+$

Ejemplo 53A

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

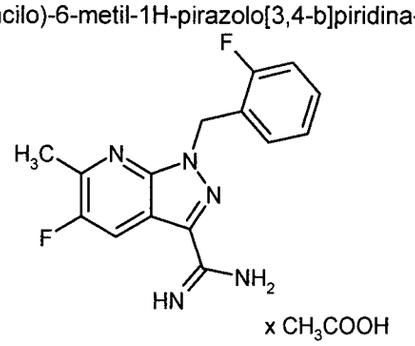


Se hicieron reaccionar 9,3 g (24,146 mmol) del ejemplo 52A de forma análoga al ejemplo 10A, variante A. Después de la cromatografía en gel de sílice (gradiente de ciclohexano/acetato de etilo), se obtuvieron 5,7 g (80 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): T_r = 1,20 min; EM (ESIpos): m/z = 285 $[M+H]^+$

Ejemplo 54A

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



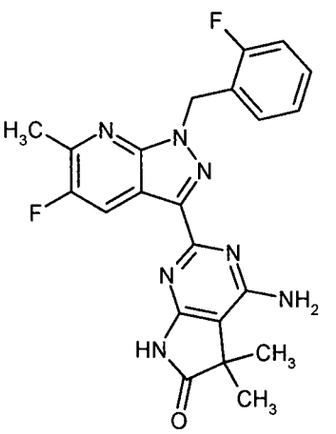
x CH_3COOH

Se hicieron reaccionar 5,7 g (18,908 mmol, aproximadamente el 95 %) del ejemplo 53A de forma análoga al ejemplo 11A. Se obtuvieron 6,6 g (96 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): T_r = 0,66 min; EM (ESIpos): m/z = 302 $[M+H]^+$

Ejemplo 55A

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

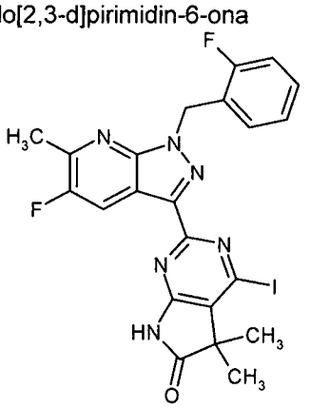


Se hizo reaccionar 1 g (2,767 mmol) del ejemplo 54A de forma análoga al ejemplo 13A. Se obtuvieron 971 mg (80 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): T_r = 1,05 min; EM (ESIpos): m/z = 436 $[M+H]^+$

Ejemplo 56A

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



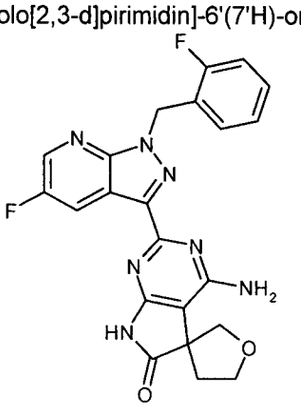
Se hicieron reaccionar 960 mg (2,205 mmol) del ejemplo 55A de forma análoga al ejemplo 15A. Se obtuvieron 749 mg (62 % del valor teórico, 84 % de pureza) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): T_r = 1,35 min; EM (ESIpos): m/z = 547 (M+H)+

Además del compuesto del título, se obtuvieron también 99 mg (10 % del valor teórico) de 2-[5-fluoro-1-(2-fluorobencil)-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-4-hidroxi-5,5-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona (ejemplo -6).

Ejemplo 57A

4'-Amino-2-[5-fluoro-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

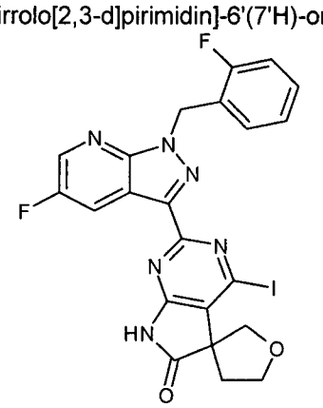


Se hicieron reaccionar 1,505 g (4,650 mmol) del ejemplo 73A de forma análoga al ejemplo 13A, con 0,903 g (4,650 mmol) de 3-(dicianometil)tetrahidrofurano-3-carboxilato de metilo (descrito en el documento WO 2012/004259, ejemplo 12A, página 42). Se obtuvieron 178 mg (8 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): T_r = 0,99 min; EM (ESIpos): m/z = 450 $[M+H]^+$

Ejemplo 58A

2'-[5-Fluoro-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

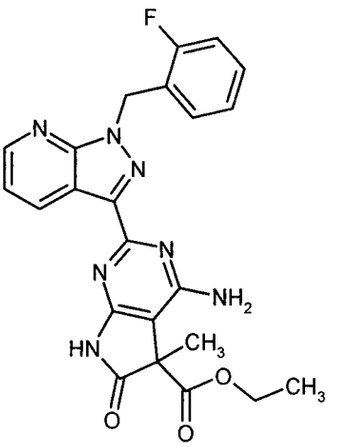


Se hicieron reaccionar 155 mg (0,345 mmol) del ejemplo 57A de forma análoga al documento WO 2012/004258, ejemplo 57A, página 97-98. Se obtuvieron 86 mg (44 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): T_r = 1,16 min; EM (ESIpos): m/z = 561 $[M+H]^+$

Ejemplo 59A

4-Amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carboxilato de etilo

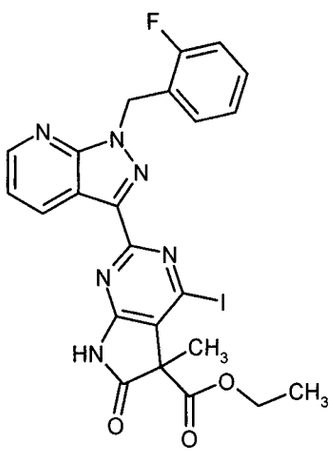


Se dispusieron 4,687 g (15,329 mmol) del ejemplo 1A en terc-butanol (120 ml) y se añadieron 3,069 g (30,659 mmol) de bicarbonato de potasio. Después se añadieron 4,2 g (17,629 mmol) de (dicianometil)(metil)malonato de dietilo y la mezcla se calentó durante 5 h a 85 °C. Después se añadió agua, se agitó durante 30 min a temperatura ambiente y después se filtró un sólido con succión. Este se lavó con un poco de dietiléter. Después de secar a alto vacío, se obtuvieron 6,20 g del compuesto del título (87 % del valor teórico).

CL-EM (procedimiento 1): T_r = 0,95 min; EM (ESIpos): m/z = 462 $[M+H]^+$

Ejemplo 60A

2-[1-(2-Fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-4-yodo-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carboxilato de etilo



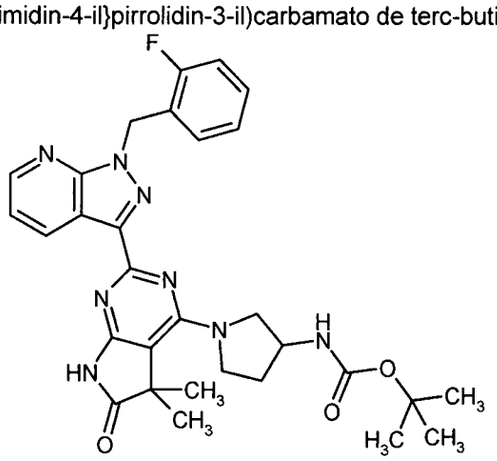
Se hizo reaccionar 1,00 g (2,167 mmol) del ejemplo 59A de forma análoga al ejemplo 15A. Se obtuvieron 0,887 g (71 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): T_r = 1,22 min; EM (ESIpos): m/z = 573 $[M+H]^+$

Además del compuesto del título, se obtuvieron también 173 mg (17 % del valor teórico) de 2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-4-hidroxi-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carboxilato de etilo (ejemplo 101).

Ejemplo 61A

(1-{2-[1-(2-Fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5,5-dimetil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}pirrolidin-3-il)carbamato de terc-butilo (racemato)

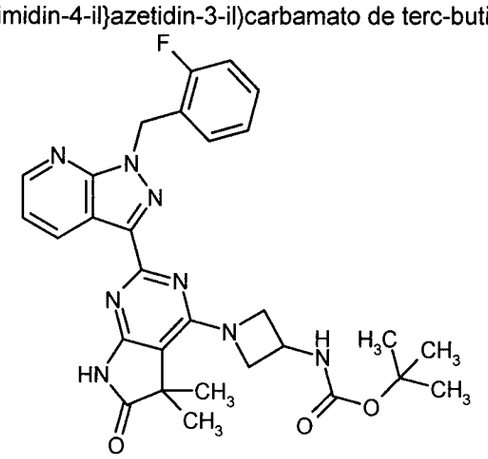


En un recipiente de reacción adecuado para microondas, se disolvieron 150 mg (0,21 mmol, aproximadamente 71 % de pureza) de 2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-4-yodo-5,5-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona (ejemplo 15A) en 1-metil-2-pirrolidona (3,1 ml) y se añadieron 0,22 ml (1,24 mmol) de N,N-diisopropiletilamina y 154 mg (0,83 mmol) de pirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo. Después, el recipiente de reacción se selló con un septo y se calentó durante 6 h a 150 °C en el microondas. Después de enfriar, se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo tres veces ácido trifluoroacético con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron por evaporación. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (gradiente de acetonitrilo:agua (+ ácido trifluoroacético al 0,1 %)). Se obtuvieron 69 mg (59 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): T_r = 1,17 min; EM (ESIpos): m/z = 573 (M+H)+

Ejemplo 62A

(1-{2-[1-(2-Fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5,5-dimetil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}azetidin-3-il)carbamato de terc-butilo



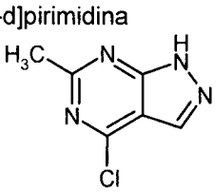
En un recipiente de reacción adecuado para microondas, se disolvieron 150 mg (0,21 mmol, aproximadamente 71 % de pureza) de 2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-4-yodo-5,5-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-

6-ona (ejemplo 15A) en 1-metil-2-pirrolidona (3,1 ml) y se añadieron 0,22 ml (1,24 mmol) de N,N-diisopropiletilamina y 143 mg (0,83 mmol) de azetidin-3-ilcarbamato de terc-butilo. Después, el recipiente de reacción se selló con un septo y se calentó durante 8 h a 150 °C en el microondas. Después, se añadieron de nuevo 0,15 ml (0,82 mmol) de N,N-diisopropiletilamina y 107 mg (0,62 mmol) de azetidin-3-ilcarbamato de terc-butilo y la mezcla de reacción se calentó durante 3 h a 150 °C en el microondas. Después de enfriar, se añadió agua a la mezcla de reacción y se purificó mediante HPLC preparativa (gradiente de acetonitrilo:agua (+ el 0,1 % de ácido trifluoroacético). Se obtuvieron 81 mg (64 % del valor teórico, 91 % de pureza) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): T_r = 1,15 min; EM (ESIpos): m/z = 559 (M+H)+

Ejemplo 63A

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



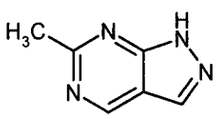
Este compuestos se preparó según una especificación modificada de: C.C. Cheng, R.K. Robins, *J. Org. Chem.* **1958**, *23*, 191.

Se dispusieron 4,878 g (33,2 mmol) de 6-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ol (*J. Org. Chem.* **1958**, *23*, 191) en 50 ml de tolueno, se añadieron 15,5 ml (165,8 mmol) de cloruro de fosforilo y 12,7 ml (72,9 mmol) de diisopropiletilamina y se agitó durante 1 h a 80 °C. Se concentró por evaporación y se distribuyó entre acetato de etilo y ácido clorhídrico 1 M. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró por evaporación. El residuo (4,464 g, 92 % de pureza, 73 % del valor teórico) se procesó sin purificación adicional.

CL-EM (procedimiento 1): T_r = 0,53 min; EM (ESIpos): m/z = 169 (M+H)+

Ejemplo 64A

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

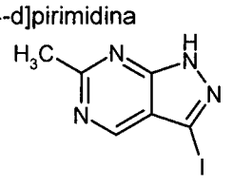


Se disolvieron 4,464 g (aproximadamente 24,28 mmol, 92 % de pureza) de 4-cloro-6-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina en 180 ml de dioxano y se añadieron 2,948 g (29,14 mmol) de trietilamina y 5,629 g de hidróxido de paladio al 20 % sobre carbono y se hidrogenó a una presión de hidrógeno de 300 kPa y a TA durante 2 días. Se añadieron 100 ml de acetato de etilo, 2,948 g (29,14 mmol) de trietilamina y 2,000 g de hidróxido de paladio al 20 % sobre carbono. La mezcla se hidrogenó con hidrógeno a una presión de hidrógeno de 300 kPa y a TA durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite, se lavó con un poco de dioxano/acetato de etilo y el filtrado se concentró en el evaporador rotatorio. Se obtuvieron 2,180 g (73 % de pureza, 49 % del valor teórico) del compuesto objetivo.

CL-EM (procedimiento 4): T_r = 0,40 min; EM (ESIpos): m/z = 135 (M+H)+

Ejemplo 65A

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

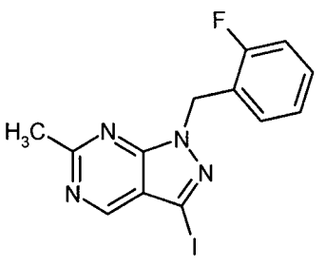


Se disolvieron 2,180 g (73 % de pureza, aproximadamente 11,82 mmol) de 6-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina y 3,987 g (17,72 mmol) of N-yodosuccinimida en 30 ml de DMF y se calentó durante 2 h a 80 °C. Después de enfriar, la mezcla se concentró en el evaporador rotatorio y el residuo se mezcló con diclorometano, se filtró con succió y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 7,950 g (aproximadamente el 38 % de pureza) del compuesto objetivo.

CL-EM (procedimiento 1): T_r = 0,52 min; EM (ESIpos): m/z = 261 (M+H)+

Ejemplo 66A

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

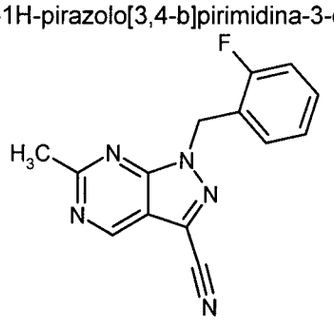


Se dispusieron 7,950 g (13,76 mmol) de 3-yodo-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]pirimidina y 4,930 g (15,13 mmol) de carbonato de cesio en 20 ml de DMF y se añadieron 2,860 (15,13 mmol) de bromuro de 2-fluorobencilo disuelto en 5 ml de DMF. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a TA, se diluyó con 100 ml de agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró en un evaporador rotatorio. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo/agua, gradiente 30:70 → 95:5). Se obtuvieron 1,030 g (20 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 4): T_r = 2,27 min; EM (ESIpos): m/z = 369 (M+H)+

Ejemplo 67A

1-(2-Fluorobencil)-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]pirimidina-3-carbonitrilo



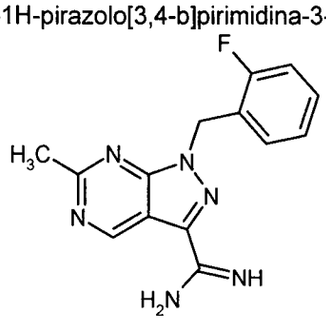
Se dispusieron 1,485 g (4,03 mmol) de 1-(2-fluorobencil)-3-yodo-6-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina y 397 mg (4,44 mmol) de cianuro de cobre(I) en 11 ml de DMSO absoluto y se calentó durante 2 h a 150 °C. Después de enfriar, la mezcla de reacción se filtró a través de celite y después se lavó con acetato de etilo y THF. La fase orgánica se lavó con solucion acuosa de amoniaco al 25 %, solución acuosa saturada de cloruro de amonio y solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró en un evaporador rotatorio.

Se obtuvieron 994 mg (81 % de pureza, 75 % del valor teórico) del compuesto objetivo.

CL-EM (procedimiento 1): T_r = 0,96 min; EM (ESIpos): m/z = 268 (M+H)+

Ejemplo 68A

1-(2-Fluorobencil)-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]pirimidina-3-carboximidamida



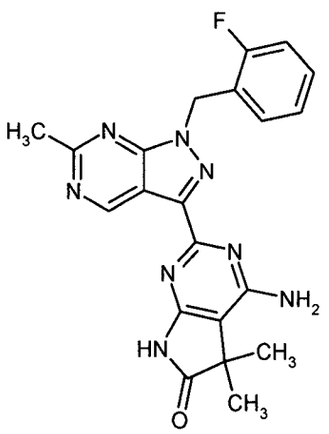
En atmósfera de argón, se disolvieron 994 mg (81 % de pureza, aproximadamente 3,01 mmol) de 1-(2-fluorobencil)-6-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carbonitrilo en 15 ml de metanol absoluto. Se añadieron 209 mg (3,72 mmol) de metilato de sodio y se agitó durante 1 h a TA. Después, se añadieron 31 mg (0,56 mmol) adicionales de metilato de sodio y se agitó durante 15 h a TA. Se añadieron 871 mg (14,50 mmol) de ácido acético y 489 mg (4,46 mmol) de cloruro de amonio y la mezcla se agitó durante 45 min a 45 °C. La mezcla de reacción se concentró por evaporación, el residuo se mezcló con solución de hidróxido de sodio, el precipitado se filtró con succión y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 918 mg (91 % de pureza, 97 % del valor teórico) del compuesto objetivo.

CL-EM (procedimiento 2): T_r = 0,53 min; EM (ESIpos): m/z = 285 (M+H)+

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 2,75 (s, 3H), 5,65-5,73 (m, 1H), 5,71 (s, 2H), 7,10-7,18 (m, 2H), 7,19-7,29 (m, 1H), 7,33-7,43 (m, 1H), 9,51 (s, 1H).

Ejemplo 69A

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

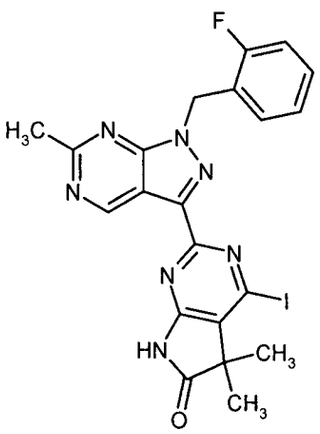


Se añadieron 3 ml de terc-butanol, una solución de 146 mg (0,70 mmol) de 3,3-diciano-2,2-dimetilpropanoato de metilo en 1,5 ml de terc-butanol y 94 mg (0,84 mmol) de terc-butilato de potasio a 200 mg (0,70 mmol) de 1-(2-fluorobencil)-6-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carboximidamida y se calentó a reflujo durante 48 h. Se añadió agua y el precipitado se retiró por filtración. El filtrado se extrajo con diclorometano, la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró en un evaporador rotatorio. El residuo se mezcló con agua/etanol. El sólido se retiró por filtración y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 102 mg (34 % del valor teórico) del compuesto objetivo.

CL-EM (procedimiento 1): T_r = 0,81 min; EM (ESIpos): m/z = 419 (M+H)+

Ejemplo 70A

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



Se añadieron 3,770 g (14,08 mmol) de diyodometano y 411 mg (3,51 mmol) de nitrito de isopentilo a 70 mg (0,17 mmol) de 4-amino-2-[1-(2-fluorobencil)-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5,5-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona

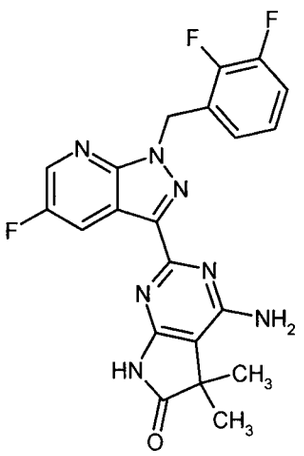
La mezcla se agitó durante 8 h a 85 °C. Después de enfriar se diluyó con acetonitrilo y la mezcla se purificó mediante HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo/agua, gradiente 30:70 → 95:5). Se obtuvieron 35 mg (24 % del valor teórico) del compuesto objetivo.

CL-EM (procedimiento 4): T_r = 2,37 min; EM (ESIpos): m/z = 530 (M+H)+

Además, se obtuvieron 10 mg (14 % del valor teórico) de 2-[1-(2-fluorobencil)-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-4-hidroxi-5,5-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona.

Ejemplo 71A

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

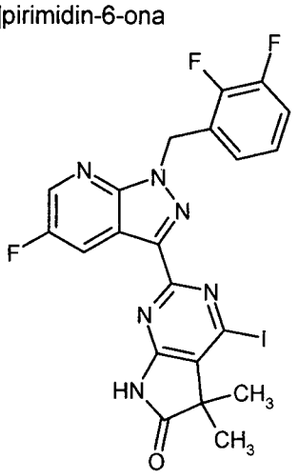


De forma análoga a la preparación del ejemplo 13A, se hicieron reaccionar 5,00 g (13,687 mmol) de acetato de 1-(2,3-difluorobencil)-5-fluoro-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-carboximidamida (ejemplo 64A del documento WO 2012/004258, páginas 102-103). Se obtuvieron 5,13 g (85 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): T_r = 0,97 min; EM (ESIpos): m/z = 440 $[M+H]^+$

Ejemplo 72A

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



De forma análoga a la preparación del ejemplo 16A, se hicieron reaccionar 5,11 g (11,629 mmol) del ejemplo 71A. Se obtuvieron 2,39 g (85 % del valor teórico) del

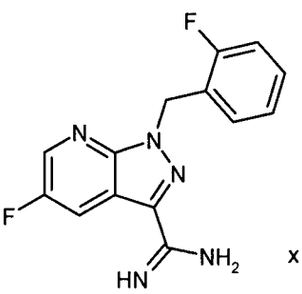
compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): T_r = 1,25 min; EM (ESIpos): m/z = 551 $[M+H]^+$

Además del compuesto del título, se obtuvieron también 660 mg (12 % del valor teórico) de 2-[1-(2,3-difluorobencil)-5-fluoro-1H-pirazolo[3,4-b]pirimidin-3-il]-4-hidroxi-5,5-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona (ejemplo 116).

Ejemplo 73A

Clorhidrato de 5-fluoro-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-carboximidamida



x HCl

Se suspendieron 406,0 g (1,50 mol) del compuesto del ejemplo 10A en 2,08 l de etanol. Después se añadieron 54,1 g (0,30 mol) de metanolato de sodio en metanol (30 %) y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadieron 88,4 g (1,65 mol) de cloruro de amonio, se calentó a 65 °C y se agitó durante 3,5 h a 65 °C. Los disolventes se eliminaron por destilacion y el residuo se agitó durante la noche con 1,6 l de acetato de etilo. El sólido precipitado se filtró con succión, se lavó dos veces con 140 ml de acetato de etilo cada vez y se secó en una cabina de secado al vacío a 50 °C con una corriente suave de nitrógeno. Se obtuvieron 441,4 g (90,7 % del valor teórico) del compuesto del título.

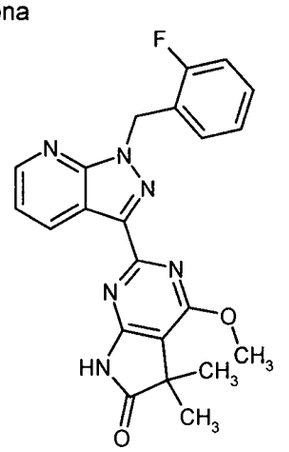
EM (ESIpos): m/z = 288 (M+H)+

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 5,90 (s, 2H), 7,15-7,20 (m, 1H), 7,22-7,28 (m, 1H), 7,29-7,35 (m, 1H), 7,36-7,43 (m, 1H), 8,48 (dd, 1H), 8,86 (dd, 1H), 9,35 (s a, 3H) ppm.

Ejemplos prácticos:

Ejemplo 1

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



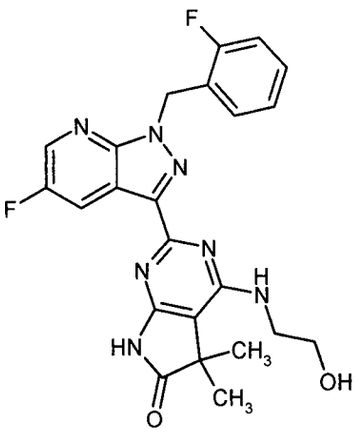
Se añadieron metanol (3 ml), 126 mg (0,389 mmol) de carbonato de cesio, 3,7 mg (0,019 mmol) de yoduro de cobre(I) y 9 mg (0,039 mmol) de 3,4,7,8-tetrametil-1,10-fenantrolina a 100 mg (0,194 mmol) del ejemplo 15A en un recipiente de reacción adecuado para microondas. Se enjuagó con argón con tratamiento de ultrasonidos durante 5 min y después se selló con un septo adecuado. Después se calentó en el microondas en 3 ciclos, en cada caso durante 2 h a 140 °C. Después de enfriar, la mezcla de reacción se filtró, se concentró por evaporación y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (gradiente de acetonitrilo:agua (+ el 0,05 % de ácido fórmico)). Se obtuvieron 32 mg (39 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): T_r = 1,08 min; EM (ESIpos): m/z = 419 (M+H)+

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,35 (s, 6H), 4,15 (s, 3H), 5,87 (s, 2H), 7,13-7,26 (m, 3H), 7,34-7,38 (m, 1H), 7,45 (dd, 1H), 8,68 (dd, 1H), 8,91 (dd, 1H), 11,44 (s a, 1H).

Ejemplo 2

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



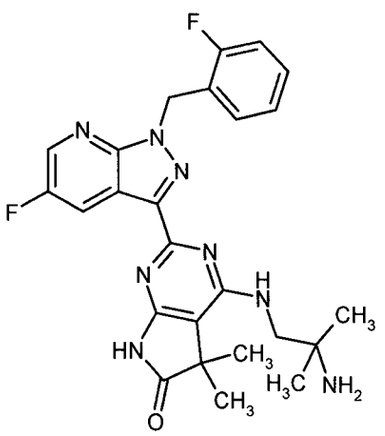
En un recipiente de reacción adecuado para microondas, se disolvieron 100 mg (0,115 mmol, aproximadamente el 61 % de pureza) del ejemplo 16A en 1-metil-2-pirrolidona (2 ml) y se añadieron 0,75 ml de aminoetanol. Después se selló con un septo correspondiente y se calentó en el microondas durante 5 h a 150 °C. Después de enfriar, la mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (gradiente de acetonitrilo:agua (+ el 0,05 % de ácido fórmico)). Se obtuvieron 68 mg del compuesto del título (100 % del valor teórico, aproximadamente el 94 % de pureza según CL/EM).

CL-EM (procedimiento 3): T_r = 0,94 min; EM (ESIpos): m/z = 466 (M+H)+

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,36 (s, 6H), 3,29 (s, señal superpuesta con la señal de agua, 2H), 3,64 (s, 2H), 4,82 (t, 1H), 5,83 (s, 2H), 6,65 (t a, 1H), 7,13-7,25 (m, 3H), 7,33-7,39 (m, 1H), 8,55 (dd, 1H), 8,71 (dd, 1H), 11,00 (s a, 1H).

Ejemplo 3

4-[(2-Amino-2-metilpropil)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



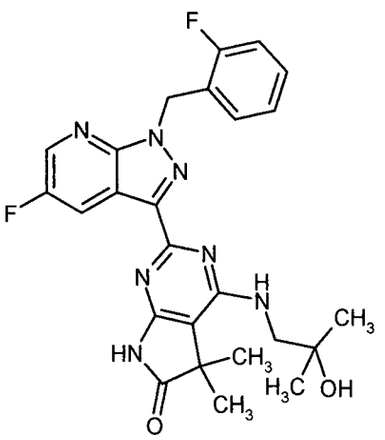
En un recipiente de reacción adecuado para microondas, se disolvieron 100 mg (0,115 mmol, aproximadamente el 61 % de pureza) del ejemplo 16A en 1-metil-2-pirrolidona (2 ml) y se añadieron 0,75 ml de metilpropano-1,2-diamina. Después se selló con un septo correspondiente y se calentó en el microondas a 150 ° C durante 3 h. Después de enfriar, la mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (gradiente de acetonitrilo:agua (+ el 0,05 % de ácido fórmico)). Se obtuvieron 57 mg (100 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 3): T_r = 0,82 min; EM (ESIpos): m/z = 493 (M+H)+

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,21 (s, 6H), 1,41 (s, 6H), 3,67 (señal superpuesta con la señal de agua, probablemente 2H), 5,84 (s, 2H), 6,98 (m a, 1H), 7,15 (t, 1H), 7,20-7,26 (m, 2H), 7,34-7,39 (m, 1H), 8,56 (dd, 1H), 8,73 (dd, 1H), señales para -NH-C=O y -NH_2 no observadas.

Ejemplo 4

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



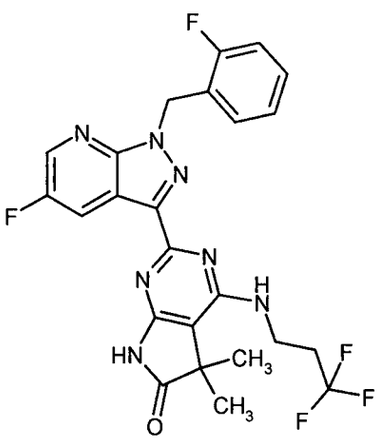
En un recipiente de reacción adecuado para microondas, se disolvieron 100 mg (0,115 mmol, aproximadamente el 61 % de pureza) del ejemplo 16A en 1-metil-2-pirrolidona (2 ml) y se añadieron 0,5 ml de 1-amino-2-metilpropan-2-ol. Después se selló con un septo correspondiente y se calentó en el microondas a 150 ° C durante 3 h. Después de enfriar, la mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (gradiente de acetonitrilo:agua (+ el 0,05 % de ácido fórmico)). Se obtuvieron 56 mg (100 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): T_r = 1,06 min; EM (ESIpos): m/z = 494 (M+H)+

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,15 (s, 6H), 1,39 (s, 6H), 3,60 (d, 2H), 4,76 (s, 1H), 5,82 (s, 2H), 6,41 (t, 1H), 7,15 (t, 1H), 7,20-7,26 (m, 2H), 7,34-7,39 (m, 1H), 8,64 (dd, 1H), 8,72 (dd, 1H), 11,06 (s a, 1H).

Ejemplo 5

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



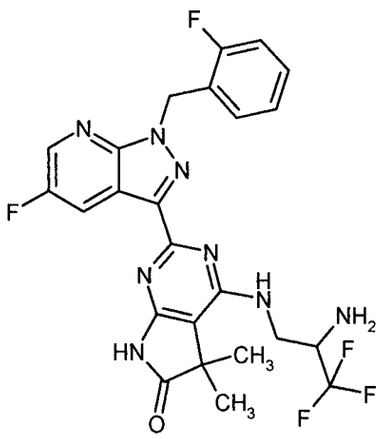
En un recipiente de reacción adecuado para microondas, se disolvieron 100 mg (0,115 mmol, aproximadamente el 61 % de pureza) del ejemplo 16A en 1-metil-2-pirrolidona (2 ml) y se añadieron 0,5 ml de trifluoropropil-1-amina. Después se selló con un septo correspondiente y se calentó en el microondas a 150 ° C durante 3 h. Después de enfriar, la mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (gradiente de acetonitrilo:agua (+ el 0,05 % de ácido fórmico)). Se obtuvieron 60 mg (100 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): T_r = 1,21 min; EM (ESIpos): m/z = 518 (M+H)+

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,35 (s, 6H), 2,64-2,71 (m, 2H), 3,82 (c, 2H), 5,83 (s, 2H), 6,88 (t, 1H), 7,15 (t, 1H), 7,20-7,25 (m, 2H), 7,34-7,40 (m, 1H), 8,48 (dd, 1H), 8,72 (dd, 1H), 11,10 (s, 1H).

Ejemplo 6

4-[(2-Amino-3,3,3-trifluoropropil)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



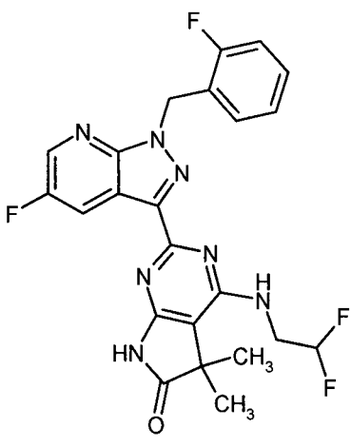
En un recipiente de reacción adecuado para microondas, se suspendieron 100 mg (0,115 mmol, aproximadamente el 61 % de pureza) del ejemplo 16A en 1-metil-2-pirrolidona (2 ml) y se añadió 1 ml de diisopropiletilamina y después 300 mg (1,492 mmol) de diclorhidrato de 1-(trifluorometil)etilen-1,2-diamina. Después se selló con un septo correspondiente y se calentó en el microondas a 150 ° C durante 3 h. Después de enfriar, la mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (gradiente de acetonitrilo:agua (+ el 0,05 % de ácido fórmico)). Se obtuvieron 5,7 mg (9 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): T_r = 0,98 min; EM (ESIpos): m/z = 534 (M+H)+

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,37 (d, 6H), 3,47-3,45 (m, 1H), 3,62-3,73 (m, 1H), 3,94-4,00 (m, 1H), 5,83 (s, 2H), 6,82 (t, 1H), 7,15 (t, 1H), 7,20-7,26 (m, 2H), 7,34-7,39 (m, 1H), 8,56 (dd, 1H), 8,72 (d a, 1H), 11,11 (s a, 1H), -N<u>H</u>$_2$ no se observó

<u>Ejemplo 7</u>

4-[(2,2-Difluroetil)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



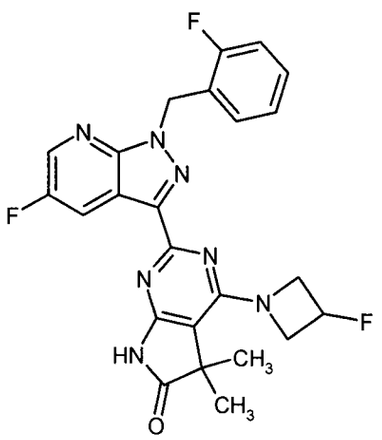
En un recipiente de reacción adecuado para microondas, se disolvieron 100 mg (0,115 mmol, aproximadamente el 61 % de pureza) del ejemplo 16A en 1-metil-2-pirrolidona (2 ml) y se añadieron 0,5 ml de 2,2-difluoroetilamina. Después se selló con un septo correspondiente y se calentó en el microondas a 150 ° C durante 3 h. Después de enfriar, la mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (gradiente de acetonitrilo:agua (+ el 0,05 % de ácido fórmico)). Se obtuvieron 30 mg (55 % del valor teórico, 100 %) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): T_r = 1,15 min; EM (ESIpos): m/z = 486 (M+H)+

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,37(s, 6H), 3,91-4,00 (m, 2H), 5,83 (s, 2H), 6,13-6,43 (m, 1H), 7,04 (t, 1H), 7,15 (dd, 1H), 7,20-7,25 (m, 2H), 7,34-7,39 (m, 1H), 8,46 (dd, 1H), 8,72 (dd, 1H), 11,13 (s, 1H).

Ejemplo 8

4-(3-Fluroazetidin-1-il)-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



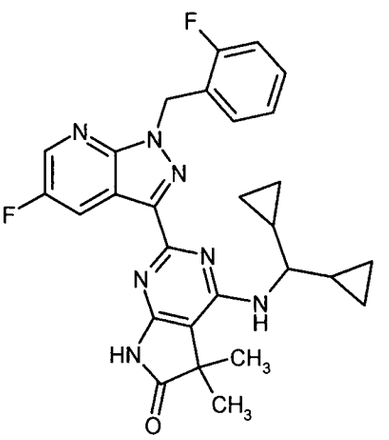
En un recipiente de reacción adecuado para microondas, se suspendieron 100 mg (0,115 mmol, aproximadamente el 61 % de pureza) del ejemplo 16A en 1-metil-2-pirrolidona (2 ml) y se añadieron 0,314 ml (1,800 mmol) de N,N-diisopropiletilamina y 200 mg (1,793 mmol) de clorhidrato de 3-fluoroazetidina. Después se selló con un septo correspondiente y se calentó en el microondas a 150 ° C durante 3 h. Después de enfriar, la mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (gradiente de acetonitrilo:agua (+ el 0,05 % de ácido fórmico)). Se obtuvieron 22 mg (41 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): T_r = 1,19 min; EM (ESIpos): m/z = 480 (M+H)+

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,35 (s, 6H), 4,34-4,42 (m, 2H), 4,63-4,73 (m, 2H), 5,48-5,66 (m, 1H), 5,84 (s, 2H), 7,13-7,25 (m, 3H), 7,34-7,40 (m, 1H), 8,52 (dd, 1H), 8,73 (dd, 1H), 11,27 (s, 1H).

Ejemplo 9

4-[Diciclopropilmetil)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



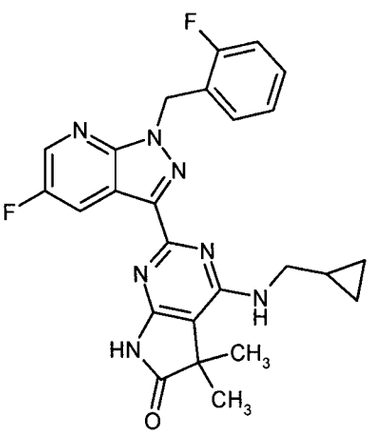
En un recipiente de reacción adecuado para microondas, se disolvieron 100 mg (0,115 mmol, aproximadamente el 61 % de pureza) del ejemplo 16A en 1-metil-2-pirrolidona (2 ml) y se añadieron 0,5 ml de diciclopropilmetilamina. Después se selló con un septo correspondiente y se calentó en el microondas a 150 ° C durante 3 h. Después de enfriar, la mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (gradiente de acetonitrilo:agua (+ el 0,05 % de ácido fórmico)). Se obtuvieron 25 mg (42 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): T_r = 1,34 min; EM (ESIpos): m/z = 516 (M+H)+

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 0,28-0,41 (m, 6H), 0,49-0,58 (m, 2H), 1,25-1,34 (m, 2H), 1,40 (s, 6H), 3,49 (dd, 1H), 5,81 (s, 2H), 6,40 (d, 1H), 7,14 (t, 1H), 7,20-7,24 (m, 2H), 7,34-7,39 (m, 1H), 8,37 (dd, 1H), 8,72 (m, 1H), 11,02 (s a, 1H).

Ejemplo 10

4-[Ciclopropilmetil)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



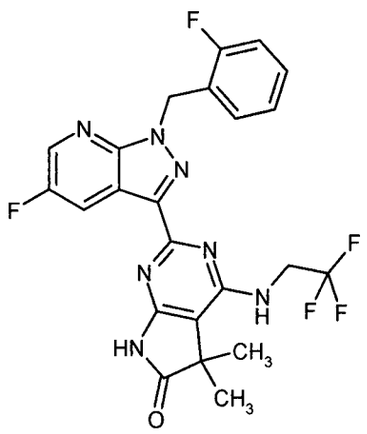
En un recipiente de reacción adecuado para microondas, se disolvieron 100 mg (0,115 mmol, aproximadamente el 61 % de pureza) del ejemplo 16A en 1-metil-2-pirrolidona (2 ml) y se añadieron 0,5 ml de aminometilciclopropano. Después se selló con un septo correspondiente y se calentó en el microondas a 150 ° C durante 3 h. Después de enfriar, la mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (gradiente de acetonitrilo:agua (+ el 0,05 % de ácido fórmico)). Se obtuvieron 45 mg (82 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): T_r = 1,22 min; EM (ESIpos): m/z = 476 (M+H)+

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 0,31-0,34 (m, 2H), 0,42-0,46 (m, 2H), 1,21-1,26 (m, 1H), 1,37 (s, 6H), 3,45 (t, 2H), 5,83 (s, 2H), 6,88 (t, 1H), 7,15 (t, 1H), 7,21-7,25 (m, 2H), 7,34-7,39 (m, 1H), 8,57 (dd, 1H), 8,72 (m, 1H), 11,02 (s a, 1H).

Ejemplo 11

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



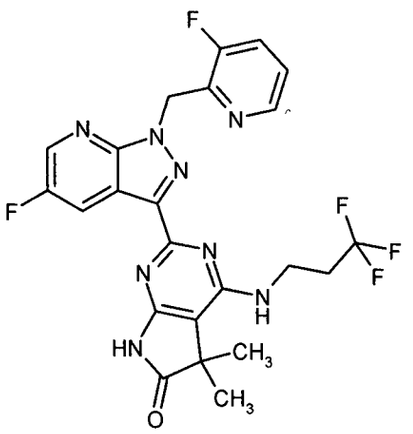
En un recipiente de reacción adecuado para microondas, se disolvieron 100 mg (0,115 mmol, aproximadamente el 61 % de pureza) del ejemplo 16A en 1-metil-2-pirrolidona (2 ml) y se añadió 1 ml de 2,2,2-trifluoroetilamina.Después se selló con un septo correspondiente y se calentó en el microondas a 150 ° C durante 20 h. Después de enfriar, la mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (gradiente de acetonitrilo:agua (+ el 0,05 % de ácido fórmico. Se obtuvieron 35 mg (61 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): T_r = 1,12 min; EM (ESIpos): m/z = 504 (M+H)+

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,39 (s, 6H), 4,35-4,43 (m, 2H), 5,84 (s, 2H), 7,15 (t, 1H), 7,20-7,25 (m, 3H), 7,34-7,40 (m, 1H), 8,46 (dd, 1H), 8,73 (m, 1H), 11,22 (s a, 1H).

Ejemplo 12

2-{5-Fluoro-1-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il}-5,5-dimetil-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona



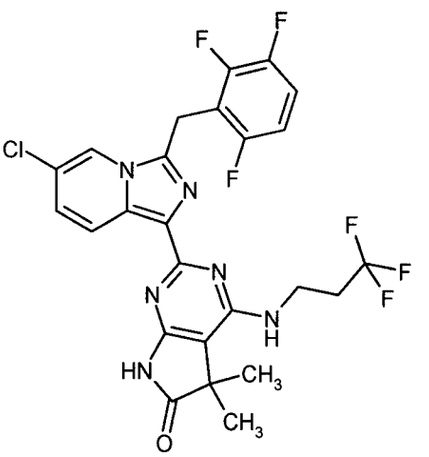
En un recipiente de reacción adecuado para microondas, se disolvieron 350 mg (0,361 mmol, aproximadamente el 55 % de pureza) del ejemplo 21A en 1-metil-2-pirrolidona (4 ml) y se añadieron 1,2 ml de trifluoropropil-1-amina. Después se selló con un septo correspondiente y se calentó en el microondas a 150 ° C durante 3 h. Después de enfriar, la mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (gradiente de acetonitrilo:agua (+ el 0,05 % de ácido fórmico)). Se obtuvieron 108 mg (57 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): T_r = 1,08 min; EM (ESIpos): m/z = 519 (M+H)+

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,35 (s, 6H), 2,62-2,72 (m, 2H), 3,82 (c, 2H), 5,96 (s, 2H), 6,82 (t, 1H), 7,42-7,45 (m, 1H), 7,76 (t, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,48 (dd, 1H), 8,67 (s a, 1H), 11,03 (s, 1H).

Ejemplo 13

2-[6-Cloro-3-(2,3,6-trifluorobencil)imidazo[1,5-a]piridin-1-il]-5,5-dimetil-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona



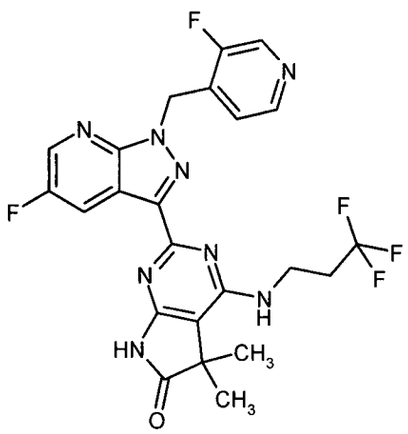
En un recipiente de reacción adecuado para microondas, se disolvieron 128 mg (0,219 mmol) del ejemplo 22A en 1-metil-2-pirrolidona (2,334 ml) y se añadieron 0,584 ml de 3,3,3-trifluoropropil-1-amina. Después se selló con un septo correspondiente y se calentó en el microondas a 150 ° C durante 3 h. Después de enfriar, la mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (gradiente de acetonitrilo:agua (+ el 0,05 % de ácido fórmico)). Se obtuvieron 57 mg (46 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): T_r = 1,21 min; EM (ESIpos): m/z = 569 (M+H)+

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,31 (s, 6H), 2,62-2,71 (m, 2H), 3,73 (c, 2H), 4,53 (s, 2H), 6,69 (t, 1H), 7,05 (dd, 1H), 7,17-7,24 (m, 1H), 7,46-7,55 (m, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,80 (s, 1H), 10,91 (s, 1H).

Ejemplo 14

2-{5-Fluoro-1-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il}-5,5-dimetil-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona



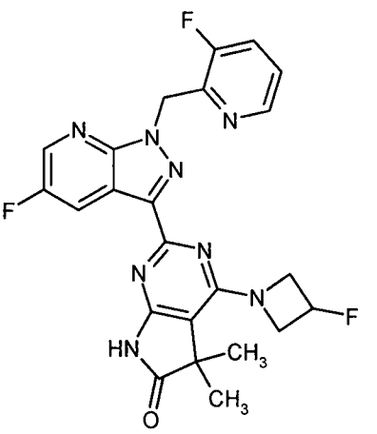
En un recipiente de reacción adecuado para microondas, se disolvieron 150 mg (0,186 mmol, aproximadamente el 66 % de pureza) del compuesto obtenido en el ejemplo 28A en 1-metil-2-pirrolidona (3,6 ml) y se añadieron 0,9 ml de 3,3,3-trifluoropropil-1-amina. Después se selló con un septo correspondiente y se calentó en el microondas a 150 ° C durante 3 h. Después de enfriar, la mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (gradiente de acetonitrilo:agua (+ el 0,05 % de ácido fórmico)). Se obtuvieron 33 mg (34 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): T_r = 1,00 min; EM (ESIpos): m/z = 519 (M+H)+

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,36 (s, 6H), 2,61-2,74 (m, 2H), 3,82 (c, 2H), 5,92 (s, 2H), 6,89 (t, 1H), 7,13 (t, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,50 (dd, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,73 (dd, 1H), 11,10 (s, 1H).

Ejemplo 15

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



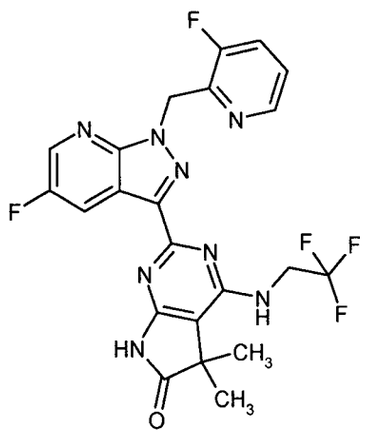
En un recipiente de reacción adecuado para microondas, se disolvieron 150 mg (0,155 mmol, aproximadamente el 55 % de pureza) del compuesto obtenido en el ejemplo 21A en 1-metil-2-pirrolidona (2,7 ml) y se añadieron 0,423 ml (2,430 mmol) de N,N-diisopropiletilamina y 270 mg (2,420 mmol) de clorhidrato de 3-fluoroazetidina. Después se selló con un septo correspondiente y se calentó en el microondas a 150 ° C durante 3 h. Después de enfriar, la mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (gradiente de acetonitrilo:agua (+ el 0,05 % de ácido fórmico)). Se obtuvieron 30 mg (40 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): T_r = 0,97 min; EM (ESIpos): m/z = 481 (M+H)+

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,35 (s, 6H), 4,34-4,42 (m, 2H), 4,63-4,73 (m, 2H), 5,48-5,65 (m, 1H), 5,98 (s, 2H), 7,41-7,45 (m, 1H), 7,74-7,79 (m, 1H), 8,24-8,28 (m, 1H), 8,52 (dd, 1H), 8,68 (dd, 1H), 11,22 (s, 1H).

Ejemplo 16

2-{5-Fluoro-1-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il}-5,5-dimetil-4-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona



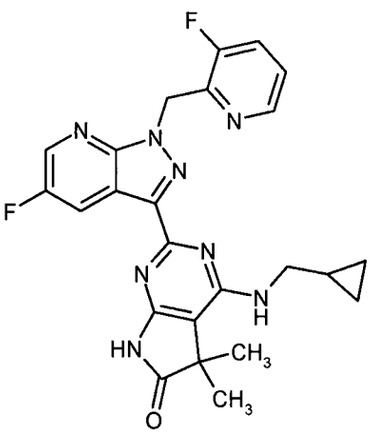
En un recipiente de reacción adecuado para microondas, se disolvieron 150 mg (0,155 mmol, aproximadamente el 55 % de pureza) del compuesto obtenido en el ejemplo 21A en 1-metil-2-pirrolidona (2,7 ml) y se añadieron 0,675 ml de 2,2,2-trifluoroetilamina. Después se selló con un septo correspondiente y se calentó en el microondas a 150 ° C durante 21 h. Después de enfriar, la mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (gradiente de acetonitrilo:agua (+ el 0,05 % de ácido fórmico)). Se obtuvieron 31 mg (39 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): T_r = 0,99 min; EM (ESIpos): m/z = 505 (M+H)+

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,39 (s, 6H), 4,35-4,44 (m, 2H), 5,98 (s, 2H), 7,19 (t, 1H), 7,41-7,45 (m, 1H), 7,74-7,79 (m, 1H), 8,24-8,28 (m, 1H), 8,46 (dd, 1H), 8,68 (dd, 1H), 11,16 (s a, 1H).

Ejemplo 17

4-[(Ciclopropilmetil)amino-2-{5-fluoro-1-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il}-5,5-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona



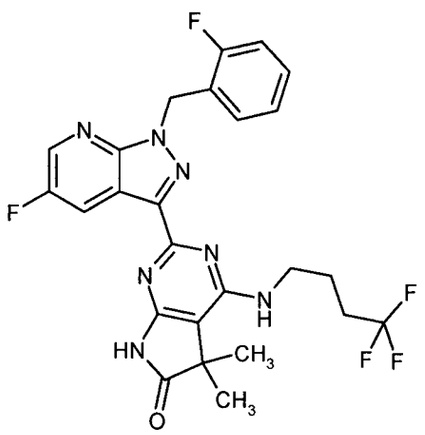
En un recipiente de reacción adecuado para microondas, se disolvieron 200 mg (0,206 mmol, aproximadamente el 55 % de pureza) del compuesto obtenido en el ejemplo 21A en 1-metil-2-pirrolidona (4 ml) y se añadió 1 ml de aminometilciclopropano. Después se selló con un septo correspondiente y se calentó en el microondas a 150 ° C durante 3 h. Después de enfriar, la mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (gradiente de acetonitrilo:agua (+ el 0,05 % de ácido fórmico)). Se obtuvieron 64 mg (65 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): T_r = 1,09 min; EM (ESIpos): m/z = 477 (M+H)+

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 0,30-0,33 (m, 2H), 0,42-0,46 (m, 2H), 1,21-1,27 (m, 1H), 1,37 (s, 6H), 3,46 (t, 2H), 5,96 (s, 2H), 6,78-6,85 (m, 1H), 7,41-7,45 (m, 1H), 7,76 (t, 1H), 8,24-8,28 (m, 1H), 8,57 (dd, 1H), 8,67 (dd, 1H), 10,95 (s a, 1H).

Ejemplo 18

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



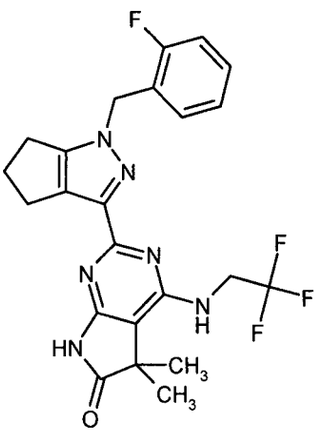
En un recipiente de reacción adecuado para microondas, se disolvieron 150 mg (0,186 mmol, aproximadamente el 66 % de pureza) del compuesto obtenido en el ejemplo 16A en 1-metil-2-pirrolidona (3 ml) y se añadieron 0,4 ml de 4,4,4-trifluorobutilamina. Después se selló con un septo correspondiente y se calentó en el microondas a 150 ° C durante 3 h. Después de enfriar, la mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (gradiente de acetonitrilo:agua (+ el 0,05 % de ácido fórmico)). Se obtuvieron 47 mg (48 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): T_r = 1,19 min; EM (ESIpos): m/z = 532 (M+H)+

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,37 (s, 6H), 1,87-1,94 (m, 2H), 2,30-2,43 (m, 2H), 3,63 (c, 2H), 5,83 (s, 2H), 6,81 (t, 1H), 7,12-7,17 (m, 1H), 7,21-7,25 (m, 2H), 7,34-7,39 (m, 1H), 8,47 (dd, 1H), 8,72 (dd, 1H), 11,04 (s, 1H).

Ejemplo 19

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



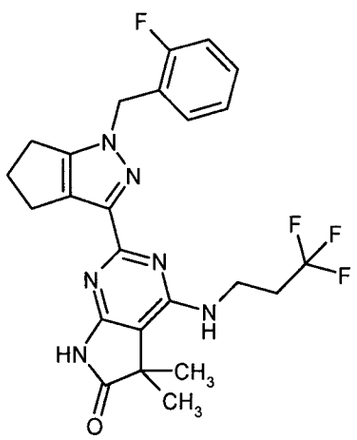
Se disolvieron 50 mg (0,09 mmol) de 2-[1-(2-fluorobencil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il]-4-yodo-5,5-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona (ejemplo 33A) en 1 ml de NMP absoluta y se añadieron 336 mg (3,70 mmol) de 2,2,2-trifluoroetanamina. La mezcla se calentó en el microondas durante 2 h a 150 °C, 18 h a 150 °C, 2 h a 160 °C, 2 h a 170 °C y 5 h a 170 °C. La solución de reacción se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo/agua con el 0,1 % de ácido fórmico, gradiente 20:80 → 100:0). Se obtuvieron 18 mg (88 % de pureza, 36 % del valor teórico) del compuesto objetivo.

CL-EM (procedimiento 1): T_r = 1,09 min; EM (ESIpos): m/z = 475 $[M+H]^+$

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,34 (s, 6H), 2,64 (t, 2H), 2,79 (t, 2H), 4,24-4,32 (m, 2H), 5,30 (s, 2H), 7,01 (t, 1H), 7,18-7,28 (m, 3H), 7,36-7,42 (m, 1H), 11,01 (s, 1H).

Ejemplo 20

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



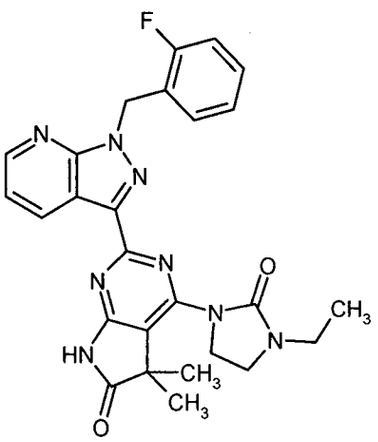
Se disolvieron 40 mg (0,07 mmol) de 2-[1-(2-fluorobencil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il]-4-yodo-5,5-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona (ejemplo 33A) en 1 ml de NMP absoluta y se añadieron 334 mg (2,96 mmol) de 3,3,3-trifluoropropan-1-amina. La mezcla se calentó en el microondas durante 2 h a 150 °C y 1 h a 150 °C. La solución de reacción se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo/agua con el 0,1 % de ácido clorhídrico, gradiente 20:80 → 100:0). Se obtuvieron 27 mg (93 % de pureza, 70 % del valor teórico) del compuesto objetivo.

CL-EM (procedimiento 1): T_r = 1,17 min; EM (ESIpos): m/z = 489 $[M+H]^+$

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,32 (s, 6H), 2,57-2,67 (m, 4H), 2,80 (t, 2H), 3,68-3,73 (m, 2H), 5,32 (s, 2H), 6,85 (s a, 1H), 7,19-7,29 (m, 3H), 7,37-7,42 (m, 1H), 10,93 (s, 1H).

Ejemplo 21

4-(3-Etil-2-oxoimidazolidin-1-il)-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



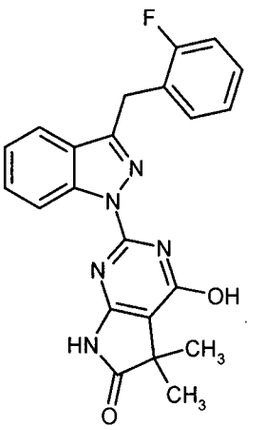
En atmósfera de argón, se suspendieron 150 mg (62 % de pureza, 0,18 mmol) de 2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-4-yodo-5,5-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona (ejemplo 15A) en 2 ml de acetonitrilo absoluto y se añadieron 413 mg (3,62 mmol) de 1-etilimidazolidin-2-ona, 118 mg (0,36 mmol) de carbonato de cesio, 5 mg (0,04 mmol) de óxido de cobre(I) y 20 mg (0,15 mmol) de 2-hidroxibenzaldehído-oxima. La mezcla se calentó en el microondas durante 1 h a 200 °C. La solución de reacción se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo/agua, gradiente 20:80 → 100:0). Se obtuvieron 35 mg (91 % de pureza, 35 % del valor teórico) del compuesto objetivo.

CL-EM (procedimiento 1): T_r = 1,03 min; EM (ESIpos): m/z = 501 $[M+H]^+$

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,13 (t, 3H), 1,41 (s, 6H), 3,28 (c, 2H), 3,57 (t, 2H), 3,97 (t, 2H), 5,87 (s, 2H), 7,12-7,25 (m, 3H), 7,34-7,38 (m, 1H), 7,44 (dd, 1H), 8,67 (dd, 1H), 8,83 (dd, 1H), 11,63 (s, 1H).

Ejemplo 22

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



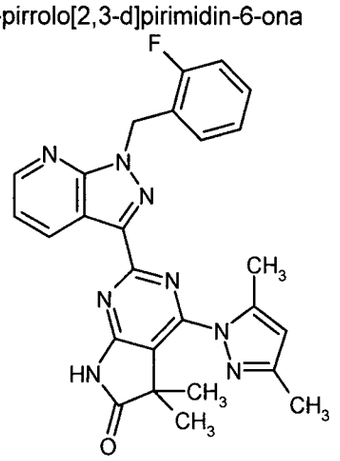
El compuesto del título se obtuvo como un componente secundario en el experimento del ejemplo 38A. Rendimiento: 57 mg (9 % del valor teórico, 86 % de pureza)

CL-EM (procedimiento 1): T_r = 1,03 min; EM (ESIpos): m/z = 404 $[M+H]^+$

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,33 (s, 6H), 4,42 (s, 2H), 7,13-7,23 (m, 2H), 7,28-7,44 (m, 3H), 7,57-7,61 (m, 1H), 7,73 (d, 1H), 3H no puede asignarse definitivamente.

Ejemplo 23

4-(3,5-Dimetil-1H-pirazol-1-il)-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



En atmósfera de argón, se suspendieron 150 mg (62 % de pureza, 0,18 mmol) de 2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-4-yodo-5,5-dimetil-5,7-dihidro-

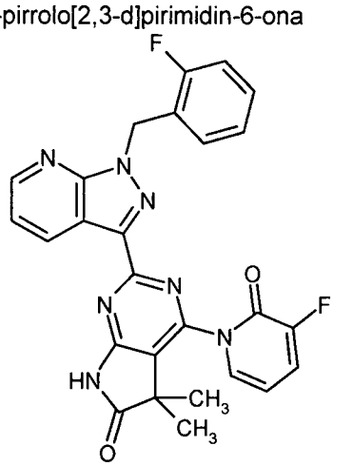
6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona (ejemplo 15A) en 2 ml de acetonitrilo absoluto y se añadieron 26 mg (0,27 mmol) de 3,5-dimetil-1H-pirazol, 118 mg (0,36 mmol) de carbonato de cesio, 5 mg (0,04 mmol) de óxido de cobre(I) y 20 mg (0,15 mmol) de 2-hidroxibenzaldehído-oxima. La mezcla se calentó en el microondas durante 1 h a 150 °C. Después se añadieron 346 mg (3,62 mmol) de 3,5-dimetil-1H-pirazol y la mezcla se calentó en el microondas durante 45 min a 200 °C. La solución de reacción se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo/agua, gradiente 20:80 → 100:0). Se obtuvieron 20 mg (23 % del valor teórico) del compuesto objetivo.

CL-EM (procedimiento 1): T_r = 1,23 min; EM (ESIpos): m/z = 483 $[M+H]^+$

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,43 (s, 6H), 2,27 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 5,87 (s, 2H), 6,22 (s, 1H), 7,16 (t, 1H), 7,21-7,30 (m, 2H), 7,35-7,39 (m, 1H), 7,46 (dd, 1H), 8,69 (dd, 1H), 8,79 (dd, 1H), 11,76 (s, 1H).

Ejemplo 24

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



En atmósfera de argón, se suspendieron 200 mg (62 % de pureza, 0,24 mmol) de 2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-4-yodo-5,5-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona (ejemplo 15A) en 2,5 ml de acetonitrilo absoluto y se añadieron 545 mg (4,82 mmol) de 3-fluoropiridin-2-ol, 157 mg (0,48 mmol) de

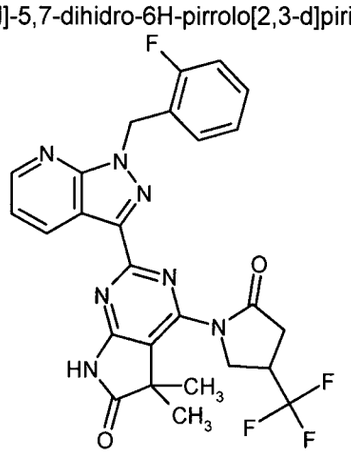
carbonato de cesio, 7 mg (0,05 mmol) de óxido de cobre(I) y 20 mg (0,15 mmol) de 2-hidroxibenzaldehído-oxima. La mezcla se calentó en el microondas durante 1 h a 200 °C. La solución de reacción se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo/agua, gradiente 20:80 → 100:0). Se obtuvieron 20 mg (23 % del valor teórico) del compuesto objetivo.

CL-EM (procedimiento 1): T_r = 1,11 min; EM (ESIpos): m/z = 500 $[M+H]^+$

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,49 (s, 6H), 5,81 (s, 2H), 7,10-7,23 (m, 4H), 7,32-7,38 (m, 1H), 7,61-7,65 (m, 2H), 8,07-8,12 (m, 1H), 8,36 (dd, 1H), 8,59 (dd, 1H), 11,75 (s, 1H).

Ejemplo 25

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



En atmósfera de argón, se suspendieron 200 mg (62 % de pureza, 0,24 mmol) de 2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-4-yodo-5,5-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona (ejemplo 15A) en 2,5 ml de acetonitrilo absoluto y se añadieron 738 mg (4,82 mmol) de 4-(trifluorometil)pirrolidin-2-ona, 157 mg (0,48 mmol) de carbonato de cesio, 7 mg (0,05 mmol) de óxido de cobre(I) y 26 mg (0,19 mmol) de 2-hidroxibenzaldehído-oxima. La mezcla se calentó en el microondas durante 1 h a 200 °C. La solución de reacción se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo/agua con el 0,1 % de ácido

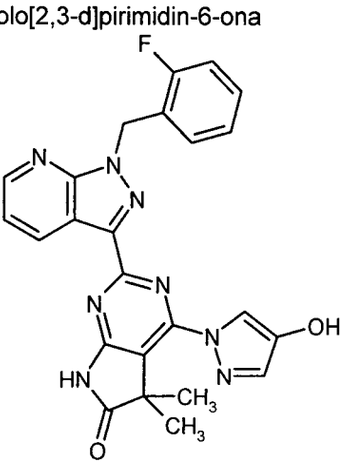
fórmico gradiente 20:80 → 100:0). Se obtuvieron 26 mg (19 % del valor teórico) del compuesto objetivo.

CL-EM (procedimiento 1): T_r = 1,02 min; EM (ESIpos): m/z = 540 $[M+H]^+$

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,32 (s, 3H), 1,36 (s, 3H), 2,70 (dd, 1H), 3,08 (dd, 1H), 3,67-3,75 (m, 1H), 3,87(dd, 1H), 4,32 (dd, 1H), 5,88 (s, 2H), 7,14 (t, 1H), 7,16-7,25 (m, 2H), 7,34-7,38 (m, 1H), 7,45 (dd, 1H), 8,69 (dd, 1H), 8,84 (dd, 1H), 11,83 (s, 1H).

Ejemplo 26

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



En atmósfera de argón, se suspendieron 150 mg (62 % de pureza, 0,18 mmol) de 2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-4-yodo-5,5-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona (ejemplo 15A) en 2 ml de acetonitrilo absoluto y se añadieron 304 mg (3,62 mmol) de 1H-pirazol-4-ol, 118 mg (0,36 mmol) de carbonato de cesio, 5 mg (0,04 mmol) de óxido de cobre(I) y 20 mg (0,15 mmol) de 2-hidroxibenzaldehído-oxima. La mezcla se calentó en el microondas durante 1 h a 200 °C. La solución de reacción se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo/agua con el 0,1 % de ácido fórmico, gradiente 20:80 → 100:0). Se obtuvieron 20 mg (24 % del valor teórico) del compuesto objetivo.

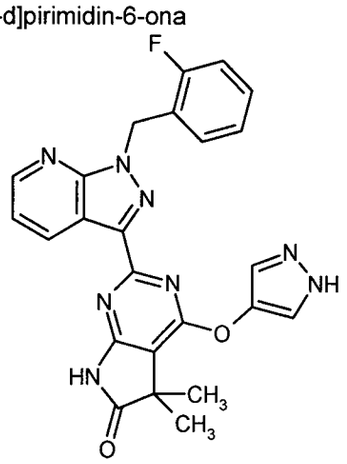
CL-EM (procedimiento 1): T_r = 1,03 min; EM (ESIpos): m/z = 471 $[M+H]^+$

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,59 (s, 6H), 5,89 (s, 2H), 7,15 (t, 1H), 7,22-7,25 (m, 2H), 7,35-7,39 (m, 1H), 7,51 (dd, 1H), 7,72 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,71 (dd, 1H), 8,87 (dd, 1H), 9,37 (s, 1H), 11,75 (s a, 1H).

Además, se obtuvo 2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5,5-dimetil-4-(1H-pirazol-4-iloxi)-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona en este lote (véase el ejemplo 27).

Ejemplo 27

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



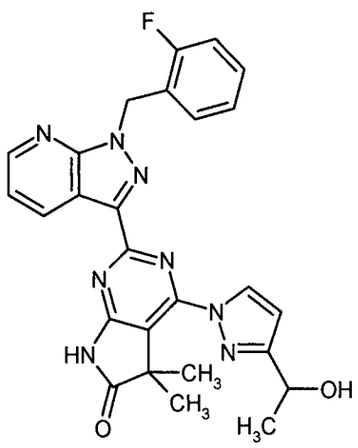
Formado durante la preparación del ejemplo 26 (véase el ejemplo 26). Se obtuvieron 20 mg (23 % del valor teórico) del compuesto objetivo.

CL-EM (procedimiento 1): T_r = 0,94 min; EM (ESIpos): m/z = 471 $[M+H]^+$

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,45 (s, 6H), 5,83 (s, 2H), 7,14 (t, 1H), 7,19-7,25 (m, 3H), 7,33-7,38 (m, 1H), 7,67 (s a, 1H), 8,00 (s a, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,62 (dd, 1H), 11,57 (s, 1H), 12,92 (s a, 1H).

Ejemplo 28

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



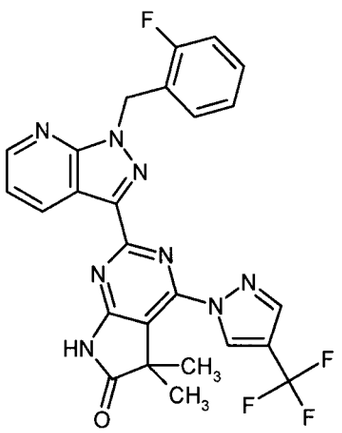
En atmósfera de argón, se suspendieron 150 mg (62 % de pureza, 0,18 mmol) de 2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-4-yodo-5,5-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona (ejemplo 15A) en 2 ml de acetonitrilo absoluto y se añadieron 405 mg (3,62 mmol) de 1(1H-pirazol-3-il)etanol, 118 mg (0,36 mmol) de carbonato de cesio, 5 mg (0,04 mmol) de óxido de cobre(I) y 20 mg (0,15 mmol) de 2-hidroxibenzaldehído-oxima. La mezcla se calentó en el microondas durante 1 h a 200 °C. La solución de reacción se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo/agua con el 0,1 % de ácido fórmico, gradiente 20:80 → 100:0). Se obtuvieron 20 mg (24 % del valor teórico) del compuesto objetivo.

CL-EM (procedimiento 1): T_r = 0,96 min; EM (ESIpos): m/z = 499 $[M+H]^+$

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,38 (s, 3H), 1,40 (s, 3H), 1,86 (d, 3H), 5,66 (c, 1H), 5,84 (s, 2H), 6,20 (d, 1H), 7,13 (t, 1H), 7,20-7,38 (m, 3H), 7,41 (dd, 1H), 7,63 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,69 (dd, 1H), 12,63 (s a, 2H).

Ejemplo 29

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



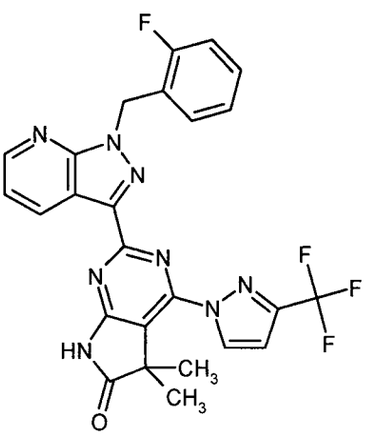
En atmósfera de argón, se suspendieron 200 mg (62 % de pureza, 0,24 mmol) de 2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-4-yodo-5,5-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona (ejemplo 15A) en 2,5 ml de acetonitrilo absoluto y se añadieron 656 mg (4,82 mmol) de 4-(trifluorometil)1H-pirazol, 157 mg (0,48 mmol) de carbonato de cesio, 7 mg (0,05 mmol) de óxido de cobre(I) y 26 mg (0,19 mmol) de 2-hidroxibenzaldehído-oxima. La mezcla se calentó en el microondas durante 1 h a 200 °C. La solución de reacción se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo/agua con el 0,1 % de ácido fórmico, gradiente 20:80 → 100:0). Se obtuvieron 85 mg (63 % del valor teórico) del compuesto objetivo.

CL-EM (procedimiento 1): T_r = 1,33 min; EM (ESIpos): m/z = 523 $[M+H]^+$

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,56 (s, 6H), 5,91 (s, 2H), 7,15 (t, 1H), 7,20-7,25 (m, 2H), 7,34-7,39 (m, 1H), 7,52 (dd, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,71 (dd, 1H), 8,92 (dd, 1H), 9,30 (s, 1H), 11,99 (s, 1H).

Ejemplo 30

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



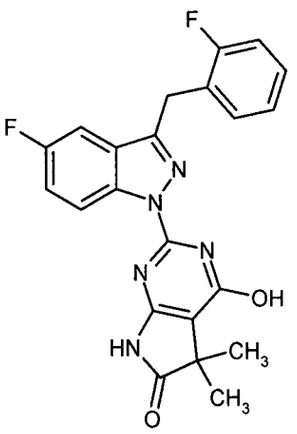
En atmósfera de argón, se suspendieron 200 mg (62 % de pureza, 0,24 mmol) de 2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-4-yodo-5,5-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona (ejemplo 15A) en 2,5 ml de acetonitrilo absoluto y se añadieron 656 mg (4,82 mmol) de 3-(trifluorometil)1H-pirazol, 157 mg (0,48 mmol) de carbonato de cesio, 7 mg (0,05 mmol) de óxido de cobre(I) y 26 mg (0,19 mmol) de 2-hidroxibenzaldehído-oxima. La mezcla se calentó en el microondas durante 1 h a 200 °C. La solución de reacción se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo/agua con el 0,1 % de ácido fórmico, gradiente 20:80 → 100:0). Se obtuvieron 41 mg (33 % del valor teórico) del compuesto objetivo.

CL-EM (procedimiento 1): T_r = 1,32 min; EM (ESIpos): m/z = 523 $[M+H]^+$

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,55 (s, 6H), 5,90 (s, 2H), 7,15 (t, 1H), 7,21-7,25 (m, 3H), 7,35-7,39 (m, 1H), 7,50 (dd, 1H), 8,72 (dd, 1H), 8,93 (dd, 1H), 9,05 (s, 1H), 12,02 (s, 1H).

Ejemplo 31

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



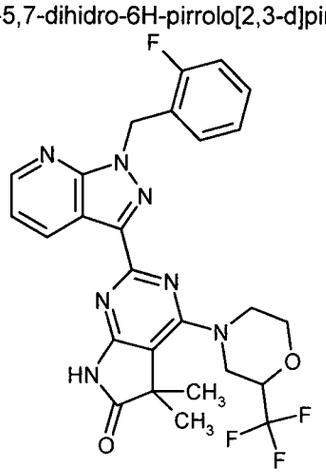
El compuesto del título se obtuvo como un componente secundario en el experimento del ejemplo 43A. Rendimiento: 72 mg (14 % del valor teórico, 83 % de pureza)

CL-EM (procedimiento 1): T_r = 1,33 min; EM (ESIpos): m/z = 422 $[M+H]^+$

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,33 (s, 6H), 4,40 (s, 2H), 7,14-7,23 (m, 2H), 7,27-7,34 (m, 1H), 7,42 (t, 1H), 7,49-7,58 (m, 2H), 8,75 (s a, 1H), 11,31 (s a, 1H), 12,37 (s a, 1H).

Ejemplo 32

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



En atmósfera de argón, se suspendieron 200 mg (62 % de pureza, 0,24 mmol) de

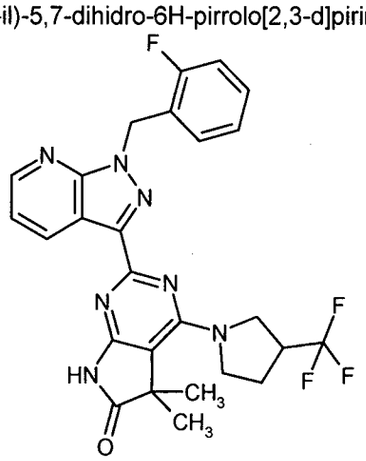
2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-4-yodo-5,5-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona (ejemplo 15A) en 4 ml de NMP absoluta y se añadieron 924 mg (4,82 mmol) de 2-(trifluorometil)morfolina y 623 mg (4,82 mmol) de N,N-diisopropiletilamina. La mezcla se calentó en el microondas a 150 °C durante 5 h. La solución de reacción se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo/agua con el 0,1 % de ácido fórmico, gradiente 20:80 → 100:0). Se obtuvieron 60 mg (46 % del valor teórico) del compuesto objetivo.

CL-EM (procedimiento 1): T_r = 1,16 min; EM (ESIpos): m/z = 542 $[M+H]^+$

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,43 (s, 6H), 3,36-3,42 (m, 1H), 3,80 (dt, 1H), 4,13 (dd, 2H), 4,43-4,51 (m, 2H), 5,85 (s, 2H), 7,14 (t, 1H), 7,18-7,24 (m, 2H), 7,34-7,38 (m, 1H), 7,40 (dd, 1H), 8,66 (dd, 1H), 8,75 (dd, 1H), 11,41 (s, 1H).

Ejemplo 33

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



En atmósfera de argón, se dispusieron 200 mg (62 % de pureza, 0,24 mmol) de 2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-4-yodo-5,5-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona (ejemplo 15A) en 4 ml de NMP absoluta y se añadieron 671 mg (4,82 mmol) de 3-(trifluorometil)pirrolidina. La mezcla se calentó en el microondas a 150 °C durante 5 h. La solución de reacción se filtró y se

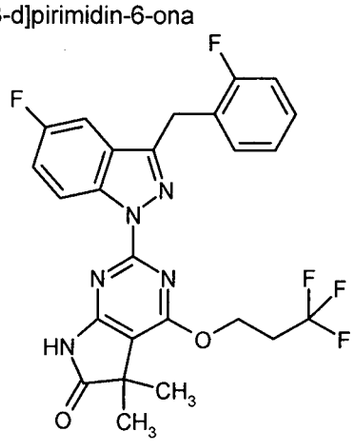
purificó mediante HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo/agua con el 0,1 % de ácido fórmico, gradiente 20:80 → 100:0). Se obtuvieron 65 mg (49 % del valor teórico) del compuesto objetivo.

CL-EM (procedimiento 1): T_r = 1,21 min; EM (ESIpos): m/z = 526 $[M+H]^+$

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,42 (s, 3H), 1,43 (s, 3H), 2,15-2,23 (m, 1H), 2,32-2,41 (m, 1H), 3,38-3,48 (m, 1H), 3,79-3,94 (m, 3H), 4,07 (dd, 1H), 5,84 (s, 2H), 7,12-7,25 (m, 3H), 7,33-7,39 (m, 1H), 7,42 (dd, 1H), 8,65 (dd, 1H), 8,81 (dd, 1H), 11,29 (s, 1H).

Ejemplo 34

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



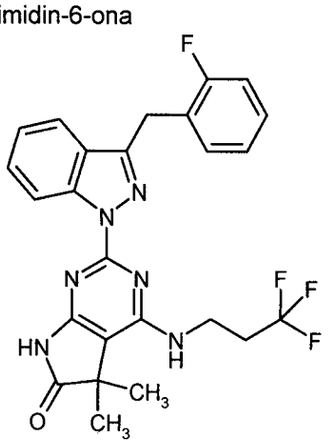
En atmósfera de argón, se disolvieron en gran parte 80 mg (0,19 mmol) del compuesto del ejemplo 31 en 2 ml de THF, se añadieron 32,5 mg (0,29 mmol) de 3,3,3-trifluoropropan-1-ol, 75 mg (0,29 mmol) de trifenilfosfina y 56 µl (0,29 mmol) de azodicarboxilato de diisopropilo y se agitó durante 3 d a TA. Se añadieron 11 mg (0,01 mmol) de 3,3,3-trifluoropropan-1-ol, 25 mg (0,01 mmol) de trifenilfosfina Y 19 µl (0,01 mmol) de azodicarboxilato de diisopropilo y se agitó durante 1 d a TA. La mezcla de reacción se concentró por evaporación y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (Reprosil C18, gradiente de acetonitrilo/ácido fórmico acuoso al 0,01 %). Rendimiento: 48 mg (49 % del valor teórico)

CL-EM (procedimiento 1): T_r = 1,32 min; EM (ESIpos): m/z = 518 $[M+H]^+$

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,34 (s, 6H), 2,82-3,00 (m, 2H), 4,40 (s, 2H), 4,75 (t, 2H), 7,11-7,24 (m, 2H), 7,26-7,32 (m, 1H), 7,37-7,50 (m, 2H), 7,53-7,62 (m, 1H), 8,60 (dd, 1H), 11,53 (s a, 1H).

Ejemplo 35

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



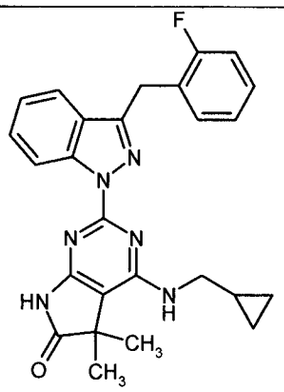
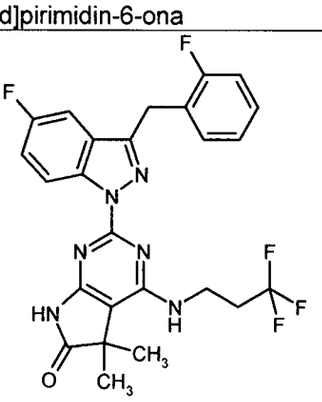
Se disolvieron 60 mg (0,12 mmol) del compuesto del ejemplo 38A en 1,2 ml de NMP y después de añadir 0,3 ml de 3,3,3-trifluoropropilamina en un recipiente de microondas sellado, se calentó en el microondas a 150 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (Reprosil C18, gradiente de acetonitrilo/ácido fórmico acuoso al 0,01 %). Rendimiento: 38 mg (65 % del valor teórico)

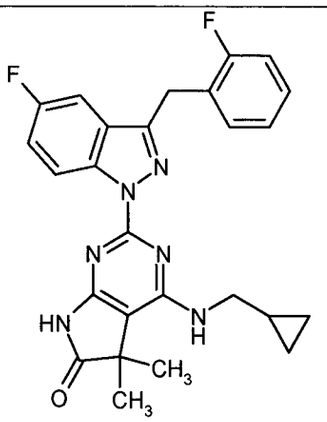
CL-EM (procedimiento 1): T_r = 1,26 min; EM (ESIpos): m/z = 499 $[M+H]^+$

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,36 (s, 6H), 2,58-2,80 (m, 2H), 3,80 (c, 2H), 4,40 (s, 2H), 6,98 (t, 1H), 7,09-7,24 (m, 2H), 7,25-7,33 (m, 2H), 7,38 (t, 1H), 7,50 (t, 1H), 7,74 (d, 1H), 8,59 (d, 1H), 11,19 (s, 1H).

Los compuestros enumerados en la Tabla 3 se prepararon de un modo análogo al ejemplo 35:

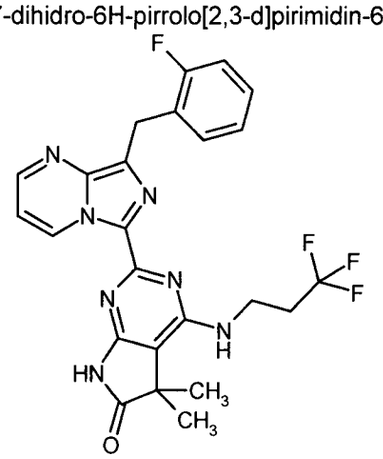
Tabla 3

Ejemplo Nº	Estructura	Eductos; rendimiento	Análisis
36	 4-[(ciclopropilmetil)amino-2-[3-(2-fluorobencil)-1H-indazol-1-il]-5,5-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona	Ejemplo 38A, ciclopropil-metilamina; 77 % del valor teórico.	CL-EM (procedimiento 1): T_r = 1,27 min; EM (ESIpos): m/z = 457 $[M+H]^+$ RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 0,29-0,36 (m, 2H), 0,39-0,48 (m, 2H), 1,15-1,28 (m, 1H), 1,38 (s, 6H), 3,38-3,50 (m, 2H), 4,39 (s, 2H), 6,85-6,95 (m, 1H), 7,10-7,22 (m, 2H), 7,23-7,33 (m, 2H), 7,34-7,41 (m, 1H), 7,50-7,58 (m, 1H), 7,72 (dd, 1H), 8,67 (dd, 1H), 11,08 (s, 1H).
37	 2-[5-Fluoro-3-(2-fluorobencil)-1H-indazol-1-il]-5,5-dimetil-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona	Ejemplo 43A, 3,3,3-trifluoro-propilamina, 82 % del valor teórico.	CL-EM (procedimiento 1): T_r = 1,27 min; EM (ESIpos): m/z = 517 $[M+H]^+$ RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,36 (s, 6H), 2,60-2,75 (m, 2H), 3,78 (c, 2H), 4,38 (s, 2H), 6,96 (t, 1H), 7,12-7,22 (m, 2H), 7,27-7,44 (m, 3H), 7,54 (dd, 1H), 8,55-8,64 (m, 1H), 11,16 (s, 1H).

Ejemplo Nº	Estructura	Eductos; rendimiento	Análisis
38	 4-[(ciclopropilmetil)amino-2-[5-fluoro-3-(2-fluorobencil)-1H-indazol-1-il]-5,5-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona	Ejemplo 43A, ciclopentil-metilamina; 74 % del valor teórico.	CL-EM (procedimiento 1): T_r = 1,29 min; EM (ESIpos): m/z = 475 $[M+H]^+$ RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 0,27-0,35 (m, 2H), 0,38-0,47 (m, 2H), 1,15-1,27 (m, 1H), 3,43 (t, 2H), 4,38 (s, 2H), 6,87-6,97 (m, 1H), 7,10-7,23 (m, 2H), 7,26-7,34 (m, 1H), 7,36-7,48 (m, 2H), 7,53 (d, 1H), 8,67 (dd, 1H), 11,09 (s a, 1H).

Ejemplo 39

2-[8-(2-Fluorobencil)imidazo[1,5-a]pirimidin-6-il]-5,5-dimetil-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona



En atmósfera de argón, se suspendieron 200 mg (69 % de pureza, 0,27 mmol) de 2-[8-(2-fluorobencil)-imidazol[1,5-a]piridin-6-il]-4-yodo-5,5-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona (ejemplo 52A) en 3,2 ml de NMP absoluta y se

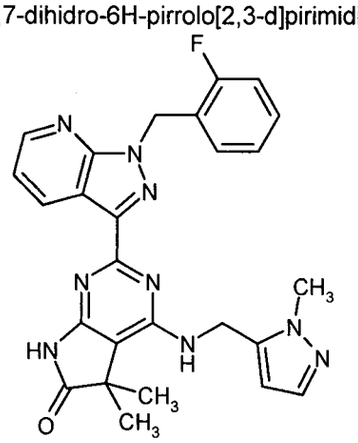
añadieron 607 mg (5,37 mmol) de 3,3,3-trifluoropropan-1-amina. La mezcla se agitó durante 1,5 h a 150 °C en el microondas. La solución de reacción se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo/agua con el 0,1 % de ácido clorhídrico, gradiente 20:80 → 100:0). Se obtuvieron 41 mg (31 % del valor teórico) del compuesto objetivo.

CL-EM (procedimiento 1): T_r = 1,09 min; EM (ESIpos): m/z = 500 $[M+H]^+$

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,35 (s, 6H), 2,62-2,74 (m, 2H), 3,77 (c, 2H), 4,33 (s, 2H), 6,87 (t, 1H), 6,96 (dd, 1H), 7,07-7,17 (m, 2H), 7,22-7,27 (m, 1H), 7,32 (t, 1H), 8,34 (d, 1H), 9,83 (d, 1H), 11,10 (s, 1H).

Ejemplo 40

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



Se dispusieron 111,1 mg (1,0 mmol) de 1-(1-metil-1H-pirazol-5-il)metanamina en un vial de un bloque de reactor de microondas y se añadió una solución de 51,4 mg (100 µmol) de 2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-4-yodo-5,5-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona (ejemplo 15A) en 0,6 ml de 1-metil-2-pirrolidinona. Después, el bloque de reactor se selló y se irradió durante 6 h con microondas, con el fin de alcanzar y mantener una temperatura de una mezcla de 170 °C. Después de enfriar, se purificó mediante CL-EM preparativa (procedimiento 6). Las fracciones que contenían producto se concentraron mediante evaporación por medio de un secador por centrifugación al vacío. El

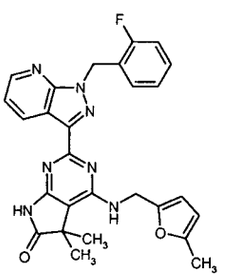
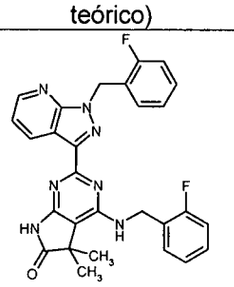
residuo de las fracciones individuales se disolvió en cada caso en 0,6 ml de DMSO y se combinaron. Después el disolvente se evaporó completamente en el secador por centrifugación. Se obtuvieron 32,7 mg (61 % del valor teórico) del producto objetivo.

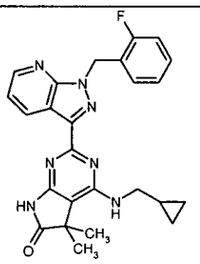
CL-EM (procedimiento 5): T_r = 1,07 min

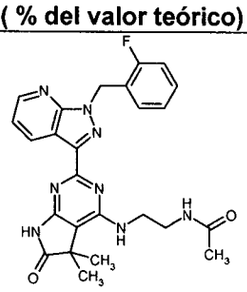
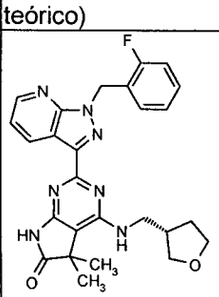
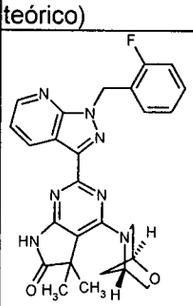
EM (ESIpos): m/z = 498 $[M+H]^+$, pureza: 93 %

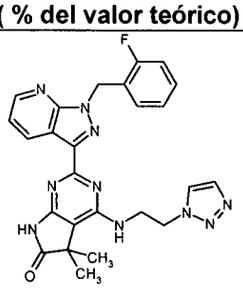
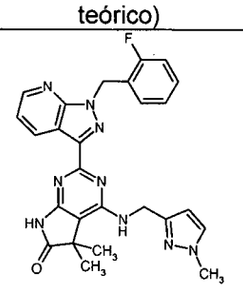
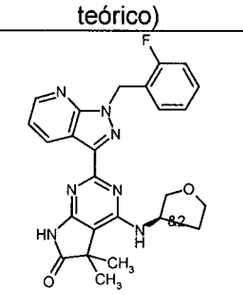
Los compuestros enumerados en la Tabla 4 se prepararon de un modo análogo al ejemplo 40:

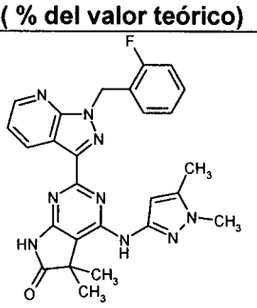
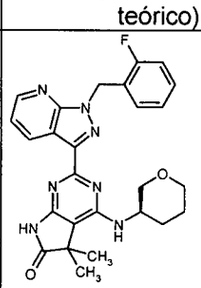
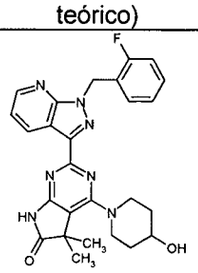
Tabla 4

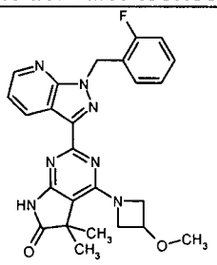
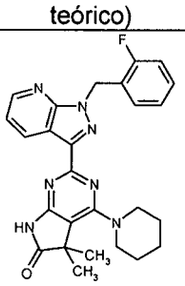
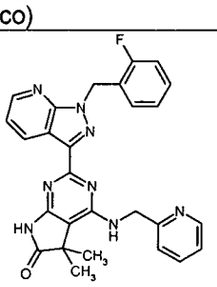
Ejemplo Nº	**Estructura Rendimiento (% del valor teórico)**	**Denominación**	**Datos analíticos**
41	 27,1 mg (51 % del valor teórico)	2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5,5-dimetil-4-{[(5-metilfuran-2-il)metil]amino}-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona	CL/EM (procedimiento 5): T_r = 1,19 min EM (ESIpos): m/z = 498 $[M+H]^+$ Pureza: 94 %
42	 14,5 mg (28 % del valor teórico)	4-[(2-fluorobencil)amino]-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	CL/EM (procedimiento 5): T_r = 1,20 min EM (ESIpos): m/z = 512 $[M+H]^+$

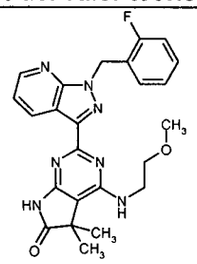
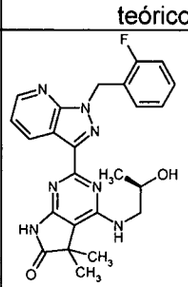
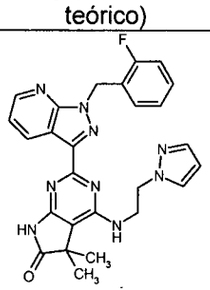
43	 11,3 mg (25 % del valor teórico)	4-[(ciclopropilmetil) amino]-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5,5-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona	CL/EM (procedimiento 5): T_r = 1,19 min EM (ESIpos): m/z = 458 $[M+H]^+$

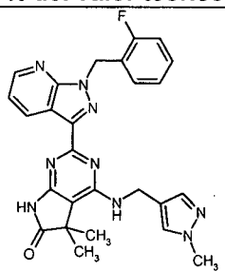
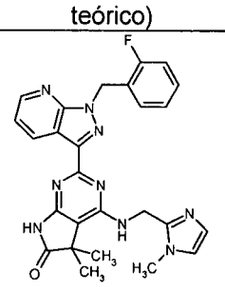
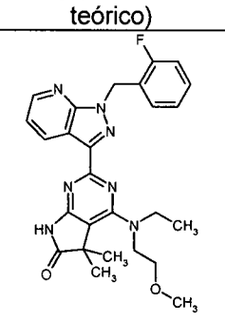
Ejemplo Nº	Estructura Rendimiento (% del valor teórico)	Denominación	Datos analíticos
44	 10,5 mg (21 % del valor teórico)	N-[2-({2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5,5-dimetil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)etil]acetamida	CL/EM (procedimiento 5): T_r = 0,99 min MS (ESIpos): m/z = 489 $[M+H]^+$
45	 28,1 mg (58 % del valor teórico)	2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5,5-dimetil-4-[(tetrahidrofuran-3-ilmetil)amino]-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona	CL/EM (procedimiento 5): T_r = 1,11 min MS (ESIpos): m/z = 488 $[M+H]^+$
46	 2 mg (4 % del valor teórico)	2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5,5-dimetil-4-[(1S,4S)-2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]hept-5-il]-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona	CL/EM (procedimiento 5): T_r = 1,10 min MS (ESIpos): m/z = 486 $[M+H]^+$ Purity: 92 %

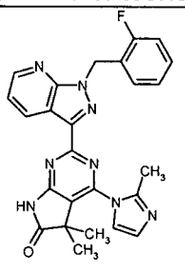
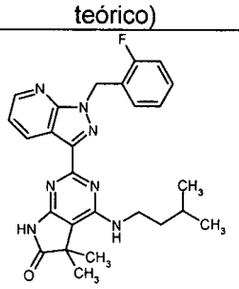
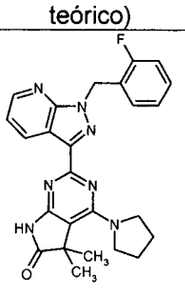
Ejemplo Nº	Estructura Rendimiento (% del valor teórico)	Denominación	Datos analíticos
47	 28,2 mg (52 % del valor teórico)	2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5,5-dimetil-4-{[2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)etil]amino}-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona	CL/EM (procedimiento 5): T_r = 1,02 min MS (ESIpos): m/z = 499 $[M+H]^+$ Purity: 92 %
48	 11,4 mg (17 % del valor teórico)	2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5,5-dimetil-4-{[(1-metil-1H-pirazol-3-il)metil]amino}-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona	CL/EM (procedimiento 5): T_r = 1,05 min MS (ESIpos): m/z = 498 $[M+H]^+$ Purity: 76 %
49	 1,3 mg (3 % del valor teórico)	2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5,5-dimetil-4-(tetrahidrofuran-3-ilamino)-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona	CL/EM (procedimiento 5): T_r = 0,79 min MS (ESIpos): m/z = 474 $[M+H]^+$

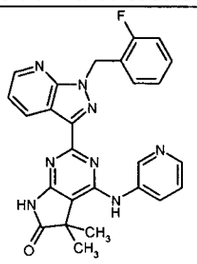
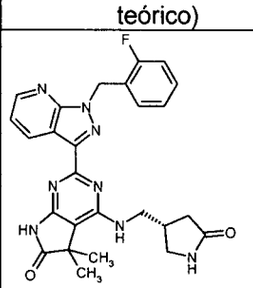
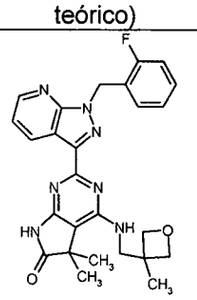
Ejemplo Nº	Estructura Rendimiento (% del valor teórico)	Denominación	Datos analíticos
50	 9,1 mg (17 % del valor teórico)	4-[(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino]-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5,5-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona	CL/EM (procedimiento 5): T_r = 1,08 min MS (ESIpos): m/z = 498 $[M+H]^+$ Purity: 95 %
51	 2,0 mg (4 % del valor teórico)	2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5,5-dimetil-4-(tetrahidro-2H-piran-3-ilamino)-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona	CL/EM (procedimiento 5): T_r = 1,14 min MS (ESIpos): m/z = 488 $[M+H]^+$ Purity: 95 %
52	 17,8 mg (37 % del valor teórico)	2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-4-(4-hidroxipiperidin-1-il)-5,5-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona	CL/EM (procedimiento 5): T_r = 1,04 min MS (ESIpos): m/z = 488 $[M+H]^+$

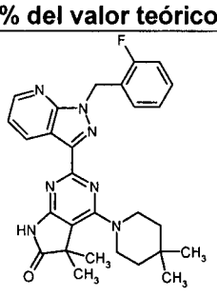
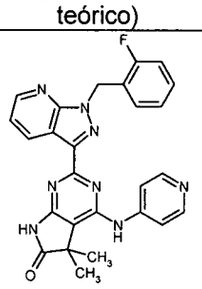
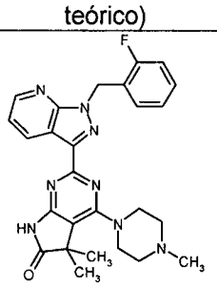
Ejemplo Nº	Estructura Rendimiento (% del valor teórico)	Denominación	Datos analíticos
53	 6,3 mg (11 % del valor teórico)	2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-4-(3-metoxiazetidin-1-il)-5,5-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona	CL/EM (procedimiento 5): T_r = 0,82 min MS (ESIpos): m/z = 474 $[M+H]^+$ Purity: 83 %
54	 0,5 mg (1 % del valor teórico)	2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5,5-dimetil-4-(piperidin-1-il)-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona	CL/EM (procedimiento 5): T_r = 1,26 min MS (ESIpos): m/z = 472 $[M+H]^+$ Purity: 95 %
55	 26,7 mg (49 % del valor teórico)	2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5,5-dimetil-4-[(piridin-2-ilmetil)amino]-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona	CL/EM (procedimiento 5): T_r = 0,95 min MS (ESIpos): m/z = 495 $[M+H]^+$ Purity: 91 %

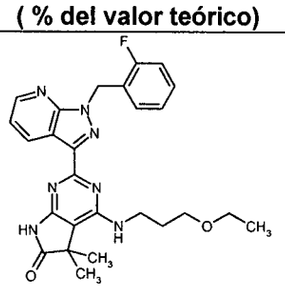
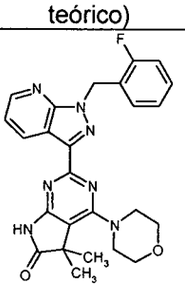
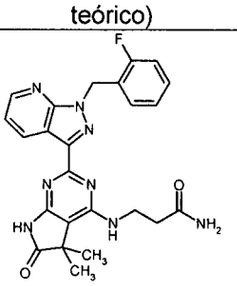
Ejemplo Nº	Estructura Rendimiento (% del valor teórico)	Denominación	Datos analíticos
56	 6,0 mg (12 % del valor teórico)	2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-4-[(2-metoxietil)amino]-5,5-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona	CL/EM (procedimiento 5): T_r = 1,09 min MS (ESIpos): m/z = 462 $[M+H]^+$ Purity: 94 %
57	 24,2 mg (50 % del valor teórico)	2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-4-[(2-hidroxipropil)amino]-5,5-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona	CL/EM (procedimiento 5): T_r = 1,01 min MS (ESIpos): m/z = 461 $[M+H]^+$ Purity: 95 %
58	 25,6 mg (51 % del valor teórico)	2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5,5-dimetil-4-{[2-(1H-pirazol-1-il)etil]amino}-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona	CL/EM (procedimiento 5): T_r = 1,08 min MS (ESIpos): m/z = 498 $[M+H]^+$

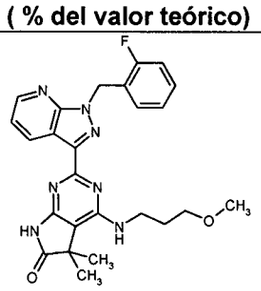
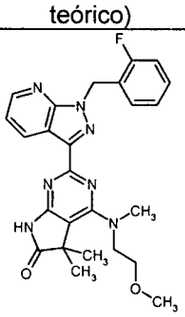
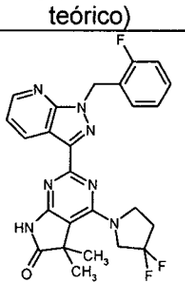
Ejemplo Nº	Estructura Rendimiento (% del valor teórico)	Denominación	Datos analíticos
59	 26,5 mg (51 % del valor teórico)	2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5,5-dimetil-4-{[(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil]amino}-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona	CL/EM (procedimiento 5): T_r = 1,07 min MS (ESIpos): m/z = 498 $[M+H]^+$
60	 22,6 mg (45 % del valor teórico)	2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5,5-dimetil-4-{[(1-metil-1H-imidazol-2-il)metil]amino}-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona	CL/EM (procedimiento 5): T_r = 0,79 min MS (ESIpos): m/z = 498 $[M+H]^+$
61	 1,5 mg (3 % del valor teórico)	4-[etil(2-metoxietil)amino]-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	CL/EM (procedimiento 5): T_r = 1,19 min MS (ESIpos): m/z = 490 $[M+H]^+$

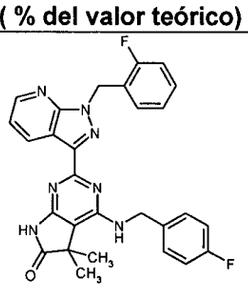
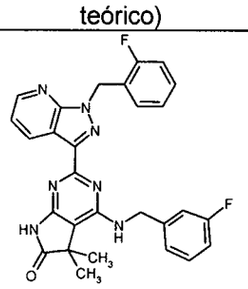
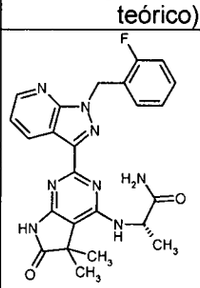
Ejemplo Nº	Estructura Rendimiento (% del valor teórico)	Denominación	Datos analíticos
62	 10,6 mg (23 % del valor teórico)	2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5,5-dimetil-4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona	CL/EM (procedimiento 5): T_r = 0,83 min MS (ESIpos): m/z = 469 $[M+H]^+$
63	 23,7 mg (50 % del valor teórico)	2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5,5-dimetil-4-[(3-metilbutil)amino]-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona	CL/EM (procedimiento 5): T_r = 1,25 min MS (ESIpos): m/z = 474 $[M+H]^+$
64	 11,3 mg (25 % del valor teórico)	2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5,5-dimetil-4-(pirrolidin-1-il)-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona	CL/EM (procedimiento 5): T_r = 1,32 min MS (ESIpos): m/z = 458 $[M+H]^+$

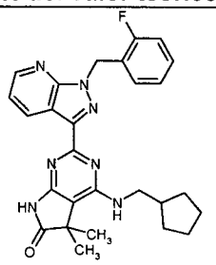
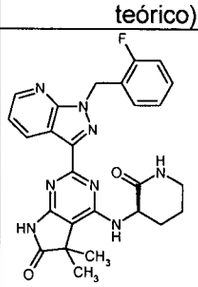
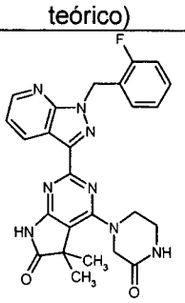
Ejemplo Nº	Estructura Rendimiento (% del valor teórico)	Denominación	Datos analíticos
65	 7,6 mg (16 % del valor teórico)	2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5,5-dimetil-4-(piridin-3-ilamino)-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona	CL/EM (procedimiento 5): T_r = 0,78 min MS (ESIpos): m/z = 481 $[M+H]^+$
66	 24,0 mg (44 % del valor teórico)	2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5,5-dimetil-4-{[(5-oxopirrolidin-3-il)metil]amino}-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona	CL/EM (procedimiento 5): T_r = 0,98 min MS (ESIpos): m/z = 501 $[M+H]^+$ Purity: 91 %
67	 4,4 mg (9 % del valor teórico)	2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5,5-dimetil-4-{[(3-metiloxetan-3-il)metil]amino}-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona	CL/EM (procedimiento 5): T_r = 1,07 min MS (ESIpos): m/z = 488 $[M+H]^+$ Purity: 87 %

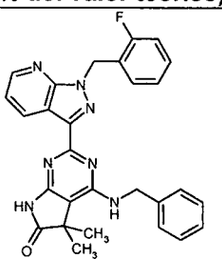
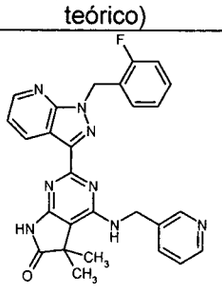
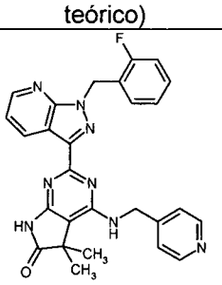
Ejemplo Nº	Estructura Rendimiento (% del valor teórico)	Denominación	Datos analíticos
68	 6,6 mg (12 % del valor teórico)	4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5,5-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona	CL/EM (procedimiento 5): T_r = 1,31 min MS (ESIpos): m/z = 500 $[M+H]^+$ Purity: 93 %
69	 3,7 mg (7 % del valor teórico)	2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5,5-dimetil-4-(piridin-4-ilamino)-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona	CL/EM (procedimiento 5): T_r = 0,79 min MS (ESIpos): m/z = 481 $[M+H]^+$ Purity: 90 %
70	 17,3 mg (36 % del valor teórico)	2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5,5-dimetil-4-(4-metilpiperazin-1-il)-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona	CL/EM (procedimiento 5): T_r = 0,75 min MS (ESIpos): m/z = 487 $[M+H]^+$

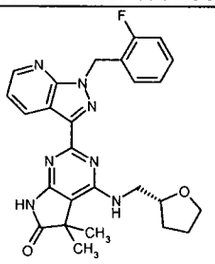
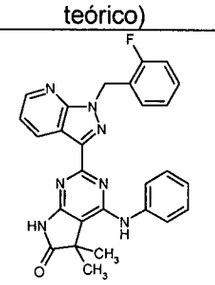
Ejemplo Nº	Estructura Rendimiento (% del valor teórico)	Denominación	Datos analíticos
71	 20,3 mg (41 % del valor teórico)	4-[(3-etoxipropil)amino]-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5,5-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona	CL/EM (procedimiento 5): T_r = 1, 17 min MS (ESIpos): m/z = 490 $[M+H]^+$
72	 17,3 mg (37 % del valor teórico)	2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5,5-dimetil-4-(morpholin-4-il)-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona	CL/EM (procedimiento 5): T_r = 1,13 min MS (ESIpos): m/z = 474 $[M+H]^+$
73	 2,5 mg (5 % del valor teórico)	N^3-{2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5,5-dimetil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-beta-alaninamide	CL/EM (procedimiento 5): T_r = 0,94 min MS (ESIpos): m/z = 475 $[M+H]^+$

Ejemplo Nº	Estructura Rendimiento (% del valor teórico)	Denominación	Datos analíticos
74	 27,9 mg (59 % del valor teórico)	2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-4-[(3-metoxipropil)amino]-5,5-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona	CL/EM (procedimiento 5): T_r = 1,14 min MS (ESIpos): m/z = 476 $[M+H]^+$
75	 2,1 mg (4 % del valor teórico)	2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-4-[(2-metoxietil)(metil)amino]-5,5-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona	CL/EM (procedimiento 5): T_r = 1,15 min MS (ESIpos): m/z = 476 $[M+H]^+$
76	 7,7 mg (16 % del valor teórico)	4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-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	CL/EM (procedimiento 5): T_r = 1,19 min MS (ESIpos): m/z = 494 $[M+H]^+$

Ejemplo Nº	Estructura Rendimiento (% del valor teórico)	Denominación	Datos analíticos
77	 1,0 mg (2 % del valor teórico)	4-[(4-fluorobencil)amino]-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	CL/EM (procedimiento 5): T_r = 1,19 min MS (ESIpos): m/z = 512 $[M+H]^+$
78	 28,0 mg (55 % del valor teórico)	4-[(3-fluorobencil)amino]-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	CL/EM (procedimiento 5): T_r = 1,20 min MS (ESIpos): m/z = 512 $[M+H]^+$
79	 0,6 mg (1 % del valor teórico)	N_2-{2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5,5-dimetil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-L-alaninamida	CL/EM (procedimiento 5): T_r = 0,96 min MS (ESIpos): m/z = 475 $[M+H]^+$ Purity: 94 %

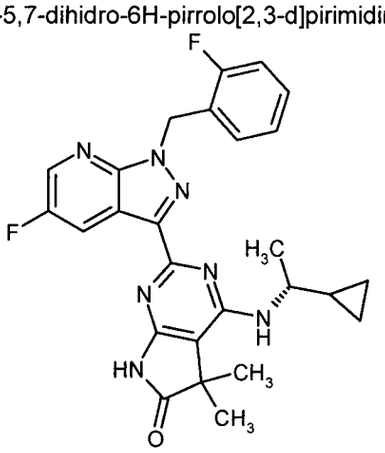
Ejemplo Nº	Estructura Rendimiento (% del valor teórico)	Denominación	Datos analíticos
80	 0,8 mg (2 % del valor teórico)	4-[(ciclopentilmetil) amino]-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5,5-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona	CL/EM (procedimiento 5): T_r = 1,27 min MS (ESIpos): m/z = 486 $[M+H]^+$
81	 21,3 mg (39 % del valor teórico)	2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5,5-dimetil-4-[(2-oxopiperidin-3-il)amino]-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona	CL/EM (procedimiento 5): T_r = 1,01 min MS (ESIpos): m/z = 501 $[M+H]^+$ Purity: 92 %
82	 0,8 mg (2 % del valor teórico)	2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5,5-dimetil-4-(3-oxopiperazin-1-il)-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona	CL/EM (procedimiento 5): T_r = 0,98 min MS (ESIpos): m/z = 487 $[M+H]^+$

Ejemplo Nº	Estructura Rendimiento (% del valor teórico)	Denominación	Datos analíticos
83	 24,3 mg (49 % del valor teórico)	4-(bencilamino)-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	CL/EM (procedimiento 5): T_r = 1,20 min MS (ESIpos): m/z = 494 $[M+H]^+$
84	 22,9 mg (46 % del valor teórico)	2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5,5-dimetil-4-[(piridin-3-ilmetil)amino]-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona	CL/EM (procedimiento 5): T_r = 0,91 min MS (ESIpos): m/z = 495 $[M+H]^+$
85	 16,5 mg (33 % del valor teórico)	2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5,5-dimetil-4-[(piridin-4-ilmetil)amino]-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona	CL/EM (procedimiento 5): T_r = 0,87 min MS (ESIpos): m/z = 495 $[M+H]^+$

Ejemplo Nº	Estructura Rendimiento (% del valor teórico)	Denominación	Datos analíticos
86	 23,2 mg (48 % del valor teórico)	2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5,5-dimetil-4-[(tetrahidrofuran-2-ilmetil)amino]-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona	CL/EM (procedimiento 5): T_r = 1,12 min MS (ESIpos): m/z = 488 $[M+H]^+$
87	 17,6 mg (37 % del valor teórico)	2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5,5-dimetil-4-(phenilamino)-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona	CL/EM (procedimiento 5): T_r = 1,21 min MS (ESIpos): m/z = 480 $[M+H]^+$

Ejemplo 88

4-{[(1R)-1-Ciclopropiletil]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



En un recipiente de reacción adecuado para microondas, se disolvieron 150 mg (0,186 mmol, aproximadamente el 66 % de pureza) del ejemplo 16A en 1-metil-2-

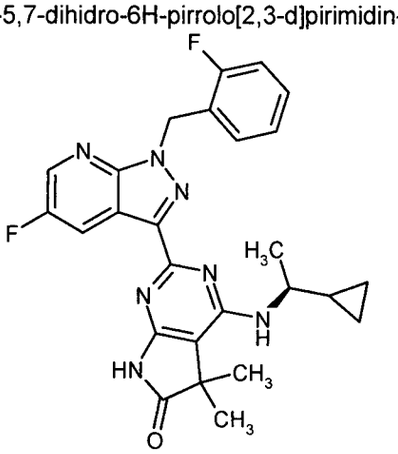
pirrolidona (3,5 ml) y se añadieron 0,5 ml de (R)-1-ciclopropiletilamina. Después se selló con un septo correspondiente y se calentó en el microondas a 150 ° C durante 3 h. Después de enfriar, la mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (gradiente de acetonitrilo:agua:agua + el 1 % de ácido trifluoroacético – (70:24:6).Se obtuvieron 54 mg (59 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): T_r = 1,29 min; EM (ESIpos): m/z = 490 (M+H)+

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 0,19-0,25 (m, 1H), 0,35-0,41 (m, 2H), 0,48-0,53 (m, 1H), 1,13-1,21 (m, 1H), 1,35 (d, 3H), 1,39 (2s, 6H), 4,00-4,06 (m, 1H), 5,82 (s, 2H), 6,29 (d, 1H), 7,12-7,16 (m, 1H), 7,19-7,24 (m, 2H), 7,33-7,39 (m, 1H), 8,42 (dd, 1H), 8,71 (dd, 1H), 10,99 (s, 1H).

Ejemplo 89

4-{[(1S)-1-Ciclopropiletil]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



En un recipiente de reacción adecuado para microondas, se disolvieron 150 mg (0,186 mmol, aproximadamente el 66 % de pureza) del ejemplo 16A en 1-metil-2-pirrolidona (3,5 ml) y se añadieron 0,5 ml de (S)-1-ciclopropiletilamina. Después se selló con un septo correspondiente y se calentó en el microondas a 150 ° C durante 3 h. Después de enfriar, la mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (gradiente de acetonitrilo:agua:agua + el 1 % de ácido trifluoroacético – (70:24:6).). Se obtuvieron 69 mg (75 % del valor teórico) del compuesto del

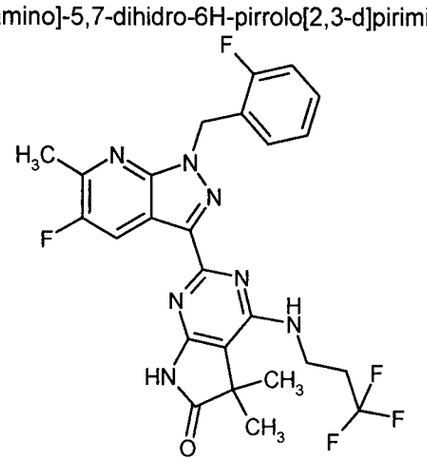
título.

CL-EM (procedimiento 1): T_r = 1,29 min; EM (ESIpos): m/z = 490 (M+H)+

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 0,19-0,25 (m, 1H), 0,35-0,41 (m, 2H), 0,48-0,53 (m, 1H), 1,13-1,21 (m, 1H), 1,35 (d, 3H), 1,39 (2s, 6H), 4,00-4,06 (m, 1H), 5,82 (s, 2H), 6,29 (d, 1H), 7,12-7,16 (m, 1H), 7,19-7,24 (m, 2H), 7,33-7,39 (m, 1H), 8,42 (dd, 1H), 8,71 (dd, 1H), 10,99 (s, 1H).

Ejemplo 90

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



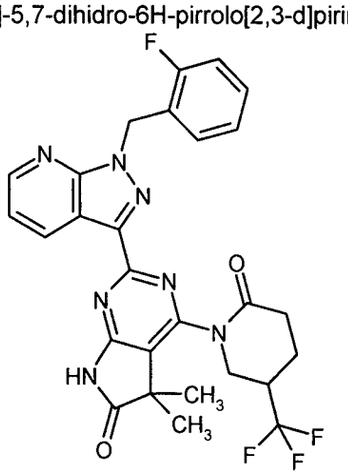
En un recipiente de reacción adecuado para microondas, se disolvieron 150 mg (0,231 mmol, aproximadamente el 84 % de pureza) del ejemplo 53A en 1-metil-2-pirrolidona (3 ml) y se añadieron 1 ml de trifluoropropil-1-amina. Después se selló con un septo correspondiente y se calentó en el microondas a 150 ° C durante 3 h. Después de enfriar, la mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (gradiente de acetonitrilo:agua (+ el 0,05 % de ácido fórmico)). Se obtuvieron 89 mg (73 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): T_r = 1,27 min; EM (ESIpos): m/z = 532 (M+H)+

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,35 (s, 6H), 2,62 (d, 3H), 2,64-2,73 (m, 2H), 3,81 (c, 2H), 5,78 (s, 2H), 6,84 (t, 1H), 7,12-7,25 (m, 3H), 7,33-7,39 (m, 1H), 8,36 (d, 1H), 11,05 (s a, 1H).

Ejemplo 91

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



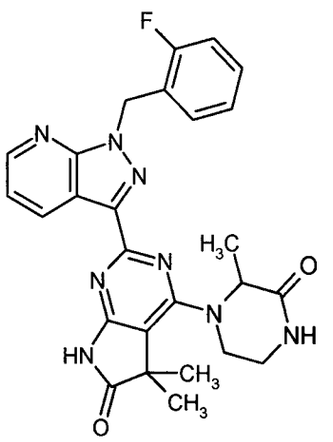
En atmósfera de argón, se suspendieron 200 mg (62 % de pureza, 0,24 mmol) de 2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-4-yodo-5,5-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona (ejemplo 15A) en 2,5 ml de acetonitrilo absoluto y se añadieron 806 mg (4,82 mmol) de 5-(trifluorometil)piperidin-2-ona, 157 mg (0,48 mmol) de carbonato de cesio, 7 mg (0,05 mmol) de óxido de cobre(I) y 26 mg (0,19 mmol) de 2-hidroxibenzaldehído-oxima. La mezcla se calentó en el microondas durante 1 h a 200 °C. La solución de reacción se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo/agua, gradiente 20:80 → 100:0). Se obtuvieron 15 mg (11 % del valor teórico) del compuesto objetivo.

CL-EM (procedimiento 1): T_r = 1,07 min; EM (ESIpos): m/z = 554 $[M+H]^+$

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,31 (d, 6H), 1,41 (s, 6H), 2,05-2,24 (m, 2H), 2,59-2,78 (m, 3H), 3,76-3,87 (m, 2H), 5,89 (s, 2H), 7,12-7,18 (m, 2H), 7,23 (t, 1H), 7,33-7,38 (m, 1H), 7,46 (dd, 1H), 8,69 (d, 1H), 8,87 (d, 1H), 11,82 (s, 1H).

Ejemplo 92

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



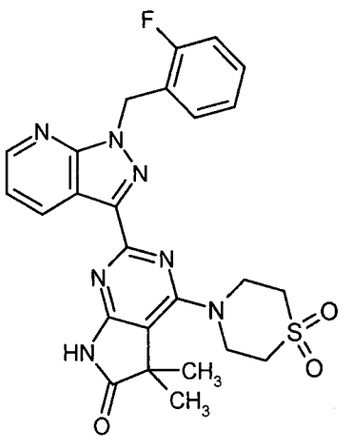
En atmósfera de argón, se suspendieron 200 mg (62 % de pureza, 0,24 mmol) de 2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-4-yodo-5,5-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona (ejemplo 15A) en 4 ml de 1-metil-2-pirrolidona absoluta y se añadieron 550 mg (4,82 mmol) de 3-metilpiperazin-2-ona. La mezcla se calentó en el microondas durante 3 h a 150 °C y 3 h a 220 °C. Después de enfriar, la mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo/agua, gradiente 20:80 → 100:0). Se obtuvieron 61 mg (100 % de pureza, 50 % del valor teórico) del compuesto objetivo.

CL-EM (procedimiento 8): T_r = 2,55 min; EM (ESIpos): m/z = 501 $[M+H]^+$

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,42-1,45 (m, 9H), 3,54-3,61 (m, 1H), 4,13-4,18 (m, 1H), 4,97 (c, 1H), 5,86 (s, 2H), 7,12-7,25 (m, 3H), 7,33-7,39 (m, 1H), 7,45 (dd, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,67 (dd, 1H), 8,76 (dd, 1H), 11,40 (s a, 1H).

Ejemplo 93

4-(Dioxidotiomorfolin-4-il)-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



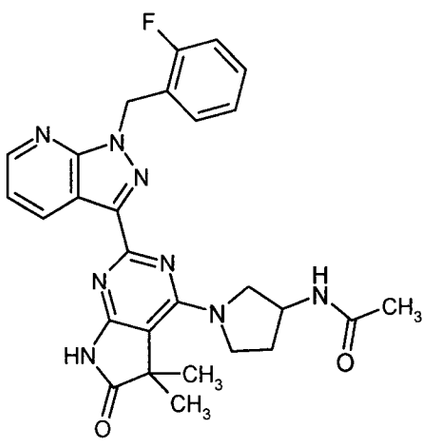
En atmósfera de argón, se suspendieron 200 mg (62 % de pureza, 0,24 mmol) de 2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-4-yodo-5,5-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona (ejemplo 15A) en 4 ml de 1-metil-2-pirrolidona absoluta y se añadieron 652 mg (4,82 mmol) de 1,1-dióxido de tiomorfolina. La mezcla se calentó en el microondas durante 3 h a 150 °C y 1 h a 200 °C. Después de enfriar, la mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo/agua con el 0,1 % de ácido fórmico, gradiente 20:80 → 100:0). Se obtuvieron 72 mg (57 % del valor teórico) del compuesto objetivo.

CL-EM (procedimiento 1): T_r = 0,96 min; EM (ESIpos): m/z = 522 $[M+H]^+$

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,43 (s, 6H), 3,36-3,39 (m, 4H), 4,14-4,17 (m, 4H), 5,85 (s, 2H), 7,11-7,25 (m, 3H), 7,33-7,39 (m, 1H), 7,44 (dd, 1H), 8,66-8,71 (m, 2H), 11,45 (s, 1H).

Ejemplo 94

N-(1-{2-[1-(2-Fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5,5-dimetil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}pirrolidin-3-il)acetamida



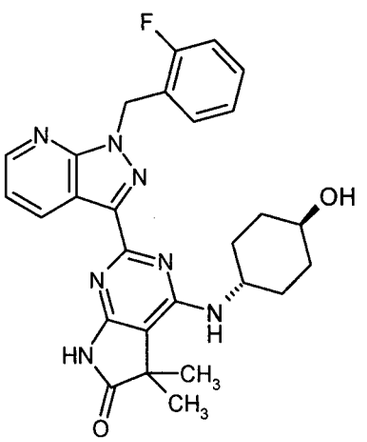
En atmósfera de argón, se suspendieron 200 mg (62 % de pureza, 0,24 mmol) de 2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-4-yodo-5,5-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona (ejemplo 15A) en 4 ml de 1-metil-2-pirrolidona absoluta y se añadieron 618 mg (4,82 mmol) de N-(pirrolidin-3-il)acetamida. La mezcla se calentó en el microondas a 150 °C durante 3 h. Después de enfriar, la mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo/agua con el 0,1 % de ácido fórmico, gradiente 20:80 → 100:0). Se obtuvieron 122 mg (98 % del valor teórico) del compuesto objetivo.

CL-EM (procedimiento 1): T_r = 0,91 min; EM (ESIpos): m/z = 515 $[M+H]^+$

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,42 (s, 6H), 1,83 (s, 3H), 1,90-2,01 (m, 1H), 2,17-2,25 (m, 1H), 3,65 (dd, 1H), 3,81-3,97 (m, 3H), 4,33-4,40 (m, 1H), 5,84 (s, 2H), 7,12-7,25 (m, 3H), 7,32-7,40 (m, 1H), 7,43 (dd, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,65 (dd, 1H), 8,86 (dd, 1H), 11,21 (s, 1H).

Ejemplo 95

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



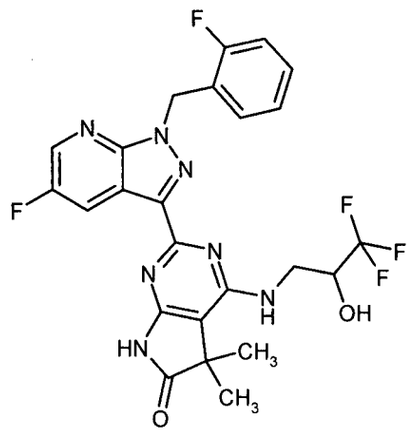
En atmósfera de argón, se suspendieron 200 mg (62 % de pureza, 0,24 mmol) de 2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-4-yodo-5,5-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona (ejemplo 15A) en 4 ml de 1-metil-2-pirrolidona absoluta y se añadieron 555 mg (4,82 mmol) de trans-4-aminociclohexanol. La mezcla se calentó en el microondas a 150 °C durante 3 h. Después de enfriar, la mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo/agua con el 0,1 % de ácido fórmico, gradiente 20:80 → 100:0). Se obtuvieron 91 mg (73 % del valor teórico) del compuesto objetivo.

CL-EM (procedimiento 1): T_r = 0,92 min; EM (ESIpos): m/z = 502 $[M+H]^+$

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,31-1,41 (m, 2H), 1,36 (s, 6H), 1,49-1,58 (m, 2H), 1,91-1,98 (m, 4H), 3,42-3,51 (m, 1H), 4,12-4,22 (m, 1H), 4,61 (d, 1H), 5,83 (s, 2H), 6,15 (d, 1H), 7,12-7,25 (m, 3H), 7,33-7,38 (m, 1H), 7,41 (dd, 1H), 8,66 (dd, 1H), 8,80 (dd, 1H), 11,21 (s, 1H).

Ejemplo 96

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



En un recipiente de reacción adecuado para microondas, se disolvieron 300 mg (0,372 mmol, 66 % de pureza) del ejemplo 16A en 1-metil-2-pirrolidona (5 ml) y se añadieron 300 mg (2,324 mmol) de 3-amino-1,1,1-trifluoro-2-propanol. Después se selló con un septo correspondiente y se calentó en el microondas a 150 ° C durante 3 h. Después de enfriar, la mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (gradiente de acetonitrilo:agua (+ el 0,05 % de ácido fórmico)). Se obtuvieron 164 mg (83 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): T_r = 1,12 min; EM (ESIpos): m/z = 534 (M+H)+

Separación en enantiómeros:

Se separaron 164 mg del racemato obtenido en los enantiómeros mediante HPLC preparativa (disolvente: ((iso-hexano:etanol + el 0,2 % de ácido trifluoroacético + el 1 % de agua) 80/20), longitud de onda: 210 nm en fase quiral (Daicel Chiralpak OZ-H (HPLC), 5 µM 250 x 20 mm).

Ejemplo 96-1 (Enantiómero 1):

Rendimiento: 42 mg

ee = 99 % (HPLC analítica: (disolvente: (iso-hexano:etanol 80/20) + el 0,2 % de ácido trifluoroacético + el 1 % de agua en fase quiral (Chiralcel OZ-H, 5 µM 250*4,6 mm)

T_r = 5,004 min

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,36 (s, 3H), 1,37 (s, 3H), 3,61-3,68

(m, 1H), 3,91-3,97 (m, 1H), 4,32-4,42 (m, 1H), 5,82 (s, 2H), 6,56 (d, 1H), 6,90 (t, 1H), 7,13-7,26 (m, 3H), 7,34-7,39 (m, 1H), 8,53 (dd, 1H), 8,71 (dd, 1H), 11,05 (s a, 1H).

Ejemplo 96-2 (Enantiómero 2):

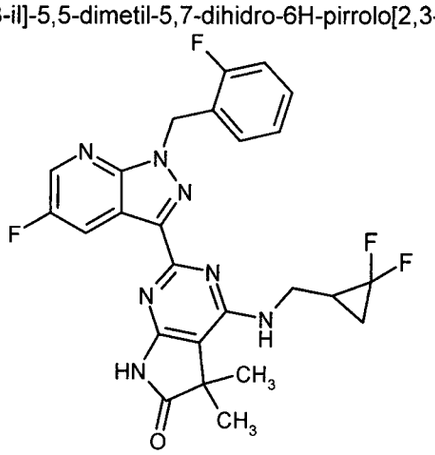
Rendimiento: 31 mg

ee = 96 % (HPLC analítica: (disolvente: (iso-hexano:etanol 80/20) + el 0,2 % de ácido trifluoroacético + el 1 % de agua en fase quiral (Chiralcel OZ-H, 5 µM 250*4,6 mm)

T_r = 5,044 min

Ejemplo 97

4-{[(2,2-Difluorociclopropil)metil]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



En un recipiente de reacción adecuado para microondas, se disolvieron 100 mg (0,115 mmol, 61 % de pureza) del ejemplo 16A en 1-metil-2-pirrolidona (3 ml) y se añadieron 164 mg (1,146 mmol) de clorhidrato de 2,2-difluorociclopropilmetilamina y 0,24 ml (1,375 mmol) de N,N-diisopropiletilamina. Después, el recipiente de reacción se selló con un septo correspondiente y se calentó en el microondas a 150 ° C durante 12 h. Después de enfriar, la mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (gradiente de acetonitrilo:agua (+ el 0,05 % de ácido

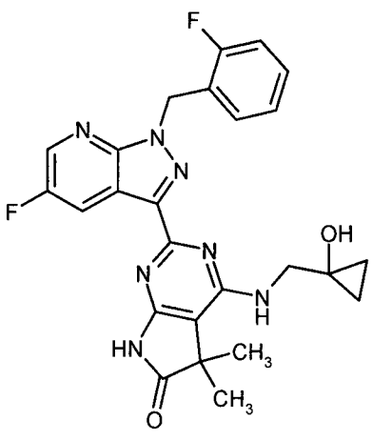
fórmico)). Se obtuvieron 21 mg (35 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): T_r = 1,20 min; EM (ESIpos): m/z = 512 (M+H)+

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,37 (s, 6H), 1,42-1,50 (m, 1H), 1,53-1,61 (m, 1H), 2,12-2,22 (m, 1H), 3,57-3,63 (m, 1H), 3,73-3,79 (m, 1H), 5,83 (s, 2H), 6,98 (t, 1H), 7,13-7,17 (m, 1H), 7,20-7,26 (m, 2H), 7,34-7,39 (m, 1H), 8,51 (dd, 1H), 8,72 (dd, 1H), 11,06 (s, 1H).

Ejemplo 98

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



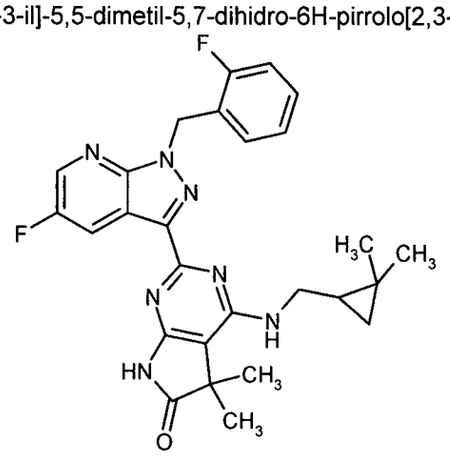
En un recipiente de reacción adecuado para microondas, se disolvieron 200 mg (0,376 mmol) del ejemplo 16A en 1-metil-2-pirrolidona (3 ml) y se añadieron 98 mg (1,127 mmol) de 1-(aminometil)-ciclopropanol. Después, el recipiente de reacción se selló con un septo correspondiente y se calentó en el microondas a 150 ° C durante 12 h. Después de enfriar, la mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (gradiente de acetonitrilo:agua (+ el 0,05 % de ácido fórmico)). Se obtuvieron 56 mg (31 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): T_r = 1,07 min; EM (ESIpos): m/z = 492 (M+H)+

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 0,56-0,63 (m, 4H), 1,37 (s, 6H), 3,77-3,79 (m, 2H), 5,54 (s, 1H), 5,82 (s, 2H), 6,58 (m, 1H), 7,12-7,16 (m, 1H), 7,20-7,25 (m, 2H), 7,34-7,39 (m, 1H), 8,60 (dd, 1H), 8,71 (dd, 1H), 11,02 (s, 1H).

Ejemplo 99

4-{[(2,2-Dimetilciclopropil)metil]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



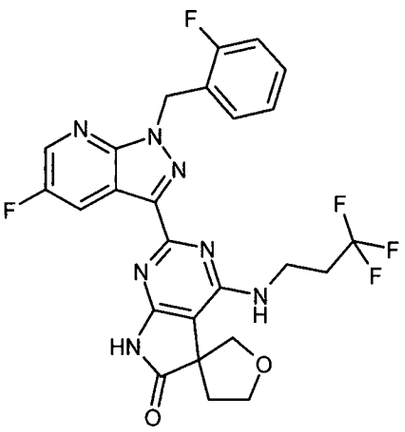
En un recipiente de reacción adecuado para microondas, se disolvieron 200 mg (0,376 mmol) del ejemplo 16A en 1-metil-2-pirrolidona (3 ml) y se añadieron 254 mg (1,879 mmol) de clorhidrato de 1(2,2-dimetilciclopropil)metilamina y 0,393 ml (2,254 mmol) de N,N-diisopropiletilamina. Después se selló con un septo correspondiente y se calentó en el microondas a 150 ° C durante 3 h. Después de enfriar, la mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (gradiente de acetonitrilo:agua (+ el 0,05 % de ácido fórmico)). Se obtuvieron 64 mg (33 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): T_r = 1,38 min; EM (ESIpos): m/z = 504 (M+H)+

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 0,24 (dd, 1H), 0,43 (dd, 1H), 1,02 (s, 3H), 1,08-1,15 (m, 1H), 1,17 (s, 3H), 1,37 (s, 6H), 3,30-3,41 (m, 1H), 3,70-3,76 (m, 1H), 5,82 (s, 2H), 6,81 (t, 1H), 7,13-7,17 (m, 1H), 7,20-7,26 (m, 2H), 7,34-7,39 (m, 1H), 8,58 (dd, 1H), 8,72 (dd, 1H), 11,01 (s, 1H).

Ejemplo 100

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



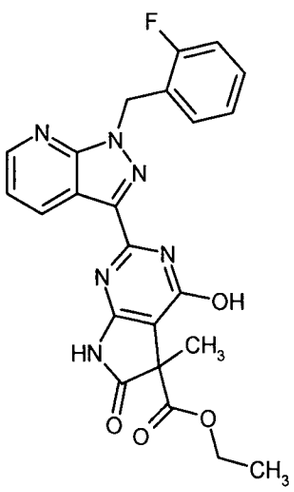
En un recipiente de reacción adecuado para microondas, se disolvieron 84 mg (0,150 mmol) del ejemplo 58A en 1-metil-2-pirrolidona (3 ml) y se añadieron 112 mg (0,750 mmol) de clorhidrato de 3,3,3-trifluoropropil-1-amina y 0,157 ml (0,900 mmol) de N,N-diisopropiletilamina. Después, el recipiente de reacción se selló con un septo correspondiente y se calentó en el microondas a 150 ° C durante 3 h. Después de enfriar, la mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (gradiente de acetonitrilo:agua (+ el 0,05 % de ácido fórmico)). Se obtuvieron 27 mg (33 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): T_r = 1,23 min; EM (ESIpos): m/z = 546 (M+H)+

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 2,19-2,29 (m, 2H), 2,63-2,75 (m, 2H), 3,70 (d, 1H), 3,79-3,95 (m, 3H), 4,09 (d, 1H), 4,26-4,32 (m, 1H), 5,84 (s, 2H), 6,41(t, 1H), 7,13-7,17 (m, 1H), 7,21-7,28 (m, 2H), 7,34-7,39 (m, 1H), 8,48 (dd, 1H), 8,73 (dd, 1H), 11,24 (s, 1H).

Ejemplo 101

2-[1-(2-Fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-4-hidroxi-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carboxilato de etilo



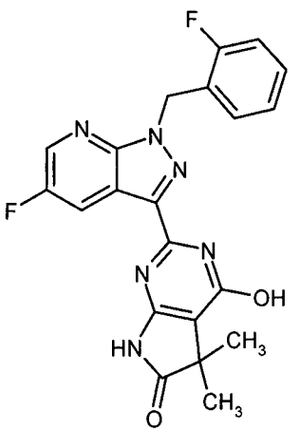
Se hizo reaccionar 1,00 g (2,167 mmol) del ejemplo 59A de forma análoga a la especificación del ejemplo 15A. Se obtuvieron 173 mg (17 % del valor teórico) del compuesto del título y 0,887 g de 2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-4-yodo-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carboxilato de etilo (ejemplo 60A).

CL-EM (procedimiento 1): T_r = 0,96 min; EM (ESIpos): m/z = 462 (M+H)+

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,09 (t, 3H), 1,55 (s, 3H), 4,10 (c, 2H), 5,87 (s, 2H), 7,13-7,17 (m, 1H), 7,21-7,26 (m, 1H), 7,36-7,40 (m, 2H), 7,50 (dd, 1H), 8,73-8,78 (m, 2H), 11,48 (s a, 1H), 12,72 (s a, 1H).

Ejemplo 102

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



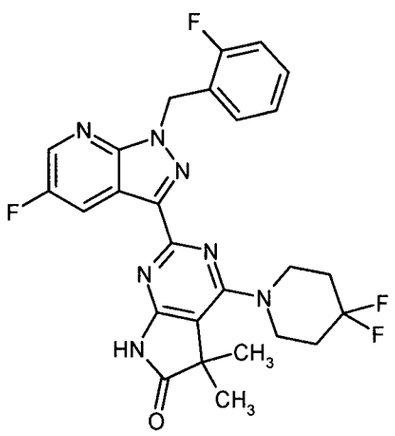
Se disolvieron 200 mg (0,376 mmol) del ejemplo 16A en 3 ml de agua y 3 ml de tetrahidrofurano en un recipiente de reacción adecuado para microondas, el recipiente de reacción se selló con un septo y se calentó en el microondas durante 1 h a 140 °C. Después, se añadieron 1,127 ml (1,127 mmol) de solución de hidróxido de sodio 1 M y se calentó en el microondas durante otras 14 h a 140°C. Después de enfriar, la mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (gradiente de acetonitrilo:agua (+ el 0,05 % de ácido fórmico)). Se obtuvieron 24 mg (15 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): T_r = 0,96 min; EM (ESIpos): m/z = 423 (M+H)+

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,33 (s, 6H), 5,85 (s, 2H), 7,14-7,18 (m, 1H), 7,22-7,26 (m, 1H), 7,34-7,41 (m, 2H), 8,55 (s a, 1H), 8,78 (dd, 1H), 11,10 (s a, 1H), 12,11 y 12,61 (s a, junto 1H).

Ejemplo 103

4-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-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



En un recipiente de reacción adecuado para microondas, se disolvieron 100 mg (0,18 mmol) de 2-[5-fluoro-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-4-yodo-5,5-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona (ejemplo 16A) en 1-metil-2-pirrolidona (3,1 ml) y se añadieron 0,19 ml (1,07 mmol) de N,N-diisopropiletilamina y 140 mg (0,89 mmol) de clorhidrato de 4,4-difluoropiperidina. Después, el recipiente de reacción se selló con un septo y se calentó en el microondas durante 5 h a 150 °C. Después se añadieron de nuevo las mismas cantidades de N,N-diisopropiletilamina y clorhidrato de 4,4-difluoropiperidina a la solución de reacción y la mezcla de reacción se agitó durante 6 h a 150 °C en el microondas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, el sólido precipitado se agitó durante 30 min a temperatura ambiente y después se retiró por filtración. El sólido precipitado se agitó con 1 ml de acetonitrilo, el sólido se retiró por filtración y se lavó con 0,5 ml de acetonitrilo. Se obtuvieron 63 mg (64 % del valor teórico) del compuesto objetivo.

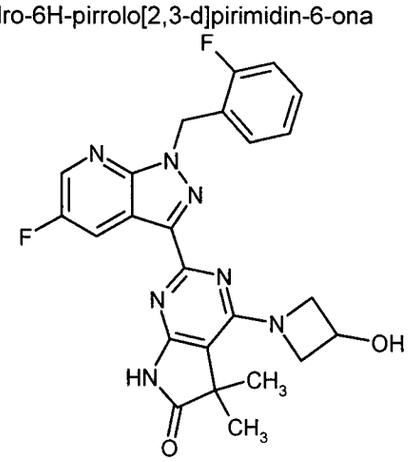
CL-EM (procedimiento 1): T_r = 1,29 min; EM (ESIpos): m/z = 526 (M+H)+

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,44 (s, 6H), 2,10-2,23 (m, 4H), 3,79-3,90 (m, 4H), 5,84 (s, 2H), 7,10-7,28 (m, 3H), 7,32-7,40 (m, 1H), 8,42-8,48 (m, 1H), 8,70-8,76 (m, 1H), 11,35 (s, 1H).

Ejemplo 104

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

il)-5,5-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona



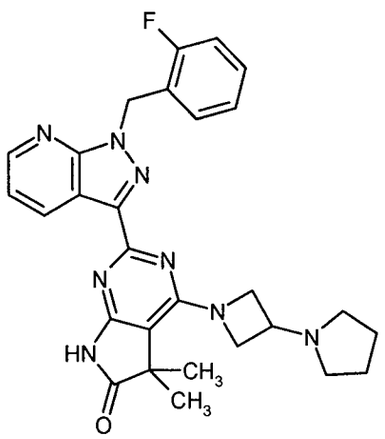
En un recipiente de reacción adecuado para microondas, se disolvieron 100 mg (0,18 mmol, aproximadamente el 95 % de pureza) de 2-[5-fluoro-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-4-yodo-5,5-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona (ejemplo 16A) en 1-metil-2-pirrolidona (3,1 ml) y se añadieron 0,19 ml (1,07 mmol) de N,N-diisopropiletilamina y 97 mg (0,89 mmol) de clorhidrato de azetidin-3-ol. Después, el recipiente de reacción se selló con un septo y se calentó en el microondas a 150 °C durante 3 h. Después de enfriar, se añadió agua/ácido trifluoroacético a la mezcla de reacción y el sólido resultante se retiró por filtración. El filtrado se purificó mediante HPLC preparativa (gradiente de acetonitrilo:agua (+ el 0,1 % de ácido trifluoroacético)). Se obtuvieron 19 mg (21 % del valor teórico, 93 % de pureza) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): T_r = 1,01 min; EM (ESIpos): m/z = 478 (M+H)+

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,34 (s, 6H), 4,03-4,09 (m, 2H), 4,50-4,57 (m, 2H), 4,62-4,69 (m, 1H), 5,83 (s, 2H), 7,15 (t, 1H), 7,19-7,26 (m, 2H), 7,33-7,40 (m, 1H), 8,53 (dd, 1H), 8,71-8,73 (m, 1H), 11,19 (s, 1H).

Ejemplo 105

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



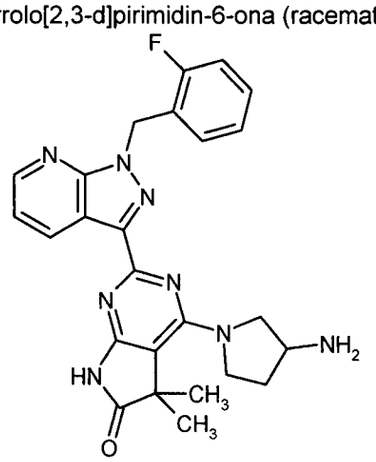
En un recipiente de reacción adecuado para microondas, se disolvieron 150 mg (0,21 mmol, aproximadamente el 71 % de pureza) de 2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-4-yodo-5,5-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona (ejemplo 15A) en 1-metil-2-pirrolidona (3,1 ml) y se añadieron 0,29 ml (1,66 mmol) de N,N-diisopropiletilamina y 165 mg (0,83 mmol) de diclorhidrato de 1-(azetidin-3-il)pirrolidina. Después, el recipiente de reacción se selló con un septo y se calentó en el microondas a 150 °C durante 6 h. Después de enfriar, se añadió agua a la mezcla de reacción. Se agitó durante 30 min y se filtró para eliminar el sólido resultante. El filtrado se purificó mediante HPLC preparativa (gradiente de acetonitrilo:agua (+ el 0,1 % de ácido trifluoroacético)). La fracción de producto se disolvió en diclorometano y se lavó dos veces con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró mediante evaporación. Se obtuvieron 52 mg (46 % del valor teórico, 94 % de pureza) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): T_r = 0,71 min; EM (ESIpos): m/z = 513 (M+H)+

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,34 (s, 6H), 1,70-1,79 (m, 4H), 2,48-2,57 (m, enmascarado por la señal de DMSO), 3,41-3,51 (m, 1H), 4,10-4,18 (m, 2H), 4,37-4,43 (m, 2H), 5,83 (s, 2H), 7,10-7,28 (m, 3H), 7,31-7,46 (m, 2H), 8,62-8,66 (m, 1H), 8,85-8,89 (m, 1H), 11,20 (s, 1H).

Ejemplo 106

4-(3-Aminopirrolidin-1-il)-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 (racemato)



Se añadieron 0,71 ml de una solución 2 N de cloruro de hidrógeno en dietiléter a 81 mg (0,24 mmol) de (1-{2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5,5-dimetil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}pirrolidin-3-il)carbamato de terc-butilo (racemato, ejemplo 61A) y se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. La solución de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa (gradiente de acetonitrilo:agua (+ el 0,1 % de ácido trifluoroacético)). Las fracciones concentradas se disolvieron en diclorometano y se lavaron dos veces con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Las fases acuosas combinadas se extrajeron dos veces con ciclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron por evaporación. Se obtuvieron 37 mg (55 % del valor teórico) del compuesto objetivo.

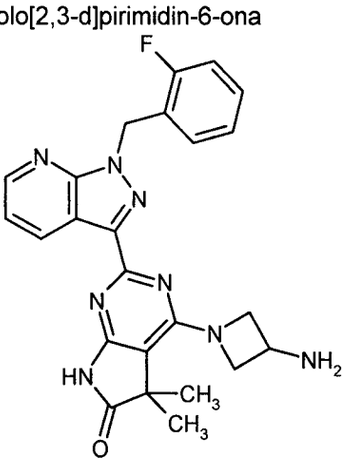
CL-EM (procedimiento 1): T_r = 0,73 min; EM (ESIpos): m/z = 473 $[M+H]^+$

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,42 (s, 6H), 1,70-1,79 (m, 1H), 2,06-2,16 (m, 1H), 3,39-3,45 (m, 1H), 3,58-3,63 (m, 1H), 3,73-3,82 (m, 1H), 3,83-3,94 (m, 2H), 5,83 (s, 2H), 7,10-7,26 (m, 3H), 7,31-7,39 (m, 1H), 7,42 (dd, 1H), 8,65 (dd, 1H), 8,88 (dd, 1H), 11,29 (s a, 1H).

Ejemplo 107

4-(3-Aminoazetidin-1-il)-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



Se añadieron 0,66 ml de una solución 2 N de cloruro de hidrógeno en dietiléter a 81 mg (0,13 mmol) de (1-{2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5,5-dimetil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}pirrolidin-3-il)carbamato de terc-butilo (ejemplo 62A) y se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. La solución de reacción se concentró por evaporación y se purificó dos veces mediante HPLC preparativa (gradiente de acetonitrilo:agua (+ el 0,1 % de ácido trifluoroacético)). Las fracciones concentradas se disolvieron en diclorometano y se lavaron dos veces con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Las fases acuosas combinadas se extrajeron dos veces con ciclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron por evaporación. Se obtuvieron 31 mg (49 % del valor teórico) del compuesto objetivo.

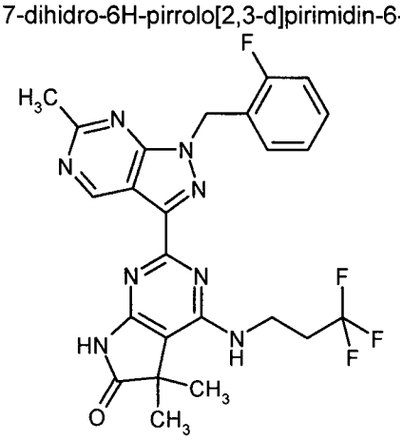
CL-EM (procedimiento 1): T_r = 0,71 min; EM (ESIpos): m/z = 459 $[M+H]^+$

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,33 (s, 6H), 2,22 (s a, 2H), 3,83-3,98 (m, 3H), 4,46 (t, 2H), 5,82 (s, 2H), 7,10-7,27 (m, 3H), 7,31-7,38 (m, 1H), 7,42 (dd, 1H), 8,65 (dd, 1H), 8,88 (dd, 1H), 11,18 (s, 1H).

Ejemplo 108

2-[1-(2-Fluorobencil)-6-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-5,5-dimetil-4-[(3,3,3-

trifluoropropil)amino]-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona



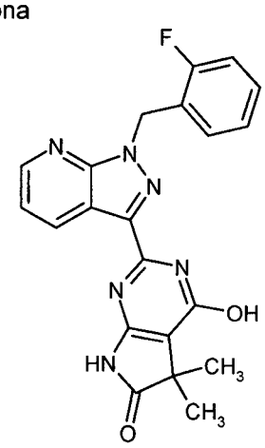
El compuesto del título se preparó de forma similar a la especificación del ejemplo 35 partiendo de 100 mg (0,16 mmol) del ejemplo 70A y 372 mg (3,29 mmol) de 3,3,3-trifluoro-propilamina. Rendimiento: 38 mg (44 % del valor teórico)

CL-EM (procedimiento 1): T_r = 1,11 min; EM (ESIpos): m/z = 515 $[M+H]^+$

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,37 (s, 6H), 2,59-2,74 (m, 2H), 2,78 (s, 3H), 3,83 (c, 2H), 5,75 (s, 2H), 6,89 (t, 1H), 7,10-7,29 (m, 3H), 7,32-7,43 (m, 1H), 9,65 (s, 1H), 11,11 (s, 1H).

Ejemplo 109

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



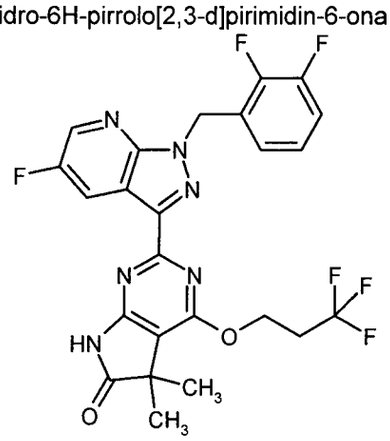
Se disolvieron 6,0 g (14,87 mmol) del ejemplo 13A en 60 ml de ácido trifluoroacético (calentamiento) y se enfrió en un baño de hielo. Con agitación, se añadieron 6,7 ml de agua y después, en porciones pequeñas en un periodo de 1 h, 1,54 g (22,3 mmol) de nitrito de sodio. Después, la mezcla de reacción se vertió en 250 ml de agua y el precipitado resultante se filtró con succión. El sólido se dejó precipitar en 50 ml de agua (ajustada a pH 6 con solución de bicarbonato de sodio conc.), se filtró con succión de nuevo, se lavó con agua y se secó. Rendimiento: 5,75 g (94 % del valor teórico)

CL-EM (procedimiento 1): T_r = 0,92 min; EM (ESIpos): m/z = 405 $[M+H]^+$

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,33 (s, 6H), 5,86 (s, 2H), 7,16 (t, 1H), 7,23 (t, 1H), 7,28-7,41 (m, 2H), 7,49 (dd, 1H), 8,61-8,85 (m, 2H), 11,11 (s, 1H), 12,12 (s a, 0,2H), 12,44 (s a, 0,8H).

Ejemplo 110

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



En atmósfera de argón, se disolvieron 80 mg (0,18 mmol) del compuesto del ejemplo 116 en 2 ml de THF y 0,4 ml de DMF, se añadieron 31 mg (0,27 mmol) de 3,3,3-trifluoropropan-1-ol, 71,5 mg (0,27 mmol) de trifenilfosfina y 57 µl (0,27 mmol) de azodicarboxilato de diisopropilo y se agitó durante la noche a TA. Se añadieron otros 71,5 mg (0,27 mmol) de trifenilfosfina y se trató durante 15 min en el baño de ultrasonidos, después se añadieron gota a gota 57,5 µl (0,27 mmol)

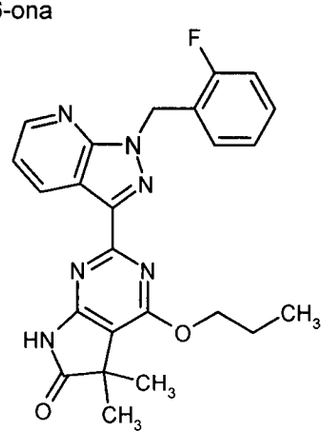
de azodicarboxilato de diisopropilo al 94 % y se agitó durante la noche a TA. Después, se añadieron 31 mg (0,27 mmol) de 3,3,3-trifluoropropan-1-ol y 71,5 mg (0,27 mmol) de trifenilfosfina, se trató durante 15 min en el baño de ultrasonidos, se añadieron 57,5 µl (0,27 mmol) de azodicarboxilato de diisopropilo al 94 %y se agitó durante la noche a TA. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (Chromatorex C18, gradiente de acetonitrilo/ácido fórmico acuoso al 0,01 %). Rendimiento: 41 mg (42 % del valor teórico)

CL-EM (procedimiento 1): T_r = 1,46 min; EM (ESIpos): m/z = 633 $[M+H]^+$

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,35 (s, 6H), 2,93 (ct, 2H), 4,79 (t, 2H), 5,92 (s, 2H), 7,01-7,10 (m, 1H), 7,18 (t, 1H), 7,34-7,46 (m, 1H), 8,55 (dd, 1H), 8,76 (dd, 1H), 11,45 (s, 1H).

Ejemplo 111

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



En atmósfera de argón, se suspendieron 80 mg (0,20 mmol) del compuesto del ejemplo 109, 13 mg (16 µl, 0,22 mmol) de n-propanol y 57 mg (0,22 mmol) de trifenilfosfina en 0,8 ml de THF, se mezcló durante 10 min en el baño de ultrasonidos y finalmente se añadieron 44 mg (43 µl, 0,22 mmol) de azodicarboxicarboxilato de diisopropilo y se agitó durante 1 h a TA. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (Reprosil C18, gradiente de acetonitrilo/ácido fórmico acuoso al 0,01 %). Rendimiento: 48 mg (55 % del valor

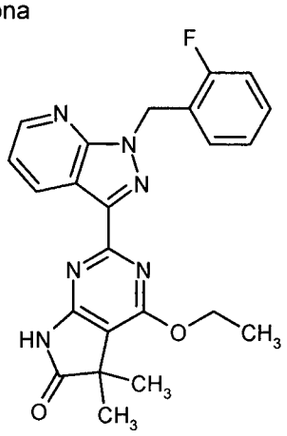
teórico)

CL-EM (procedimiento 1): T_r = 1,28 min; EM (ESIpos): m/z = 447 $[M+H]^+$

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,05 (t, 3H), 1,36 (s, 6H), 1,77-1,91 (m, 2H), 4,54 (t, 2H), 5,86 (s, 2H), 7,11-7,27 (m, 3H), 7,32-7,40 (m, 1H), 7,45 (dd, 1H), 8,68 (dd, 1H), 8,85 (dd, 1H), 11,39 (s, 1H).

Ejemplo 112

4-Etoxi-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



De forma similar a la especificación del ejemplo 111, se mezclaron 150 mg (0,37 mmol) del ejemplo 109, 24 µl (0,41 mmol) de etanol y 107 mg (0,41 mmol) de trifenilfosfina en 1,5 ml de THF durante 10 min en el baño de ultrasonidos, se añadieron 82,5 mg (0,41 mmol) de azodicarboxilato de diisopropilo y se agitó durante la noche a TA. Después, se añadieron 24 µl (0,41 mmol) de etanol y 107 mg (0,41 mmol) de trifenilfosfina, se mezcló durante 5 min en el baño de ultrasonidos, se añadieron 82,5 mg (0,41 mmol) de azodicarboxilato de diisopropilo y se agitó durante aproximadamente 30 min a TA. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (Reprosil C18, gradiente de acetonitrilo/ácido fórmico acuoso al 0,01 %). Rendimiento: 25 mg (16 % del valor teórico)

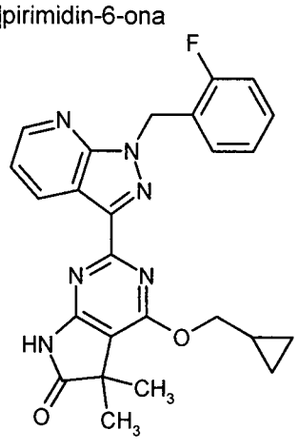
CL-EM (procedimiento 1): T_r = 1,21 min; EM (ESIpos): m/z = 433 $[M+H]^+$

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,35 (s, 6H), 1,43 (t, 3H), 4,62 (c, 2H),

5,86 (s, 2H), 7,09-7,27 (m, 3H), 7,31-7,40 (m, 1H), 7,45 (dd, 1H), 8,68 (dd, 1H), 8,85 (dd, 1H), 11,39 (s, 1H).

Ejemplo 113

4-(Ciclopropilmetoxi)-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



De forma similar a la especificación del ejemplo 111, se mezclaron 200 mg (0,50 mmol) del ejemplo 109, 39 mg (0,54 mmol) de ciclopropanometanol y 143 mg (0,54 mmol) de trifenilfosfina en 2 ml de THF durante 10 min en el baño de ultrasonidos, se añadieron 110 mg (0,11 ml, 0,54 mmol) de azodicarboxilato de diisopropilo y se agitó durante la noche a TA. Después, se añadieron otros 14 mg (0,19 mmol) de ciclopropanometanol, 48 mg (0,18 mmol) de trifenilfosfina y 35 ml (0,17 mmol) de azodicarboxilato de diisopropilo y se agitó durante 1,5 h a TA. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (Chromatorex C18, gradiente de acetonitrilo/ácido fórmico acuoso al 0,01 %). Rendimiento: 52 mg (23 % del valor teórico)

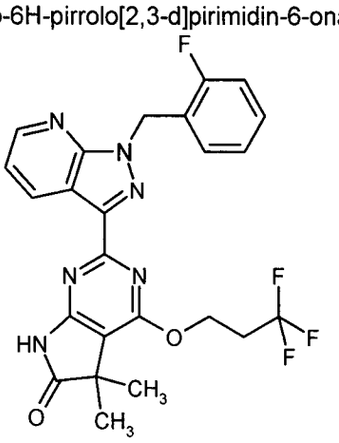
CL-EM (procedimiento 1): T_r = 1,27 min; EM (ESIpos): m/z = 459 $[M+H]^+$

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 0,40-0,48 (m, 2H), 0,55-0,64 (m, 2H), 1,27-1,43 (m, 7H), 4,44 (d, 2H), 5,86 (s, 2H), 7,09-7,28 (m, 3H), 7,31-7,41 (m, 1H), 7,47 (dd, 1H), 8,68 (dd, 1H), 8,84 (dd, 1H), 11,41 (s, 1H).

Ejemplo 114

2-[3-(2-Fluorobencil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-1-il]-5,5-dimetil-4-(3,3,3-

trifluoropropoxi)-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona



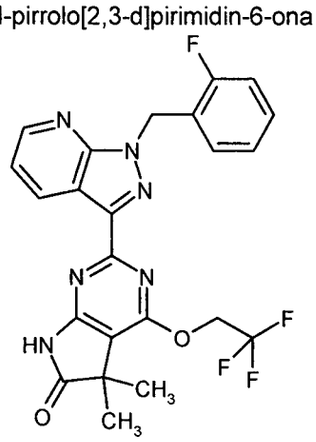
En atmósfera de argón, se disolvieron 57 mg (0,22 mmol) de trifenilfosfina en 1,5 ml de THF, se añadieron 43 µl (0,22 mmol) de azodicarboxilato de diisopropilo y 25 mg (0,22 mmol) de 3,3,3-trifluoropropan-1-ol y se agitó durante 10 min. Después, se añadió una suspension de 80 mg del ejemplo 109 en 0,5 ml de DMF, que se había tratado durante 3 min en el baño de ultrasonidos, y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a TA (solución). Se añadieron otros 57 mg (0,22 mmol) de trifenilfosfina, la mezcla se trató durante 10 min en el baño de ultrasonidos, después se añadieron 43 µl (0,22 mmol) de azodicarboxilato de diisopropilo y se agitó durante la noche. Después, se añadieron otros 25 mg (0,22 mmol) de 3,3,3-trifluoropropan-1-ol y 57 mg (0,22 mmol) de trifenilfosfina, la mezcla de reacción se trató durante 10 min en el baño de ultrasonidos, se añadieron 43 µl (0,22 mmol) de azodicarboxilato de diisopropilo y se agitó durante la noche a TA. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (Reprosil C18, gradiente de acetonitrilo/ácido fórmico acuoso al 0,01 %). Rendimiento: 37 mg (37 % del valor teórico)

CL-EM (procedimiento 1): T_r = 1,21 min; EM (ESIpos): m/z = 501 $[M+H]^+$

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,35 (s, 6H), 2,92 (ct, 2H), 4,79 (t, 2H), 5,87 (s, 2H), 7,11-7,27 (m, 3H), 7,32-7,41 (m, 1H), 7,45 (dd, 1H), 8,68 (dd, 1H), 8,86 (dd, 1H), 11,45 (s, 1H).

Ejemplo 115

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



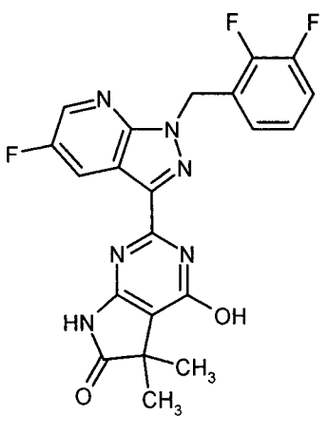
Se añadieron 177 mg (0,54 mmol) de carbonato de cesio y 114 mg (0.54 mmol) de yoduro de 2,2,2-trifluoroetilo a una suspensión de 200 mg (0,5 mmol) del compuesto del ejemplo 109 en DMF (1,97 ml) y se agitó durante la noche a TA. Después se calentó en el microondas a 120 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (Chromatorex C18, gradiente de acetonitrilo/ácido fórmico acuoso al 0,01 %). Rendimiento: 14,5 mg (6 % del valor teórico)

CL-EM (procedimiento 1): T_r = 1,20 min; EM (ESIpos): m/z = 487 $[M+H]^+$

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,36 (s, 6H), 5,30 (c, 2H), 5,88 (s, 2H), 7,10-7,28 (m, 3H), 7,32-7,41 (m, 1H), 7,48 (dd, 1H), 8,69 (dd, 1H), 8,89 (dd, 1H), 11,61 (s, 1H).

Ejemplo 116

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



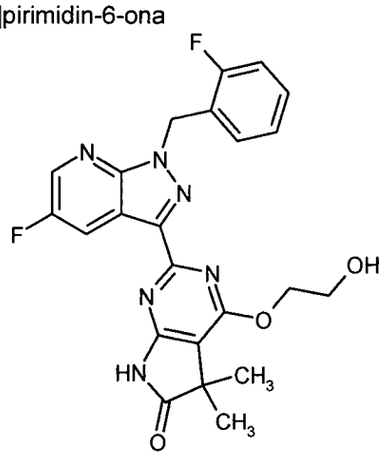
De forma análoga a la preparación del ejemplo 16A, se hicieron reaccionar 5,11 g (11,629 mmol) del ejemplo 69A. Además del compuesto del título, se obtuvieron también 660 mg (12 % del valor teórico) de 2-[1-(2,3-difluorobencil)-5-fluoro-1H-pirazolo[3,4-b]pirimidin-3-il]-4-yodo-5,5-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona (ejemplo 70A).

CL-EM (procedimiento 1): T_r = 0,98 min; EM (ESIpos): m/z = 441 $[M+H]^+$

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,33 (s, 6H), 5,89 (s, 2H), 7,15-7,20 (m, 2H), 7,37-7,45 (m, 1H), 8,58 (s a, 1H), 8,79 (s, 1H), 11,08 (s a, 1H), 12,58 (s a, 1H).

Ejemplo 117

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



De forma similar al ejemplo 1, se calentaron 100 mg (0,19 mmol) del ejemplo 15A, 121 mg (1,94 mmol) de etilenglicol, 9 mg (0,039 mmol) de 3,4,7,8-tetrametil-1,10-fenantrolina, 3,7 mg (0,019 mmol) de yoduro de cobre(I) y 126 mg (0,39 mmol) de carbonato de cesio en 3 ml de tolueno se calentaron en el microondas en 4 ciclos durante 2 h en cada caso a 140 °C. Rendimiento: 24 mg (28 % del valor teórico)
CL-EM (procedimiento 1): T_r = 0,94 min; EM (ESIpos): m/z = 449 (M+H)+
RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,37 (s, 6H), 3,82 (c, 2H), 4,58 (t, 2H), 4,94 (t, 1H), 5,86 (s, 2H), 7,10-7,27 (m, 3H), 7,32-7,40 (m, 1H), 7,45 (dd, 1H), 8,68 (dd, 1H), 8,86 (dd, 1H), 11,41 (s, 1H).

B. <u>Evaluación de la eficacia farmacológica</u>

Se usan a continuación las abreviaturas siguientes:

BSA	albúmina de suero bovino
EDTA	ácido etilenodiaminotetraacético
µCi	microcurie
Tris	Tris(hidroximetil)-aminometano

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

B-1. <u>Acción relajante de vasos *in vitro*</u>

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 y se disponen individualmente, con precarga, en baños de organos de 5 ml con solución de Krebs-Henseleit gaseada con carbógeno a 37 °C con la composición siguiente (mM en cada caso): cloruro de sodio: 119; cloruro de potasio: 4,8; dihidrato de cloruro de calcio: 1; heptahidrato de sulfato de magnesio: 1,4; dihidrogenofosfato de potasio: 1,2; bicarbonato de sodio: 25; glucosa: 10. La fuerza de contracción se registra con células Statham UC2, se amplifica y

digitaliza mediante un conversor A/D (DAS-1802 HC, Keithley Instruments Munich) y se registra en 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 se compara el nivel de contracción con el nivel de contracción alcanzado en el paso inmediatamente 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 CI_{50} de los compuestos según la invención se muestran en la tabla siguiente (tabla 1):

Tabla 1:

Ejemplo Nº	CI_{50} (nM)	Ejemplo Nº	CI_{50} (nM)
1	114	32	9160
2	54	33	696
3	469	34	6150
4	62	35	>10000
5	285	36	5490
6	680	37	3870
7	200	38	10000
8	309	39	618
9	21000	88	1670
10	552	89	3880
11	663	90	3072
12	631	91	517
13	4970	92	520
14	1030	93	984
15	453	94	277
16	126	95	228
17	200	96-1	1468
18	2720	96-2	601
19	1280	97	1350

Ejemplo Nº	CI_{50} (nM)	Ejemplo Nº	CI_{50} (nM)
20	1870	98	214
21	100	99	10000
22	530	100	4758
23	2864	102	156
24	573	103	551
25	501	104	482
26	674	105	478
27	1470	106	1454
28	98	107	700
29	11400	108	444
30	>10000	109	81
31	142	110	10000
		111	1620
		112	1620
		113	1960
		114	1600
		115	1634
		117	38

B-2. Acción sobre la línea celular indicadora de guanilato ciclasa recombinante

La acción celular de los compuestos según la invención se determina sobre una línea celular indicadora de guanilato ciclasa recombinante, tal como se describe en 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	MEC [µM]	Ejemplo	MEC [µM]	Ejemplo	MEC [µM]
1	0,1	41	0,01	81	0,03
2	0,3	42	0,1	82	0,1
3	3,0	43	0,03	83	0,03
4	0,1	44	0,1	84	0,1
5	0,03	45	0,1	85	0,3
6	0,1	46	0,1	86	0,01
7	0,1	47	0,1	87	0,03
8	0,3	48	0,1	88	0,1
9	0,1	49	0,3	89	0,03
10	0,3	50	0,1	90	0,3
11	0,3	51	0,03	91	0,03
12	0,1	52	0,01	92	0,3
13	0,1	53	3,0	93	0,3
14	0,3	54	0,03	94	0,1
15	1,0	55	0,03	95	0,1
16	0,1	56	0,03	96-1	0,1
17	0,1	57	0,1	96-2	0,01
18	0,03	58	0,03	97	0,1
19	0,3	59	0,1	98	0,01
20	0,3	60	0,3	99	0,3
21	0,03	61	0,03	100	0,3
22	0,03	62	0,1	101	0,03
23	0,1	63	0,03	102	1
24	0,1	64	0,1	103	1
25	0,1	65	0,1	104	0,1
26	0,03	66	0,1	105	0,3
27	0,1	67	0,03	106	1
28	0,3	68	0,1	107	1
29	1,0	69	0,3	108	0,3
30	1,0	70	0,03	109	0,03
31	0,01	71	0,01	110	1,0
32	1,0	72	0,1	111	0,3
33	0,3	73	0,3	112	0,1
34	1,0	74	0,01	113	0,1
35	0,3	75	0,03	114	0,3

Ejemplo	MEC [µM]	Ejemplo	MEC [µM]	Ejemplo	MEC [µM]
36	0,3	76	0,03	115	0,3
37	0,3	77	0,1	116	0,03
38	0,3	78	0,03	117	0,03
39	0,1	79	0,1		
40	0,1	80	0,03		

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 a continuación 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)
- receptor (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/NCrl 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.

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 mediante iluminación de la habitación a las 6:00 horas de la mañana y a las 19:00 horas de la tarde.

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 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, se inserta el catéter de medición relleno de líquido del sistema sobre la 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.

Después de la operación, se administra un antibiótico para prevenir la infección (Tardomyocel COMP Bayer 1 ml/kg s.c.)

Sustancias y soluciones

A menos que se indique lo contrario, las sustancias de ensayo se administran en cada caso por vía oral 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 %.

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 en una serie de ensayos (ensayo año mes día).

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 transmisión al comienzo de los ensayos. Las señales emitidas pueden registrarse en línea 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:

- tension arterial sistólica (SBP)
- tensión arterial diastólica (DBP)
- tensión arterial media (MAP)
- ritmo cardiaco (HR)
- actividad (ACT).

El registro de los valores medidos se repiten a intervalos de 5 minutos con control informático. Los datos de la fuente registrados como valores absolutos se corrigen en el diagrama con la presión barométrica medida en ese momento (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 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 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 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.

Literatura

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

Los parámetros farmacocinéticos de los compuestos según la invención se determinan en ratas CD-1 macho, ratas Wistar macho y perros de raza Beagle hembra. La administración intravenosa tiene lugar en ratones y ratas usando una formulación de plasma/DMSO específica de la especie y en perros usando una formulación de agua/PEG400/etanol. Las administración oral de la sustancia disuelta mediante un tubo de estómago se lleva a cabo en todas las especies basándose en una formulación de agua/PEG400/etanol. Para la recogida simplificada de sangre, antes de la administración de la sustancia, las ratas se equiparon con un catéter de silicona en la vena yugular externa derecha. La operación se realiza al menos un día antes del ensayo bajo anesterisa de isoflurano y con administración de un analgésico (atropina/rimadilo (3/1) 0,1 ml s.c.). La recogida de sangre (normalmente más de 10 puntos temporales) tiene lugar en una ventana temporal que incluye puntos temporales terminales de al

menos 24 a un máximo de 72 horas después de la administración de la sustancia. En la recogida, la sangre se lleva a tubos heparinizados. Después, el plasma sanguíneo se obtiene por centrifugación y, opcionalmente, se almacena a -20 °C hasta su procesamiento posterior.

Se añade un patrón interno (que también puede ser una sustancia no relacionada químicamente) a las muestras de los compuestos según la invención, las muestras de calibración y los calificadores y después la precipitación de proteínas se lleva a cabo usando acetonitrilo en exceso. Después de añadir solución de tampón, que es soluble en las condiciones de CL, y después de formar un vórtice, la centrifugación se lleva a cabo a 100 g. El sobrenadante se mide por CL-EM/EM usando columnas C18 de fase inversa y mezclas variables de eluyente. Las sustancias se cuantifican basándose en las alturas de los picos o áreas a partir de cromatogramas de iones extraídos de experimentos de seguimiento de iones seleccionados específicos.

Los parámetros de farmacocinética tales como AUC, C_{max}, $t_{1/2}$ (semivida terminal), MRT (tiempo de residencia medio) y CL (eliminación) se calculan a partir de la curvas de concentración en plasma-tiempo obtenidas por medio de un programa informático de farmacocinética validado

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 incuba 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 1.000g, se mide la concentración en plasma (por CL-EM/EM, véase anteriormente) y el valor C_{sangre}/C_{plasma} se determina hallando el cociente.

B-5. Investigación del metabolismo

Para determinar el perfil de metabolismo de los compuestos según la invención, estos se incuban con enzimas de citocromo humano recombinantes P450 (CYP), microsomas hepáticos o con hepatocitos recientes primarios de diversas especies

animales (por ejemplo, rata, perro), así como de origen humano, con el fin de obtener y comparar información sobre el metabolismo hepático de fase I y fase II que sea tan completa como sea posible y sobre las enzimas implicadas en el metabolismo.

Los compuestos según la invención se incubaron a una concentración de aproximadamente 0,1-10 µM. Para ello, se prepararon soluciones madre de los compuestos según la invención con una concentración 0,01-1 mM en acetonitrilo, y después se pipetearon a una dilución 1:100 a la preparación de incubación. Los microsomas hepáticos y las enzimas recombinantes se incubaron a 37 ºC en tampón de fosfato de potasio 50 mM, pH 7,4, con y sin sistema generador de NADPH que consiste en $NADP^+$ 1 mM, glucosa-6-fosfato 10 mM y 1 unidad de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. Los hepatocitos primarios se incubaron también a 37 °C en suspensión en medio E de Williams. Después de un tiempo de incubación de 0-4 horas, se detuvieron los ensayos de incubación con acetonitrilo (concentración final: aproximadamente 30 %), y las proteínas se retiraron mediante centrifugación a aproximadamente 15000 x g. Las muestras detenidas de este modo o bien se analizaron directamente o bien se almacenaron a -20 °C hasta el análisis.

El análisis tiene lugar por cromatografía líquida de alta resolución con detección ultravioleta y de espectrometría de masas (HPLC-UV-EM/EM). Para este propósito, los sobrenadantes de las muestras de incubación se cromatografían usando columnas de fase inversa C18 adecuadas y mezclas variables de eluyente de acetonitrilo y solución de formiato de amonio acuosa 10 mM o ácido fórmico al 0,05 %. Los cromatogramas UV, conjuntamente con datos de espectromería de masas, sirven para la identificación, elucidación de la estructura y estimación cuantitativa de los metabolitos, y la disminución metabólica cuantitativa del compuesto según la invención en lo ensayos de incubación.

B-6. Inhibición de fosfodiesterasa 5 (PDE-5) humana

Las preparaciones de PDE-5 se obtienen a partir de plaquetas humanas mediante

lisis (Microfluidizer®, 80.000 kPa, 3 pasadas), seguida por centrifugación (75000 g, 60 min, 4 °C) y cromatografía de intercambio iónico del sobrenadante en una columna Mono Q 10/10 (gradiente lineal de cloruro de sodio, elución con solución 0,2-0,3 M de cloruro de sodio en tampón (Hepes 20 mM, pH 7,2, cloruro de magnesio 2 mM). Las fracciones que tienen actividad de PDE-5 se combinan (preparación de PDE-5) y se almacenan a -80 °C.

Para determinar su acción in vitro en PDE-5 humano, las sustancias de ensayo se disuelven en DMSO al 100 % y se preparan diluciones seriadas. Normalmente, se preparan las series de dilución (1:3) de 200 µM a 0,091 µM (concentraciones finales resultantes en el ensayo: 4 µM a 0,0018 µM). En cada caso se disponen 2 µl de las soluciones diluidas de la sustancia en los pocillos de placas de microvaloración (Isoplate-96 /200W; Perkin-Elmer). Después, se añaden 50 µl de una solución de la preparación de PDE-5 descrita anteriormente. La dilución de la preparación de PDE-5 se selecciona de modo que durante la incubación subsiguiente se haga reaccionar menos del 70 % de sustrato (dilución típica: 1:100; tampón de dilución: Tris 50 mM/ácido clorhídrico, pH 7,5, cloruro de magnesio 8,3 mM, EDTA 1,7, BSA al 0,2 %). El sustrato [8-^{3}H] guanosina-3',5'-monofosfato cíclico (1 µCi/µl; Perkin-Elmer) se diluye 1:2000 con tampón de ensayo (Tris 50 mM/ácido clorhídrico, pH 7,5, cloruro de magnesio 8,3 mM, EDTA 1,7) a una concentración de 0,0005 µCi/µl. La reacción de la enzima se inicia finalmente añadiendo 50 µl (0,025 µCi) del sustrato diluido. Las preparaciones de ensayo se incuban durante 60 min a temperatura ambiente y la reacción se detiene añadiendo 25 µl de una suspensión de 18 mg/ml de perlas de proximidad de centelleo de itrio (perlas de fosfodiesterasa para ensayos de SPA, RPNQ 0150, Perkin-Elmer). Las placas de microvaloración se sellan con película y se dejan en reposo durante 60 min a temperatura ambiente. Después, las placas se miden durante 30 s por pocillo en un contador de centelleo Microbeta (Perkin-Elmer). Los valores de CI_{50} se determinan basándose en las gráficas representadas de la concentración de sustancia frente al porcentaje de inhibición de PDE-5.

Los valores representativos de CI_{50} de los compuestos según la invención se presentan en la tabla siguiente (tabla 3):

Tabla 3:

Ejemplo Nº	CI_{50} (nM)	Ejemplo Nº	CI_{50} (nM)	Ejemplo Nº	CI_{50} (nM)
1	140	41	170	81	290
2	8,0	42	120	82	
3	46	43	410	83	230
4	6,0	44	86	84	19
5	130	45	78	85	4,2
6	120	46	35	86	330
7	110	47	83	87	210
8	400	48	54	88	150
9	230	49		89	82
10	52	50	40	90	230
11	48	51	5,0	91	600
12	50	52	34	92	170
13	80	53	150	93	120
14	130	54		94	140
15	430	55	130	95	4,0
16	13	56	34	96-1	150
17	24	57	16	96-2	26
18	120	58	270	97	63
19	280	59	8,0	98	4,0
20	900	60	430	99	440
21	400	61	100	100	2800

Ejemplo Nº	CI_{50} (nM)	Ejemplo Nº	CI_{50} (nM)	Ejemplo Nº	CI_{50} (nM)
22	580	62	480	101	870
23	1600	63	230	102	74
24	100	64	980	103	400
25	320	65	430	104	80
26	12	66	16	105	980
27	4,0	67		106	12
28	110	68	35	107	100
29	>4000	69	46	108	25
30	>4000	70	80	109	50
31	500	71	42	110	840
32	720	72	110	111	320
33	570	73	16	112	210
34	550	74	110	113	120
35	110	75	210	114	200
36	89	76	130	115	250
37	100	77		116	83
38	41	78	330	117	52
39	88	79			
40	11	80			

B-7. Determinación de los efectos protectores de órganos en el ensayo a largo plazo en ratas

Los efectos protectores de órganos de los estimulantes de GCs se demostraron en una modelo de hipertensión terapéuticamente relevante de "óxido nítrico (NO)

bajo/renina alta" en ratas. Los estudios se llevaron a cabo sobre la base de la publicación reciente (Sharkovska Y, Kalk P, Lawrenz B, Godes M, Hoffmann LS, Wellkisch K, Geschka S, Relle K, Hocher B, Stasch JP. NO-independent stimulation of soluble guanylate cyclase reduces target organ damage in low- and high-renin models of hypertension. J. Hypertension. 2010; 28: 1666-1675). En este ensauyo, las ratas transgénicas que expresan renina (TGR(mRen2)27), a las que se administró el inhibidor de NO-sintasa L-NAME en el agua de bebida, se trataron simultáneamente con un estimulante de GCs o vehículo durante varias semanas. Se determinaron los parámetros hemodinámicos y renales durante el periodo de tratamiento. Al finalizar el estudio a largo plazo, la protección de órganos (riñón, pulmón, corazón, aorta) se demostró mediante investigaciones histopatológicas, biomarcadores, análisis de expresión y parámetros de plasma cardiovasculares.

C. Ejemplos prácticos de composiciones farmacéuticas

Los compuestos según la invención pueden transformarse en preparaciones farmacéuticas tal como sigue:

Comprimido:

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) (de BASF, Ludwigshafen, Alemania) y 2 mg de estearato de magnesio.

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

Producción:

La mezcla del compuesto según la invención, lactosa y almidón se granula con una solución al 5 % (p/p) del PVP en agua. Despues de secar, los gránulos se mezclan con el estearato de magnesio durante 5 minutos. Esta mezcla se comprime en una prensa de comprimidos convencional (véase anteriormente para el formato del comprimido). Se usó una fuerza de compresión de 15 kN como valor recomendado para la compresión.

Suspensión de uso oral:

Composición:

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

Una dosis individual de 100 mg del compuesto de según la invención corresponde a 10 ml de suspensión de uso oral.

Producción:

El Rhodigel se suspende en etanol y se añade a la suspensión el compuesto según la invención. Se añade agua con agitación. La mezcla se agita durante aproximadamente 6 h hasta que el Rhodigel se ha terminado de hinchar.

Solución de uso oral:

Composición:

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

Producción:

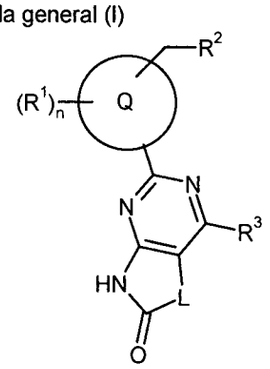
El compuesto según la invención se suspendió en la mezcla de polietilenglicol y polisorbato con agitación. La agitación se continúa hasta que el compuesto según la invención se ha disuelto completamente.

Solution de administración i.v.:

El compuesto según la invención se disuelve a 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 filtra de forma estéril y se rellenan con la misma recipientes de inyección estériles y exentos de pirógeno.

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula general (I)



(I),

en la que

L representa un grupo $\#^1\text{-}CR^{7A}R^{7B}\text{-}(CR^{8A}R^{8B})_m\text{-}\#^2$,

en el que

$\#^1$ representa el punto de unión al grupo carbonilo,

$\#^2$ representa el punto de unión al anillo pirimidina,

m representa un número 0, 1 o 2,

R^{7A} representa hidrógeno, flúor, alquilo (C_1-C_4), hidroxilo o amino,

donde el alquilo (C_1-C_4) puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo de flúor, trifluorometilo, hidroxi, hidroxicarbonilo, alquil (C_1-C_4)carbonilo y amino,

R^{7B} representa hidrógeno, flúor, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_4)carbonilamino, ciano, cicloalquilo (C_3-C_7), difluorometoxi, trifluorometoxi, fenilo o un grupo de fórmula –M-R^{13},

donde el alquilo (C_1-C_6) puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo de flúor, ciano, trifluorometilo, cicloalquilo (C_3-C_7), hidroxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, alcoxi (C_1-C_4), hidroxicarbonilo, alcoxi (C_1-C_4)carbonilo y amino,

y donde

M representa un enlace o alcanodiilo (C_1-C_4),

R^{13} representa $-(C=O)_r-OR^{14}$, $-(C=O)_r-NR^{14}R^{15}$, $-C(=S)-NR^{14}R^{15}$, $-NR^{14}-(C=O)-R^{17}$, $-NR^{14}-(C=O)-NR^{15}R^{16}$, $-NR^{14}-SO_2-NR^{15}R^{16}$, $-NR^{14}-SO_2-R^{17}$, $-S(O)_s-R^{17}$, $-SO_2-NR^{14}R^{15}$, heterociclilo de 4 a 7 miembros, fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros,

donde

r significa el número 0 o 1,

s significa el número 0, 1 o 2,

R^{14}, R^{15} y R^{16} representan cada uno, independientemente uno de otro, hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_8), heterociclilo de 4 a 7 miembros, fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros,

o

R^{14} y R^{15} forman, junto con el átomo o los átomos respectivos a los que están unidos, un heterociclo de 4 a 7 miembros,

donde, por su parte, el heterociclo de 4 a 7 miembros puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo de ciano, trifluorometilo, alquilo (C_1-C_6), hidroxi, oxo, alcoxi (C_1-C_6), trifluorometoxi, alcoxi (C_1-C_6)carbonilo, amino, monoalquil (C_1-C_6)amino y dialquil (C_1-C_6)amino,

o

R^{15} y R^{16} forman, junto con el átomo o los átomos respectivos a los que están unidos, un

heterociclo de 4 a 7 miembros,

donde, por su parte, el heterociclo de 4 a 7 miembros puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo de ciano, trifluorometilo, alquilo (C_1-C_6), hidroxi, oxo, alcoxi (C_1-C_6), trifluorometoxi, alcoxi (C_1-C_6)carbonilo, amino, monoalquil (C_1-C_6)amino y dialquil (C_1-C_6)amino,

R^{17} representa alquilo (C_1-C_6) o cicloalquilo (C_3-C_7),

o

R^{14} y R^{17} forman, junto con el átomo o los átomos respectivos a los que están unidos, un heterociclo de 4 a 7 miembros,

donde, por su parte, el heterociclo de 4 a 7 miembros puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo de ciano, trifluorometilo, alquilo (C_1-C_6), hidroxi, oxo, alcoxi (C_1-C_6), trifluorometoxi, alcoxi (C_1-C_6)carbonilo, amino, monoalquil (C_1-C_6)amino y dialquil (C_1-C_6)amino,

y

donde, por su parte, el heterociclilo de 4 a 7 miembros, el fenilo y el heteroarilo de 5 o 6 miembros pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo de halógeno, ciano, difluorometilo, trifluorometilo,

alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7), hidroxi, oxo, tiooxo y alcoxi (C_1-C_4),

y

donde los grupos alquilo (C_1-C_4), alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_8), cicloalquilo (C_3-C_7) y heterociclilo de 4 a 7 miembros anteriormente citados, a no ser que se indique de otro modo, pueden, en cada caso, estar adicionalmente sustituidos, de forma independiente uno de otro, con 1 a 3 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo de flúor, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_7), hidroxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, alcoxi (C_1-C_4), hidroxicarbonilo, alcoxi (C_1-C_4)carbonilo, amino, fenilo, heterociclilo de 4 a 7 miembros y heteroarilo de 5 o 6 miembros,

o

R^{7A} y R^{7B} junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo alquenilo (C_2-C_4), un grupo oxo, un carbociclo de 3 a 6 miembros o un heterociclo de 4 a 7 miembros,

donde el carbociclo de 3 a 6 miembros y el heterociclo de 4 a 7 miembros pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo de flúor y alquilo (C_1-C_4),

R^{8A} representa hidrógeno, flúor, alquilo (C_1-C_4) o hidroxi,

R^{8B} representa hidrógeno, flúor, alquilo (C_1-C_4) o trifluorometilo,

el anillo Q representa heteroarilo de 8 o 9 miembros,

R^3 representa $-OR^4$ o $-NR^5R^6$,

en el que

R^4 representa hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7), heterociclilo de 4 a 7 miembros, fenilo o heteroarilo de 5 o 6

miembros,

donde alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7), heterociclilo de 4 a 7 miembros, fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo de flúor, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6), difluorometoxi, trifluorometoxi, Oxo, $-(C=O)_{PO}R^9$, $-C(=O)_p-NR^9R^{10}$, $-NR^9-(C=O)-R^{10}$, $-NR^9-(C=O)-OR^{10}$, $-NR^9-(C=O)-NR^{10}R^{11}$, $-NR^9-SO_2-R^{10}$, $-S(O)_q-R^{12}$ y $-SO_2-NR^9R^{10}$,

donde

p significa el número 0 o 1,

q significa el número 0, 1 o 2,

R^9, R^{10} y R^{11} representan cada uno, independientemente uno de otro, hidrógeno, alquilo (C_1-C_6) o cicloalquilo (C_3-C_8),

donde el alquilo (C_1-C_6), por su parte, puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo de flúor, difluorometilo, trifluorometilo, hidroxi, alcoxi (C_1-C_6), difluorometoxi, trifluorometoxi, alcoxi (C_1-C_6)carbonilo, amino, monoalquil (C_1-C_6)amino, dialquil (C_1-C_6)amino y heterociclilo de 4 a 7 miembros,

o

R^9 y R^{10} forman, junto con el átomo o los átomos respectivos a los que están unidos, un heterociclo de 4 a 7 miembros,

donde, por su parte, el heterociclo de 4 a 7 miembros puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, de forma

independiente uno de otro, del grupo de flúor, trifluorometilo, alquilo (C_1-C_6), hidroxi, oxo, alcoxi (C_1-C_6), trifluorometoxi, alcoxi (C_1-C_6)carbonilo, amino, monoalquil (C_1-C_6)amino y dialquil (C_1-C_6)amino,

o

R^{10} y R^{11} forman, junto con el átomo o los átomos respectivos a los que están unidos, un heterociclo de 4 a 7 miembros,

donde, por su parte, el heterociclo de 4 a 7 miembros puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo de flúor, trifluorometilo, alquilo (C_1-C_6), hidroxi, oxo, alcoxi (C_1-C_6), trifluorometoxi, alcoxi (C_1-C_6)carbonilo, amino, monoalquil (C_1-C_6)amino y dialquil (C_1-C_6)amino,

y donde

R^{12} representa alquilo (C_1-C_6) o cicloalquilo (C_3-C_7),

y

donde los grupos alquilo (C_1-C_4), alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_8), cicloalquilo (C_3-C_7) y heterociclilo de 4 a 7 miembros anteriormente citados, a no ser que se indique de otro modo, pueden, en cada caso, estar adicionalmente sustituidos, de forma independiente uno de otro, con 1 a 3 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo de flúor, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_7), hidroxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, alcoxi (C_1-C_4), hidroxicarbonilo, alcoxi (C_1-C_4)carbonilo, amino, fenilo, heterociclilo de 4 a 7 miembros y heteroarilo de 5 o 6 miembros,

R^5 representa hidrógeno o alquilo (C_1-C_4),

R^6 representa alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7), heterociclilo de 4 a 7 miembros, fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros,

donde alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7), heterociclilo de 4 a 7 miembros, fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo de flúor, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7), difluorometoxi, trifluorometoxi, oxo, $-(C=O)_p-OR^9$, $-(C=O)_p-NR^9R^{10}$, $-NR^9-(C=O)-R^{10}$, $-NR^9-(C=O)-OR^{10}$, $-NR^9-(C=O)-NR^{10}R^{11}$, $-NR^9-SO_2-R^{10}$, $-S(O)_q-R^{12}$, $-SO_2-NR^9R^{10}$, fenilo, heterociclilo de 4 a 7 miembros y heteroarilo de 5 o 6 miembros,

donde

p significa el número 0 o 1,

q significa el número 0, 1 o 2,

R^9, R^{10} y R^{11} representan cada uno, independientemente uno de otro, hidrógeno, alquilo (C_1-C_6) o cicloalquilo (C_3-C_8), donde el alquilo (C_1-C_6), por su parte, puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo de flúor, difluorometilo, trifluorometilo, cicloalquilo (C_3-C_7), difluorometoxi, trifluorometoxi y alcoxi (C_1-C_4),

o

R^9 y R^{10} forman, junto con el átomo o los átomos respectivos a los que están unidos, un heterociclo de 4 a 7 miembros,

donde, por su parte, el heterociclo de 4 a 7 miembros puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo de flúor, ciano, trifluorometilo, alquilo (C_1-

C_6), hidroxi, oxo, alcoxi (C_1-C_6), trifluorometoxi, alcoxi (C_1-C_6)carbonilo, amino, monoalquil (C_1-C_6)amino y dialquil (C_1-C_6)amino,

o

R^{10} y R^{11} forman, junto con el átomo o los átomos respectivos a los que están unidos, un heterociclo de 4 a 7 miembros,

donde, por su parte, el heterociclo de 4 a 7 miembros puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo de ciano, trifluorometilo, alquilo (C_1-C_6), hidroxi, oxo, alcoxi (C_1-C_6), trifluorometoxi, alcoxi (C_1-C_6)carbonilo, amino, monoalquil (C_1-C_6)amino y dialquil (C_1-C_6)amino,

donde

R^{12} representa alquilo (C_1-C_6) o cicloalquilo (C_3-C_7),

y

donde el fenilo, el heterociclilo de 4 a 7 miembros y el heteroarilo de 5 o 6 miembros, por su parte, pueden estar sustituidos con 1 a sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo de halógeno, ciano, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_7), hidroxi, oxo, difluorometoxi, trifluorometoxi y alcoxi (C_1-C_4),

o

R^5 y R^6 forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterociclo de 4 a 7 miembros o un heteroarilo de 5 o 6 miembros,

donde el heterociclo de 4 a 7 miembros y el heteroarilo de 5 o 6 miembros pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo de

flúor, ciano, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7), hidroxi, oxo, alcoxi (C_1-C_6), difluorometoxi, trifluorometoxi, alcoxi (C_1-C_6)carbonilo, alquil (C_1-C_6)carbonilamino, amino, monoalquil (C_1-C_6)amino, dialquil (C_1-C_6)amino y heterociclilo de 4 a 7 miembros,

y

donde los grupos alquilo (C_1-C_4), alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_8), cicloalquilo (C_3-C_7) y heterociclilo de 4 a 7 miembros anteriormente citados, a no ser que se indique de otro modo, pueden, en cada caso, estar adicionalmente sustituidos, de forma independiente uno de otro, con 1 a 3 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo de flúor, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_7), hidroxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, alcoxi (C_1-C_4), hidroxicarbonilo, alcoxi (C_1-C_4)carbonilo, amino, fenilo, heterociclilo de 4 a 7 miembros y heteroarilo de 5 o 6 miembros,

R^1 representa flúor, cloro, ciano, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_7) o alcoxi (C_1-C_4),

n representa un número 0, 1 o 2,

R^2 representa trifluorometilo, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_8), fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros,

en el que el alquilo (C_1-C_6) está sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo de difluorometilo y trifluorometilo,

en el que el alquilo (C_1-C_6) puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes flúor,

en el que el cicloalquilo (C_3-C_8) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo de flúor, metilo y metoxi,

en el que el fenilo está sustituido con 1 a 3 sustituyentes flúor,

en el que el fenilo puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo de metilo y metoxi,

y

en el que el heteroarilo de 5 y 6 miembros puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo de flúor, trifluorometilo y metilo,

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

2. Compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en la que

L representa un grupo $\#^1\text{-}CR^{7A}R^{7B}\text{-}(CR^{8A}R^{8B})_m\text{-}\#^2$,

en el que

$\#^1$ representa el punto de unión al grupo carbonilo,

$\#^2$ representa el punto de unión al anillo pirimidina,

m representa un número 0 o 1,

R^{7A} representa hidrógeno, flúor, metilo, etilo, hidroxi o amino,

R^{7B} representa hidrógeno, flúor, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C_1-C_4), metoxicarbonilamino, ciano, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, fenilo o un grupo de fórmula –M-R^{13},

donde el alquilo (C_1-C_4) puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo de flúor, ciano, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, hidroxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, metoxi, etoxi, hidroxicarbonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo y amino,

y donde

M representa un enlace o metileno,

R^{13} representa -$(C{=}O)_r$-$NR^{14}R^{15}$, -$C(=S)$-$NR^{14}R^{15}$, oxadiazolonilo, oxadiazoletionilo, fenilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, pirimidinilo o pirazinilo,

donde

r significa el número 0 o 1,

R^{14} y R^{15} representan cada uno, independientemente uno de

otro, hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, oxetanilo, azetidinilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, fenilo, pirazolilo o piridilo,

donde metilo, etilo e iso-propilo pueden estar adicionalmente sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo de flúor, difluorometilo, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, hidroxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, metoxi, etoxi, hidroxicarbonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo y amino,

y

donde oxadiazolonilo, oxadiazoletionilo, fenilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, pirimidinilo y pirazinilo, por su parte, pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo de flúor, cloro, ciano, difluorometilo, trifluorometilo, metilo, etilo, isopropilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,1,2,2,2-pentafluoroetilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, hidroxi, metoxi y etoxi,

o

R^{7A} y R^{7B} junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, azetidinilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo o tetrahidropiranilo,

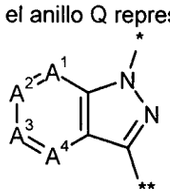
donde el anillo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, azetidinilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo y tetrahidropiranilo puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, de forma

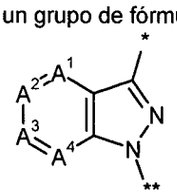
independiente uno de otro, del grupo de flúor y metilo,

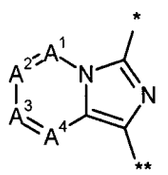
R^{8A} representa hidrógeno, flúor, metilo, etilo o hidroxi,

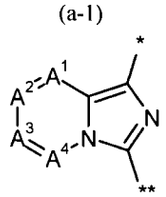
R^{8B} representa hidrógeno, flúor, metilo, etilo o trifluorometilo,

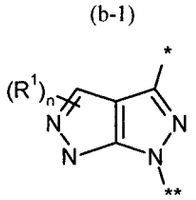
el anillo Q representa un grupo de fórmula

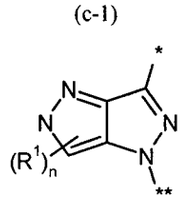

(a-1)

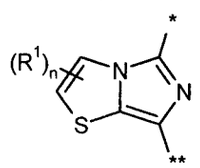

(b-1)

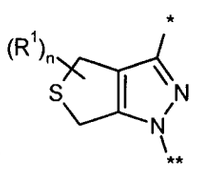

(c-1)

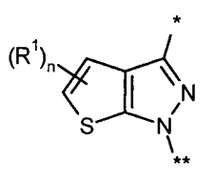

(d-1)

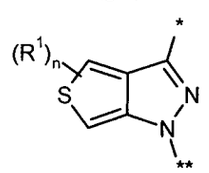

(e-1)

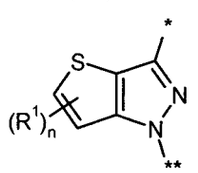

(f-1)

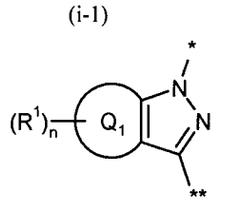

(g-1)

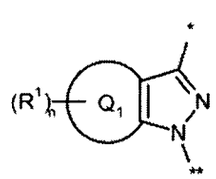

(h-1)

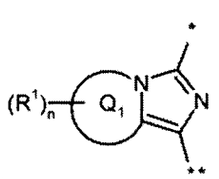

(i-1)


(j-1)

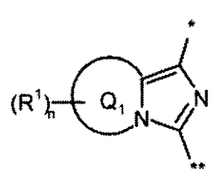

(k-1)


(l-1)


(m-1)


(n-1)

o


(o-1)

en la que

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

** representa el punto de unión a la pirimidina,

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

R^1 representa flúor, cloro o metilo,

n representa un número 0, 1 o 2,

A^1, A^2, A^3 y A^4 de forma independiente uno de otro representan N, CH o CR^1,

con la condición de que como máximo dos de los grupos A^1, A^2, A^3 y A^4 representen N,

R^3 representa $-OR^4$ o $-NR^5R^6$,

en el que

R^4 representa alquilo (C_1-C_6), ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, oxetanilo, azetidinilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, fenilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo o pirimidinilo,

donde el alquilo (C_1-C_6) puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo flúor, difluorometilo, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, $-(C=O)_p-OR^9$, $-(C=O)_p-NR^9R^{10}$ y $-NR^9-(C=O)-R^{10}$,

y

donde ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, oxetanilo, azetidinilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, fenilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo o pirimidinilo pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo de flúor, difluorometilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,1,2,2,2-pentafluoroetilo, metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, oxo, $-(C=O)_p-OR^9$ y $-(C=O)_p-NR^9R^{10}$,

donde

p significa el número 0 o 1,

R^9 y R^{10} representan cada uno, independientemente uno de otro, hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,1,2,2,2-pentafluoroetilo, ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo,

o

R^9 y R^{10} forman, junto con el átomo o los átomos respectivos a los que están unidos, un anillo azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo o morfolinilo,

donde el anillo azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo y morfolinilo, por su parte, puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo de flúor, trifluorometilo, metilo, etilo, hidroxi, oxo, metoxi, etoxi, amino, metilamino, etilamino, dimetilamino y dietilamino,

R^5 representa hidrógeno, metilo o etilo,

R^6 representa alquilo (C_1-C_6), ciclopropilo, cicloalquilo (C_3-C_6), oxetanilo, azetidinilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, fenilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo o pirimidinilo,

donde alquilo (C_1-C_6) y cicloalquilo (C_3-C_6) están sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de forma independiente uno de otro, del grupo de flúor, difluorometilo, trifluorometilo metilo, etilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, $-(C=O)_p-OR^9$, $-(C=O)_p-NR^9R^{10}$, $-NR^9-(C=O)-R^{10}$, oxetanilo, azetidinilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, fenilo, furanilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo,

tiadiazolilo, piridilo y pirimidinilo,

donde ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, oxetanilo, azetidinilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, fenilo, furanilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo y pirimidinilo, por su parte, pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo de flúor, cloro, ciano, difluorometilo, trifluorometilo, metilo, etilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, hidroxi, oxo, difluorometoxi, trifluorometoxi, metoxi y etoxi,

donde oxetanilo, azetidinilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, fenilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo y pirimidinilo pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo de flúor, difluorometilo, trifluorometilo, metilo, etilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, oxo, $-(C=O)_p-OR^9$ y $-(C=O)_p-NR^9R^{10}$,

donde

p significa el número 0 o 1,

R^9 y R^{10} representan cada uno, independientemente uno de otro, hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,1,2,2,2-pentafluoroetilo, ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo,

o

R^9 y R^{10} forman, junto con el átomo o los átomos respectivos a los que están unidos, un anillo azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo o morfolinilo,

donde el anillo azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo y morfolinilo, por su parte, puede estar

sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo de flúor, trifluorometilo, metilo, etilo, hidroxi, oxo, metoxi, etoxi, amino, metilamino, etilamino, dimetilamino y dietilamino,

o

R^5 y R^6 forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo azetidinilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, piperidinilo, dihidropiperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, pirazolilo, imidazolilo o triazolilo,

donde el anillo azetidinilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, piperidinilo, dihidropiperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, pirazolilo, imidazolilo y triazolilo puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo de flúor, ciano, difluorometilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,1,2,2,2-pentafluoroetilo, metilo, etilo, 1-hidroxietilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, hidroxi, oxo, metoxi, etoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, oxetanilo, azetidinilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, piperazinilo y morfolinilo,

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

en el que el fenilo está sustituido con 1 a 3 sustituyentes flúor,

y

en el que ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo y piridazinilo pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes flúor,

y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

3. Compuestos de fórmula (I) de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 2, en la que

L representa un grupo $\#^1$-$CR^{7A}R^{7B}$-$(CR^{8A}R^{8B})_m$-$\#^2$,

en el que

$\#^1$ representa el punto de unión al grupo carbonilo,

$\#^2$ representa el punto de unión al anillo pirimidina,

m representa un número 0,

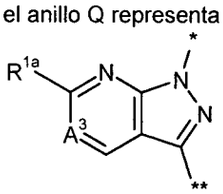
R^{7A} representa hidrógeno, flúor, metilo o hidroxi,

R^{7B} representa hidrógeno, flúor, trifluorometilo, metilo o 2,2,2-trifluoroetilo,

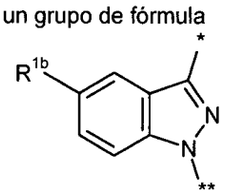
o

R^{7A} y R^{7B} junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo tetrahidrofuranilo,

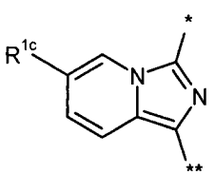
el anillo Q representa un grupo de fórmula



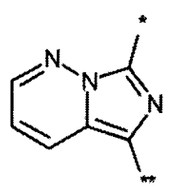
(a-1)



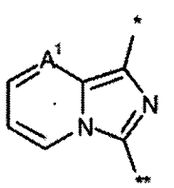
(b-1)



(c-1a)

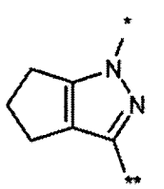


(c-1a)



(d-1)

o



(l-1)

en la que

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

** representa el punto de unión a la pirimidina,

R^{1a} representa hidrógeno o metilo,

R^{1b} representa hidrógeno o flúor,

R^{1c} representa hidrógeno o cloro,

A^1 representa N o CH,

A^3 representa N, CH o C-F,

R^3 representa $-NR^5R^6$,

en el que

R^5 representa hidrógeno,

R^6 representa alquilo (C_1-C_6),

donde el alquilo (C_1-C_6) está sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo de flúor, difluorometilo, trifluorometilo o $-(C=O)_p-OR^9$,

donde

p representa el número 0,

R^9 representa hidrógeno,

R^2 representa 2-fluorofenilo, 2,3-difluorofenilo o 3-fluoropirid-2-ilo,

y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

4. Compuestos de fórmula (I) de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 3, en la que

L representa un grupo $\#^1-CR^{7A}R^{7B}-(CR^{8A}R^{8B})_m-\#^2$,

en el que

$\#^1$ representa el punto de unión al grupo carbonilo,

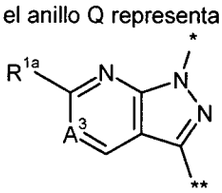
$\#^2$ representa el punto de unión al anillo pirimidina,

m representa un número 0,

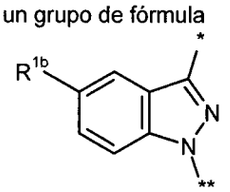
R^{7A} representa metilo,

R^{7B} representa metilo,

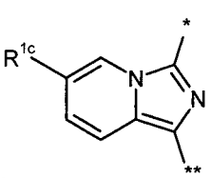
el anillo Q representa un grupo de fórmula



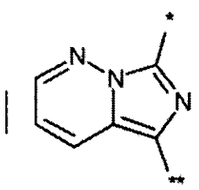
(a-1)

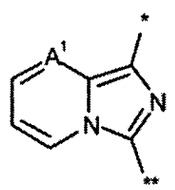


(b-1)

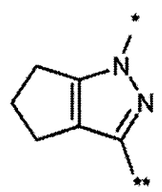


(c-1a)


(c-1a)


(d-1)

o


(l-1)

en la que

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

** representa el punto de unión a la pirimidina,

R^{1a} representa hidrógeno o metilo,

R^{1b} representa hidrógeno o flúor,

R^{1c} representa hidrógeno o cloro,

A^1 representa N o CH,

A^3 representa N, CH o C-F,

R^3 representa $-NR^5R^6$,

en el que

R^5 representa hidrógeno, metilo o etilo,

R^6 representa alquilo (C_1-C_6), oxetanilo, azetidinilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, fenilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo o pirimidinilo,

donde el alquilo (C_1-C_6) está sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo de flúor, difluorometilo, trifluorometilo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, trifluorometoxi, $-(C=O)_p-OR^9$, $-(C=O)_p-NR^9R^{10}$, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, fenilo, furanilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo y piridilo,

donde

p significa el número 0 o 1,

R^9 y R^{10} representan cada uno, independientemente uno de

otro, hidrógeno, metilo, etilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,1,2,2,2-pentafluoroetilo, ciclopropilo o ciclobutilo,

y

donde el tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, fenilo, furanilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo y piridilo, por su parte, pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo de flúor, cloro, ciano, difluorometilo, trifluorometilo, metilo, etilo y oxo,

donde oxetanilo, azetidinilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, fenilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo y pirimidinilo pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo de flúor, difluorometilo, trifluorometilo, metilo, etilo y oxo,

o

R^5 y R^6 forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo azetidinilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, piperidinilo, dihidropiperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, pirazolilo o imidazolilo,

donde el anillo azetidinilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, piperidinilo, dihidropiperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, pirazolilo e imidazolilo puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo de flúor, ciano, difluorometilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,1,2,2,2-pentafluoroetilo, metilo, etilo, 1-hidroxietilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, hidroxi, oxo, metoxi, etoxi, difluorometoxi y trifluorometoxi,

R^2 representa 3,3,3-trifluoroet-1-ilo, 2,2,3,3,3-pentafluoroprop-1-ilo, fenilo o piridilo, en el que el fenilo está sustituido con 1 a 3 sustituyentes flúor,

y

en el que el piridilo puede estar sustituido con 1 sustituyente flúor,

y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

5. Compuestos de fórmula (I) de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 4, en la que

L representa un grupo $\#^1\text{-}CR^{7A}R^{7B}\text{-}(CR^{8A}R^{8B})_m\text{-}\#^2$,

en el que

$\#^1$ representa el punto de unión al grupo carbonilo,

$\#^2$ representa el punto de unión al anillo pirimidina,

m representa un número 0,

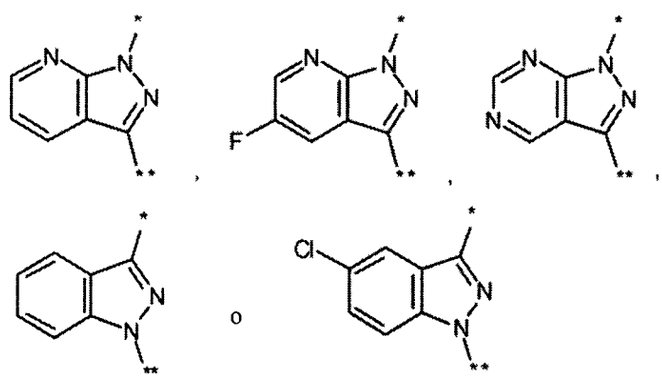
R^{7A} representa hidrógeno, flúor, metilo, hidroxi,

R^{7B} representa hidrógeno, flúor, metilo o trifluorometilo,

o

R^{7A} y R^{7B} junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo tetrahidrofuranilo,

el anillo Q representa un grupo de fórmula



en la que

* representa el punto de unión a $\text{-}CH_2\text{-}R^2$,

** representa el punto de unión a la pirimidina,

R^3 representa $\text{-}OR^4$ o $\text{-}NR^5R^6$,

en el que

R^4 representa alquilo (C_1-C_6) o pirazolilo,

donde el alquilo (C_1-C_6) puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo de flúor, trifluorometilo, $-(C=O)_p-OR^9$ y $-(C=O)_p-NR^9R^{10}$,

donde

p significa el número 0 o 1,

R^9 y R^{10} de forma independiente uno de otro representan en cada caso hidrógeno o metilo,

y

donde el pirazolilo puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo de flúor, difluorometilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,1,2,2,2-pentafluoroetilo, metilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo,

R^5 representa hidrógeno, metilo o etilo,

R^6 representa alquilo (C_1-C_6), oxetanilo, azetidinilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, fenilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo o pirimidinilo,

donde el alquilo (C_1-C_6) está sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo de flúor, difluorometilo, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, trifluorometoxi, $-(C=O)_p-OR^9$, $-(C=O)_p-NR^9R^{10}$, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, fenilo, furanilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo y piridilo,

donde

p significa el número 0 o 1,

R^9 y R^{10} representan cada uno, independientemente uno de otro, hidrógeno, metilo, etilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,1,2,2,2-pentafluoroetilo, ciclopropilo o ciclobutilo,

y

donde el ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, fenilo, furanilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo y piridilo, por su parte, pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo de flúor, cloro, ciano, difluorometilo, trifluorometilo, metilo, etilo, oxo e hidroxi,

donde el oxetanilo, azetidinilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, fenilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo y pirimidinilo pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo de flúor, difluorometilo, trifluorometilo, metilo, etilo, oxo, azetidinilo y pirrolidinilo,

o

R^5 y R^6 forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo azetidinilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, piperidinilo, dihidropiperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, pirazolilo o imidazolilo,

donde el anillo azetidinilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, piperidinilo, dihidropiperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, pirazolilo e imidazolilo puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo de flúor, ciano, difluorometilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,1,2,2,2-pentafluoroetilo, metilo, etilo, 1-hidroxietilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, hidroxi, oxo, metoxi, etoxi, difluorometoxi y trifluorometoxi,

R^2 representa 2-fluorofenilo, 2,3-difluorofenilo o 3-fluoropirid-2-ilo,

y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

6. Compuestos de fórmula (I) de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 5, en la que

L representa un grupo $\#^1$-$CR^{7A}R^{7B}$-$(CR^{8A}R^{8B})_m$-$\#^2$,

en el que

$\#^1$ representa el punto de unión al grupo carbonilo,

$\#^2$ representa el punto de unión al anillo pirimidina,

m representa un número 0,

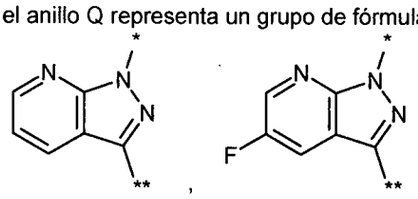
R^{7A} representa metilo,

R^{7B} representa metilo,

o

R^{7A} y R^{7B} junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo tetrahidrofuranilo,

el anillo Q representa un grupo de fórmula



en la que

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

** representa el punto de unión a la pirimidina,

R^3 representa $-OR^4$ o $-NR^5R^6$,

en el que

R^4 representa alquilo (C_1-C_6) o pirazolilo,

donde el alquilo (C_1-C_6) puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo de flúor, trifluorometilo, $-(C=O)_p-OR^9$ y $-(C=O)_p-NR^9R^{10}$,

donde

p significa el número 0 o 1,

R^9 y R^{10} de forma independiente uno de otro representan en cada caso hidrógeno o metilo,

y

donde el pirazolilo puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo de flúor, difluorometilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,1,2,2,2-pentafluoroetilo, metilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo,

R^5 representa hidrógeno, metilo o etilo,

R^6 representa alquilo (C_1-C_6), oxetanilo, azetidinilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, fenilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo o pirimidinilo,

donde el alquilo (C_1-C_6) está sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo de flúor, difluorometilo, trifluorometilo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, trifluorometoxi, -$(C=O)_p$-OR^9, -$(C=O)_p$-NR^9R^{10}, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, fenilo, furanilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo y piridilo,

donde

p significa el número 0 o 1,

R^9 y R^{10} representan cada uno, independientemente uno de otro, hidrógeno, metilo, etilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,1,2,2,2-pentafluoroetilo, ciclopropilo o ciclobutilo,

y

donde el ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, fenilo, furanilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo y piridilo, por su parte, pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo de flúor, cloro, ciano, difluorometilo, trifluorometilo, metilo, etilo, oxo e hidroxi,

donde el oxetanilo, azetidinilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, fenilo, pirazolilo,

oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo y pirimidinilo pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo de flúor, difluorometilo, trifluorometilo, metilo, etilo, oxo, azetidinilo y pirrolidinilo,

o

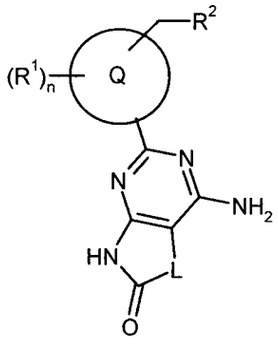
R^5 y R^6 forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo azetidinilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, piperidinilo, dihidropiperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, pirazolilo o imidazolilo,

donde el anillo azetidinilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, piperidinilo, dihidropiperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, pirazolilo e imidazolilo puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo de flúor, ciano, difluorometilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,1,2,2,2-pentafluoroetilo, metilo, etilo, 1-hidroxietilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, hidroxi, oxo, metoxi, etoxi, difluorometoxi y trifluorometoxi,

R^2 representa 2-fluorofenilo, 2,3-difluorofenilo o 3-fluoropirid-2-ilo,

y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

7. Procedimiento de producción de compuestos de fórmula (I), como se definen en las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque un compuesto de fórmula (II)

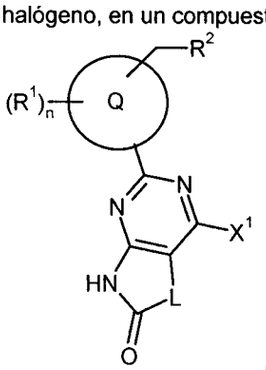


(II),

en la que n, L, Q, R^1 y R^2 en cada caso tienen los significados indicados en las

reivindicaciones 1 a 6,

se convierte, en un disolvente inerte con nitrito de isopentilo y un equivalente de halógeno, en un compuesto de fórmula (III)



(III),

en la que n, L, Q, R^1 y R^2 en cada caso tienen los significados indicados en las reivindicaciones 1 a 6 y

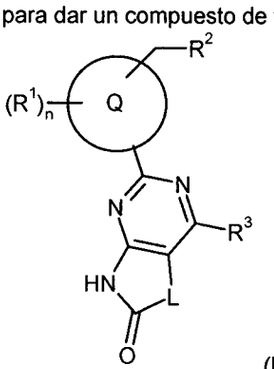
X^1 representa bromo o yodo

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

$$R^3—H \quad (IV),$$

en la que R^3 tiene el significado indicado en las reivindicaciones 1 a 6,

para dar un compuesto de fórmula (I)



(I),

en la que n, L, Q, R^1, R^2 y R^3 en cada caso tienen los significados indicados en las reivindicaciones 1 a 6,

y, opcionalmente, los compuestos resultantes de fórmula (I) opcionalmente con (i) los disolventes y/o (ii) ácidos o bases correspondientes, se transforman en sus

solvatos, sales y/o solvatos de las sales.

8. Compuesto de fórmula (I), como se define en una de las reivindicaciones 1 a 6, para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades.

9. Uso de un compuesto de fórmula (I), como se define en una de las reivindicaciones 1 a 6, para producir un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de insuficiencia cardíaca, angina de pecho, hipertensión, hipertensión pulmonar, isquemias, enfermedades vasculares, insuficiencia renal, enfermedades tromboembólicas, enfermedades fibróticas y arteriosclerosis.

10. Compuesto de fórmula (I), como se define en una de las reivindicaciones 1 a 6, para, para su uso en un procedimiento para el tratamiento y/o la prevención de insuficiencia cardíaca, angina de pecho, hipertensión, hipertensión pulmonar, isquemias, enfermedades vasculares, insuficiencia renal, enfermedades tromboembólicas, enfermedades fibróticas y arteriosclerosis.

11. Medicamento que contiene un compuesto de fórmula (I), como se define en una de las reivindicaciones 1 a 6, en combinación con un excipiente inerte, no tóxico, farmacéuticamente aceptable.

12. Medicamento que contiene un compuesto de fórmula (I), como se define en una de las reivindicaciones 1 a 6, en combinación con otro principio activo seleccionado del grupo que consiste en nitratos orgánicos, donantes de NO, inhibidores de cGMP-PDE, agentes antitrombóticos, agentes hipotensores y agentes para alterar el metabolismo de las grasas.

13. Medicamento de acuerdo con las reivindicaciones 11 o 12, para el tratamiento y/o la prevención de insuficiencia cardíaca, angina de pecho, hipertensión,

hipertensión pulmonar, isquemias, enfermedades vasculares, insuficiencia renal, enfermedades tromboembólicas, enfermedades fibróticas y arteriosclerosis.

14. Procedimiento para el tratamiento y/o la prevención de insuficiencia cardíaca, angina de pecho, hipertensión, hipertensión pulmonar, isquemias, enfermedades vasculares, insuficiencia renal, enfermedades tromboembólicas, enfermedades fibróticas y arteriosclerosis en seres humanos y animales usando una cantidad eficaz de al menos un compuesto de fórmula (I), como se define en una de las reivindicaciones 1 a 6, o de un medicamento, como se define en una de las reivindicaciones 11 a 13.

Pirimidinas anilladas sustituidas y uso de las mismas

Resumen

La presente solicitud se refiere a pirimidinas anilladas sustituidas novedosas, a procedimientos de producción de las mismas, al uso de las mismas solas o en combinaciones para el tratamiento y/o la prevención de enfermermedades y al uso de las mismas para la producción de medicamentos para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, en particular para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades cardiovasculares.

B33

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

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
7. März 2013 (07.03.2013)

WIPO | PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2013/030288 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:
C07D 471/04 (2006.01) *A61K 31/519* (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01) *A61P 9/00* (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2012/066876

(22) Internationales Anmeldedatum:
30. August 2012 (30.08.2012)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2011 082 041.8
2. September 2011 (02.09.2011) DE
10 2012 200 351.7
11. Januar 2012 (11.01.2012) DE

(71) Anmelder *(für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US)*: **BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH** [DE/DE]; Alfred-Nobel-Str. 10, 40789 Monheim (DE). **BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT** [DE/DE]; Müllerstr. 178, 13353 Berlin (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder *(nur für US)*: **FOLLMANN, Markus** [DE/DE]; Ringstr. 61, 42489 Wülfrath (DE). **STASCH, Johannes-Peter** [DE/DE]; Alfred-Nobel-Str. 109, 42651 Solingen (DE). **REDLICH, Gorden** [DE/DE]; Schadowstr. 50, 44799 Bochum (DE). **GRIEBENOW, Nils** [DE/DE]; Kurfürstenstr. 39, 41541 Dormagen (DE). **LANG, Dieter** [DE/DE]; Wimmersberger Str. 60, 42553 Velbert (DE). **WUNDER, Frank** [DE/DE]; Schwarzer Weg 251, 42117 Wuppertal (DE). **HÜBSCH, Walter** [DE/DE]; Wildsteig 22, 42113 Wuppertal (DE). **LINDNER, Niels** [DE/DE]; Bodelschwinghweg 4, 42115 Wuppertal (DE). **VAKALOPOULOS, Alexandros** [GR/DE]; Heinrich-Heine-Str. 79a, 40721 Hilden (DE). **TERSTEEGEN, Adrian** [DE/DE]; Rübezahlweg 8, 42111 Wuppertal (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: **BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH**; Alfred-Nobel-Str. 10, 40789 Monheim (DE).

(81) Bestimmungsstaaten *(soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart)*: AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten *(soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), europäisches (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Erklärungen gemäß Regel 4.17:

— *hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii)*

Veröffentlicht:

— *mit internationalem Recherchenbericht (Artikel 21 Absatz 3)*

WO 2013/030288 A1

(54) **Title**: SUBSTITUTED ANNELLATED PYRIMIDINE AND THE USE THEREOF

(54) **Bezeichnung** : SUBSTITUIERTE ANNELLIERTE PYRIMIDINE UND IHRE VERWENDUNG

(57) **Abstract**: The present application relates to new substituted annellated pyrimidines, a method for the production thereof, the use thereof in isolation or in combination for the treatment and/or prophylaxis of diseases, and the use thereof to produce medicines for the treatment and/or prophylaxis of diseases, more particularly for the treatment and/or prophylaxis of cardiovascular diseases.

(57) **Zusammenfassung**: Die vorliegende Anmeldung betrifft neue substituierte annellierte Pyrimidine, Verfahren zu ihrer Herstellung, ihre Verwendung allein oder in Kombinationen zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, insbesondere zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

Substituierte annellierte Pyrimidine und ihre Verwendung

Die vorliegende Anmeldung betrifft neue substituierte annellierte Pyrimidine, Verfahren zu ihrer Herstellung, ihre Verwendung allein oder in Kombinationen zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, insbesondere zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

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

Durch die Bildung von cGMP und der daraus resultierenden Regulation von Phosphodiesterasen, Ionenkanälen und Proteinkinasen spielt die Guanylatcyclase eine entscheidende Rolle bei unterschiedlichen physiologischen Prozessen, insbesondere bei der Relaxation und Proliferation glatter Muskelzellen, der Plättchenaggregation und -adhäsion, der neuronalen Signalübertragung sowie bei Erkrankungen, welche auf einer Störung der vorstehend genannten Vorgänge beruhen. Unter pathophysiologischen Bedingungen kann das NO/cGMP-System supprimiert sein, was zum Beispiel zu Bluthochdruck, einer Plättchenaktivierung, einer vermehrten Zellproliferation, endothelialer Dysfunktion, Arteriosklerose, Angina pectoris, Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt, Thrombosen, Schlaganfall und sexueller Dysfunktion führen kann.

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

Zur therapeutischen Stimulation der löslichen Guanylatcyclase wurden bisher ausschließlich Verbindungen wie organische Nitrate verwendet, deren Wirkung auf NO beruht. Dieses wird durch

Biokonversion gebildet und aktiviert die lösliche Guanylatcyclase durch Angriff am Eisen-Zentralatom des Häms. Neben den Nebenwirkungen gehört die Toleranzentwicklung zu den entscheidenden Nachteilen dieser Behandlungsweise.

Vor einigen Jahren wurden einige Substanzen beschrieben, die die lösliche Guanylatcyclase direkt, d.h. ohne vorherige Freisetzung von NO stimulieren, wie beispielsweise 3-(5'-Hydroxymethyl-2'-furyl)-1-benzylindazol [YC-1; Wu et al., *Blood* 84 (1994), 4226; Mülsch et al., *Brit. J. Pharmacol.* 120 (1997), 681]. Zu den neueren Stimulatoren der löslichen Guanylatzyklase gehören u.a. BAY 41-2272, BAY 41-8543 und Riociguat (BAY 63-2521) (siehe z.B. Stasch J.-P. et al., *Nat. Rev. Drug Disc.* 2006; 5: 755-768; Stasch J.-P. et al., *ChemMedChem* 2009; 4: 853-865. Stasch J.-P. et al., *Circulation* 2011; 123: 2263-2273). Interessanterweise zeigen einige dieser sGC Stimulatoren, wie beispielsweise YC-1 oder BAY 41-2272 zusätzlich zur direkten Guanylatzyklasestimulation auch eine PDE5-inhibibitorische Wirkung. Um den cGMP-pathway zu maximieren, ist es pharmakologisch wünschenswert, die Synthese von cGMP zu stimulieren und gleichzeitig den Abbau über PDE-5 zu inhibieren. Dieses duale Prinzip ist pharmakologisch besonders vorteilhaft (s. z.B. Oudout et al., Eur. Urol. 2011, 60, 1020-1026.).
Das duale Prinzip wird im Sinne der vorliegenden Erfindung erfüllt, wenn die erfindungsgemäßen Verbindungen eine Wirkung an rekombinanter Guanylatcyclase-Reporterzellinien gemäß der Untersuchung unter B-2 als minimal effective concentration (MEC) von ≤ 3 µm zeigen und eine Inhibition der humanen Phosphodiesterase 5 (PDE5) gemäß der Untersuchung unter B-6 als IC50 < 100 nm zeigen.

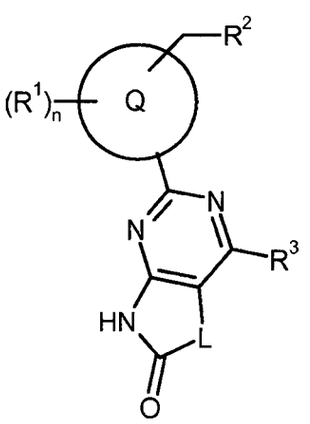
Phosphodiesterase-5 (PDE5) ist der Name für eines der Enzyme, die die Phosphorsäureesterbindung in cGMP spalten, wobei 5'-Guanosinmonophosphat (5'-GMP) entsteht. Beim Menschen kommt die Phosphodiesterase-5 vorwiegend in der glatten Muskulatur des Penisschwellkörpers (Corpus cavernosum penis) und der Lungenarterien vor. Blockierung des cGMP-Abbaus durch Hemmung von PDE5 (mit beispielsweise Sildenafil, Vardenafil oder Tadalafil) führt zu vermehrten Signalen der Entspannungs-Signalwege und speziell zu erhöhter Blutzufuhr in den Penisschwellkörper und Druckerniedrigung in den Blutgefäßen der Lunge. Sie werden zur Behandlung der erektilen Dysfunktion und der pulmonalen arteriellen Hypertonie eingesetzt. Neben PDE5 gibt es weitere, ausschließlich cGMP spaltende Phosphodiesterasen (Stasch J.-P. et al. *Circulation* 2011).

Als Stimulatoren der löslichen Guanylatcyclase werden in WO 00/06568 und WO 00/06569 annellierte Pyrazol-Derivate und in WO 03/095451 Carbamat-substitutierte 3-Pyrimidinyl-Pyrazolopyridine offenbart. 3-Pyrimidinyl-Pyrazolopyridine mit Phenylamid-Substituenten werden

in E. M. Becker et al., *BMC Pharmacology* 1 (13), 2001 beschrieben. WO 2004/009590 beschreibt Pyrazolopyridine mit substituierten 4-Aminopyrimidinen zur Behandlung von ZNS-Erkrankungen. WO 2010/065275 und WO 2011/149921 offenbaren substituierte Pyrrolo- und Dihydropyrido-pyrimidine als sGC Aktivatoren. Als sGC Stimulatoren werden in WO 2012/004259 annellierte Aminopyrimidine und in WO 2012/004258 annellierte Pyrimidine und Triazine beschrieben. WO 2012/28647 offenbart Pyrazolopyridine mit verschiedenen Azaheterocyclen zur Behandlung kardiovaskulärer Erkrankungen.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war die Bereitstellung neuer Substanzen, die als Stimulatoren der löslichen Guanylatcyclase und als Stimulatoren der löslichen Guanylatcyclase und Phosphodiesterase-5-Inhibitoren (duales Prinzip) wirken und ein gleiches oder verbessertes therapeutisches Profil gegenüber den aus dem Stand der Technik bekannten Verbindungen aufweisen, wie beispielsweise hinsichtlich ihrer *in-vivo* Eigenschaften, wie beispielsweise ihrem pharmakokinetischem und pharmakodynamischem Verhalten und/oder ihres Metabolismus-Profils und/oder ihrer Dosis-Wirkungsbeziehung.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



(I),

in welcher

L für eine Gruppe $\#^1$-$CR^{7A}R^{7B}$-$(CR^{8A}R^{8B})_m$-$\#^2$ steht,

wobei

$\#^1$ für die Anknüpfstelle an die Carbonylgruppe steht,

$\#^2$ für die Anknüpfstelle an den Pyrimidinring steht,

m für eine Zahl 0, 1 oder 2 steht,

R^{7A} für Wasserstoff, Fluor, (C_1-C_4)-Alkyl, Hydroxy oder Amino steht,

worin (C_1-C_4)-Alkyl mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Trifluormethyl, Hydroxy, Hydroxycarbonyl, (C_1-C_4)-Alkoxycarbonyl und Amino substituicrt sein kann,

R^{7B} für Wasserstoff, Fluor, Difluormethyl, Trifluormethyl, (C_1-C_6)-Alkyl, (C_1-C_4)-Alkoxycarbonylamino, Cyano, (C_3-C_7)-Cycloalkyl, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, Phenyl oder eine Gruppe der Formel –M-R^{13} steht,

worin (C_1-C_6)-Alkyl mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Cyano, Trifluormethyl, (C_3-C_7)-Cycloalkyl, Hydroxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, (C_1-C_4)-Alkoxy, Hydroxycarbonyl, (C_1-C_4)-Alkoxycarbonyl und Amino substituiert sein kann,

und worin

M für eine Bindung oder (C_1-C_4)-Alkandiyl steht,

R^{13} für -(C=O)$_r$-OR^{14}, -(C=O)$_r$-N$R^{14}R^{15}$, -C(=S)-N$R^{14}R^{15}$, -NR^{14}-(C=O)-R^{17}, -NR^{14}-(C=O)-N$R^{15}R^{16}$, -NR^{14}-SO_2-N$R^{15}R^{16}$, -NR^{14}-SO_2-R^{17}, -S(O)$_s$-R^{17}, –SO_2-N$R^{14}R^{15}$, 4- bis 7-gliedriges Heterocyclyl, Phenyl oder 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl steht,

worin

r die Zahl 0 oder 1 bedeutet,

s die Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,

R^{14}, R^{15} und R^{16} unabhängig voneinander jeweils für Wasserstoff, (C_1-C_6)-Alkyl, (C_3-C_8)-Cycloalkyl, 4- bis 7-gliedriges Heterocyclyl, Phenyl oder 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl stehen,

oder

R^{14} und R^{15} bilden zusammen mit dem/den Atom/-en, an die sie jeweils gebunden sind, einen 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus,

worin der 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus seinerseits mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt

aus der Gruppe Cyano, Trifluormethyl, (C_1-C_6)-Alkyl, Hydroxy, Oxo, (C_1-C_6)-Alkoxy, Trifluormethoxy, (C_1-C_6)-Alkoxycarbonyl, Amino, Mono-(C_1-C_6)-alkylamino und Di-(C_1-C_6)-alkylamino substituiert sein kann,

oder

R^{15} und R^{16} bilden zusammen mit dem/den Atom/-en, an die sie jeweils gebunden sind, einen 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus,

worin der 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus seinerseits mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Cyano, Trifluormethyl, (C_1-C_6)-Alkyl, Hydroxy, Oxo, (C_1-C_6)-Alkoxy, Trifluormethoxy, (C_1-C_6)-Alkoxycarbonyl, Amino, Mono-(C_1-C_6)-alkylamino und Di-(C_1-C_6)-alkylamino substituiert sein kann,

R^{17} für (C_1-C_6)-Alkyl oder (C_3-C_7)-Cycloalkyl steht,

oder

R^{14} und R^{17} bilden zusammen mit dem/den Atom/-en, an die sie jeweils gebunden sind, einen 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus,

worin der 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus seinerseits mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Cyano, Trifluormethyl, (C_1-C_6)-Alkyl, Hydroxy, Oxo, (C_1-C_6)-Alkoxy, Trifluormethoxy, (C_1-C_6)-Alkoxycarbonyl, Amino, Mono-(C_1-C_6)-alkylamino und Di-(C_1-C_6)-alkylamino substituiert sein kann,

und

worin 4- bis 7-gliedriges Heterocyclyl, Phenyl und 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl ihrerseits mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Cyano, Difluormethyl, Trifluormethyl, (C_1-C_6)-Alkyl, (C_3-C_7)-Cycloalkyl, Hydroxy, Oxo, Thiooxo und (C_1-C_4)-Alkoxy substituiert sein können,

und

worin die zuvor genannten (C_1-C_4)-Alkyl-, (C_1-C_6)-Alkyl-, (C_3-C_8)-Cycloalkyl-, (C_3-C_7)-Cycloalkyl- und 4- bis 7-gliedriges Heterocyclyl-Gruppen sofern nicht anders angegeben jeweils unabhängig voneinander weiterhin mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Difluormethyl, Trifluormethyl, (C_1-C_4)-Alkyl, (C_3-C_7)-Cycloalkyl, Hydroxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, (C_1-C_4)-Alkoxy, Hydroxycarbonyl, (C_1-C_4)-Alkoxycarbonyl, Amino, Phenyl, 4- bis 7-gliedriges Heterocyclyl und 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl substituiert sein können,

oder

R^{7A} und R^{7B} zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, eine (C_2-C_4)-Alkenyl-Gruppe, eine Oxo-Gruppe, einen 3- bis 6-gliedrigen Carbocyclus oder einen 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus bilden,

worin der 3- bis 6-gliedrigen Carbocyclus und der 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor und (C_1-C_4)-Alkyl substituiert sein können,

R^{8A} für Wasserstoff, Fluor, (C_1-C_4)-Alkyl oder Hydroxy steht,

R^{8B} für Wasserstoff, Fluor, (C_1-C_4)-Alkyl oder Trifluormethyl steht,

der Ring Q für 8- oder 9-gliedriges Heteroaryl steht,

R^3 für $-OR^4$ oder $-NR^5R^6$ steht,

wobei

R^4 für Wasserstoff, (C_1-C_6)-Alkyl, (C_3-C_7)-Cycloalkyl, 4- bis 7-gliedriges Heterocyclyl, Phenyl oder 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl steht,

worin (C_1-C_6)-Alkyl, (C_3-C_7)-Cycloalkyl, 4- bis 7-gliedriges Heterocyclyl, Phenyl und 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Difluormethyl, Trifluormethyl, (C_1-C_6)-Alkyl, (C_3-C_6)-Cycloalkyl, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, Oxo, $-(C=O)_p-OR^9$, $-C(=O)_p-NR^9R^{10}$, $-NR^9-(C=O)-R^{10}$, $-NR^9-(C=O)-OR^{10}$, $-NR^9-(C=O)-NR^{10}R^{11}$, $-NR^9-SO_2-R^{10}$, $-S(O)_q-R^{12}$ und $-SO_2-NR^9R^{10}$ substituiert sein können,

worin

p die Zahl 0 oder 1 bedeutet,

q die Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,

R^9, R^{10} und R^{11} unabhängig voneinander jeweils für Wasserstoff, (C_1-C_6)-Alkyl oder (C_3-C_8)-Cycloalkyl stehen,

worin (C_1-C_6)-Alkyl seinerseits mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Difluormethyl, Trifluormethyl, Hydroxy, (C_1-C_6)-Alkoxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, (C_1-C_6)-Alkoxycarbonyl, Amino, Mono-(C_1-C_6)-alkylamino, Di-(C_1-C_6)-alkylamino und 4- bis 7-gliedriges Heterocyclyl substituiert sein kann,

oder

R^9 und R^{10} bilden zusammen mit dem/den Atom/-en, an die sie jeweils gebunden sind, einen 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus,

worin der 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus seinerseits mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Trifluormethyl, (C_1-C_6)-Alkyl, Hydroxy, Oxo, (C_1-C_6)-Alkoxy, Trifluormethoxy, (C_1-C_6)-Alkoxycarbonyl, Amino, Mono-(C_1-C_6)-alkylamino und Di-(C_1-C_6)-alkylamino substituiert sein kann,

oder

R^{10} und R^{11} bilden zusammen mit dem/den Atom/-en, an die sie jeweils gebunden sind, einen 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus,

worin der 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus seinerseits mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Trifluormethyl, (C_1-C_6)-Alkyl, Hydroxy, Oxo, (C_1-C_6)-Alkoxy, Trifluormethoxy, (C_1-C_6)-Alkoxycarbonyl, Amino, Mono-(C_1-C_6)-alkylamino und Di-(C_1-C_6)-alkylamino substituiert sein kann,

und worin

R^{12} für (C_1-C_6)-Alkyl oder (C_3-C_7)-Cycloalkyl steht,

und

worin die zuvor genannten (C_1-C_4)-Alkyl-, (C_1-C_6)-Alkyl-, (C_3-C_8)-Cycloalkyl-, (C_3-C_7)-Cycloalkyl- und 4- bis 7-gliedriges Heterocyclyl-Gruppen sofern nicht anders angegeben jeweils unabhängig voneinander weiterhin mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Difluormethyl, Trifluormethyl, (C_1-C_4)-Alkyl, (C_3-C_7)-Cycloalkyl, Hydroxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, (C_1-C_4)-Alkoxy, Hydroxycarbonyl, (C_1-C_4)-Alkoxycarbonyl, Amino, Phenyl, 4- bis 7-gliedriges Heterocyclyl und 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl substituiert sein können,

R^5 für Wasserstoff oder (C_1-C_4)-Alkyl steht,

R^6 für (C_1-C_6)-Alkyl, (C_3-C_7)-Cycloalkyl, 4- bis 7-gliedriges Heterocyclyl, Phenyl oder 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl steht,

worin (C_1-C_6)-Alkyl (C_3-C_7)-Cycloalkyl, 4- bis 7-gliedriges Heterocyclyl, Phenyl und 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Difluormethyl, Trifluormethyl, (C_1-C_6)-Alkyl, (C_3-C_7)-Cycloalkyl, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, Oxo, -$(C=O)_p$-OR^9, -$(C=O)_p$-NR^9R^{10}, -NR^9-(C=O)-R^{10}, -NR^9-(C=O)-OR^{10}, -NR^9-(C=O)-$NR^{10}R^{11}$, -NR^9-SO_2-R^{10}, -$S(O)_q$-R^{12}, -SO_2-NR^9R^{10}, Phenyl, 4- bis 7-gliedriges Heterocyclyl und 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl substituiert sein können,

worin

p die Zahl 0 oder 1 bedeutet,

q die Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,

R^9, R^{10} und R^{11} unabhängig voneinander jeweils für Wasserstoff, (C_1-C_6)-Alkyl oder (C_3-C_8)-Cycloalkyl stehen,

worin (C_1-C_6)-Alkyl seinerseits mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Difluormethyl, Trifluormethyl, (C_3-

C_7)-Cycloalkyl, Difluormethoxy, Trifluormethoxy und (C_1-C_4)-Alkoxy substituiert sein kann,

oder

R^9 und R^{10} bilden zusammen mit dem/den Atom/-en, an die sie jeweils gebunden sind, einen 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus,

worin der 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus seinerseits mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Cyano, Trifluormethyl, (C_1-C_6)-Alkyl, Hydroxy, Oxo, (C_1-C_6)-Alkoxy, Trifluormethoxy, (C_1-C_6)-Alkoxycarbonyl, Amino, Mono-(C_1-C_6)-alkylamino und Di-(C_1-C_6)-alkylamino substituiert sein kann,

oder

R^{10} und R^{11} bilden zusammen mit dem/den Atom/-en, an die sie jeweils gebunden sind, einen 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus,

worin der 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus seinerseits mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Cyano, Trifluormethyl, (C_1-C_6)-Alkyl, Hydroxy, Oxo, (C_1-C_6)-Alkoxy, Trifluormethoxy, (C_1-C_6)-Alkoxycarbonyl, Amino, Mono-(C_1-C_6)-alkylamino und Di-(C_1-C_6)-alkylamino substituiert sein kann,

worin

R^{12} für (C_1-C_6)-Alkyl oder (C_3-C_7)-Cycloalkyl steht,

und

worin Phenyl, 4- bis 7-gliedriges Heterocyclyl und 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl ihrerseits mit 1 bis Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Cyano, Difluormethyl, Trifluormethyl, (C_1-C_4)-Alkyl, (C_3-C_7)-Cycloalkyl, Hydroxy, Oxo, Difluormethoxy, Trifluormethoxy und (C_1-C_4)-Alkoxy substituiert sein können,

oder

R^5 und R^6 bilden zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus oder ein 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl,

worin der 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus und das 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Cyano, Difluormethyl, Trifluormethyl, (C_1-C_6)-Alkyl, (C_3-C_7)-Cycloalkyl, Hydroxy, Oxo, (C_1-C_6)-Alkoxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, (C_1-C_6)-Alkoxycarbonyl, (C_1-C_6)-Alkylcarbonylamino, Amino, Mono-(C_1-C_6)-alkylamino, Di-(C_1-C_6)-alkylamino und 4- bis 7-gliedriges Heterocyclyl substituiert sein können,

und

worin die zuvor genannten (C_1-C_4)-Alkyl-, (C_1-C_6)-Alkyl-, (C_3-C_8)-Cycloalkyl-, (C_3-C_7)-Cycloalkyl- und 4- bis 7-gliedriges Heterocyclyl-Gruppen sofern nicht anders angegeben jeweils unabhängig voneinander weiterhin mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Difluormethyl, Trifluormethyl, (C_1-C_4)-Alkyl, (C_3-C_7)-Cycloalkyl, Hydroxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, (C_1-C_4)-Alkoxy, Hydroxycarbonyl, (C_1-C_4)-Alkoxycarbonyl, Amino, Phenyl, 4- bis 7-gliedriges Heterocyclyl und 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl substituiert sein können,

R^1 für Fluor, Chlor, Cyano, Difluormethyl, Trifluormethyl, (C_1-C_4)-Alkyl, (C_3-C_7)-Cycloalkyl oder (C_1-C_4)-Alkoxy steht,

n für eine Zahl 0, 1 oder 2 steht,

R^2 für Trifluormethyl, (C_1-C_6)-Alkyl, (C_3-C_8)-Cycloalkyl, Phenyl oder 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl steht,

wobei (C_1-C_6)-Alkyl mit einem Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Difluormethyl und Trifluormethyl substituiert ist,

wobei (C_1-C_6)-Alkyl mit 1 bis 3 Substituenten Fluor substituiert sein kann,

wobei (C_3-C_8)-Cycloalkyl mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Methyl und Methoxy substituiert sein kann,

wobei Phenyl mit 1 bis 3 Substituenten Fluor substituiert ist,

wobei Phenyl mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Methyl und Methoxy substituiert sein kann,

und

wobei 5- und 6-gliedriges Heteroaryl mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Trifluormethyl und Methyl substituiert sein können,

sowie ihre *N*-Oxide, Salze, Solvate, Salze der *N*-Oxide und Solvate der *N*-Oxide und Salze.

Erfindungsgemäße Verbindungen sind die Verbindungen der Formel (I) und deren *N*-Oxide, Salze, Solvate und Solvate der *N*-Oxide und Salze, die von Formel (I) umfassten Verbindungen der nachfolgend genannten Formeln und deren *N*-Oxide , Salze, Solvate und Solvate der *N*-Oxide und Salze sowie die von Formel (I) umfassten, nachfolgend als Ausführungsbeispiele genannten Verbindungen und deren *N*-Oxide, Salze, Solvate und Solvate der *N*-Oxide und Salze, soweit es sich bei den von Formel (I) umfassten, nachfolgend genannten Verbindungen nicht bereits um *N*-Oxide, Salze, Solvate und Solvate der *N*-Oxide und Salze handelt.

Als Salze sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen bevorzugt. Umfasst sind auch Salze, die für pharmazeutische Anwendungen selbst nicht geeignet sind, jedoch beispielsweise für die Isolierung oder Reinigung der erfindungsgemäßen Verbindungen verwendet werden können.

Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen umfassen Säureadditionssalze von Mineralsäuren, Carbonsäuren und Sulfonsäuren, z.B. Salze der Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Ameisensäure, Essigsäure, Trifluoressigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure und Benzoesäure.

Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen umfassen auch Salze üblicher Basen, wie beispielhaft und vorzugsweise Alkalimetallsalze (z.B. Natrium- und Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z.B. Calcium- und Magnesiumsalze) und Ammoniumsalze, abgeleitet von Ammoniak oder organischen Aminen mit 1 bis 16 C-Atomen, wie beispielhaft und vorzugsweise Ethylamin, Diethylamin, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Monoethanolamin, Diethanolamin, Triethanolamin, Dicyclohexylamin, Dimethylaminoethanol, Prokain, Dibenzylamin, N-Methylmorpholin, Arginin, Lysin, Ethylendiamin und N-Methylpiperidin.

Als Solvate werden im Rahmen der Erfindung solche Formen der erfindungsgemäßen Verbindungen bezeichnet, welche in festem oder flüssigem Zustand durch Koordination mit Lösungsmittelmolekülen einen Komplex bilden. Hydrate sind eine spezielle Form der Solvate, bei denen die Koordination mit Wasser erfolgt. Als Solvate sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung Hydrate bevorzugt.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in Abhängigkeit von ihrer Struktur in unterschiedlichen stereoisomeren Formen existieren, d.h. in Gestalt von Konfigurationsisomeren oder gegebenenfalls auch als Konformationsisomere (Enantiomere und/oder Diastereomere, einschließlich solcher bei Atropisomeren). Die vorliegende Erfindung umfasst deshalb die Enantiomere und Diastereomere und ihre jeweiligen Mischungen. Aus solchen Mischungen von Enantiomeren und/ oder Diastereomeren lassen sich die stereoisomer einheitlichen Bestandteile in bekannter Weise isolieren; vorzugsweise werden hierfür chromatographische Verfahren verwendet, insbesondere die HPLC-Chromatographie an achiraler bzw. chiraler Phase.

Sofern die erfindungsgemäßen Verbindungen in tautomeren Formen vorkommen können, umfasst die vorliegende Erfindung sämtliche tautomere Formen.

Die vorliegende Erfindung umfasst auch alle geeigneten isotopischen Varianten der erfindungsgemäßen Verbindungen. Unter einer isotopischen Variante einer erfindungsgemäßen Verbindung wird hierbei eine Verbindung verstanden, in welcher mindestens ein Atom innerhalb der erfindungsgemäßen Verbindung gegen ein anderes Atom der gleichen Ordnungszahl, jedoch mit einer anderen Atommasse als der gewöhnlich oder überwiegend in der Natur vorkommenden Atommasse ausgetauscht ist. Beispiele für Isotope, die in eine erfindungsgemäße Verbindung inkorporiert werden können, sind solche von Wasserstoff, Kohlenstoff, Stickstoff, Sauerstoff, Phosphor, Schwefel, Fluor, Chlor, Brom und Iod, wie ^{2}H (Deuterium), ^{3}H (Tritium), ^{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 und ^{131}I. Bestimmte isotopische Varianten einer erfindungsgemäßen Verbindung, wie insbesondere solche, bei denen ein oder mehrere radioaktive Isotope inkorporiert sind, können von Nutzen sein beispielsweise für die Untersuchung des Wirkmechanismus oder der Wirkstoff-Verteilung im Körper; aufgrund der vergleichsweise leichten Herstell- und Detektierbarkeit sind hierfür insbesondere mit ^{3}H- oder ^{14}C-Isotopen markierte Verbindungen geeignet. Darüber hinaus kann der Einbau von Isotopen, wie beispielsweise von Deuterium, zu bestimmten therapeutischen Vorteilen als Folge einer größeren metabolischen Stabilität der Verbindung führen, wie beispielsweise eine Verlängerung der Halbwertszeit im Körper oder eine Reduktion der erforderlichen Wirkdosis; solche Modifikationen der erfindungsgemäßen Verbindungen können daher gegebenenfalls auch eine bevorzugte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung darstellen. Isotopische Varianten der erfindungsgemäßen Verbindungen können nach den dem Fachmann bekannten Verfahren hergestellt werden, so beispielsweise nach den weiter unten beschriebenen Methoden und den bei den Ausführungsbeispielen wiedergegebenen Vorschriften, indem entsprechende isotopische Modifikationen der jeweiligen Reagentien und/oder Ausgangsverbindungen eingesetzt werden.

Außerdem umfasst die vorliegende Erfindung auch Prodrugs der erfindungsgemäßen Verbindungen. Der Begriff "Prodrugs" bezeichnet hierbei Verbindungen, welche selbst biologisch aktiv oder

inaktiv sein können, jedoch während ihrer Verweilzeit im Körper zu erfindungsgemäßen Verbindungen umgesetzt werden (beispielsweise metabolisch oder hydrolytisch).

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung haben die Substituenten, soweit nicht anders spezifiziert, die folgende Bedeutung:

Alkyl steht im Rahmen der Erfindung für einen linearen oder verzweigten Alkylrest mit der jeweils angegebenen Anzahl an Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, iso-Butyl, 1-Methylpropyl, tert.-Butyl, n-Pentyl, iso-Pentyl, 1-Ethylpropyl, 1-Methylbutyl, 2-Methylbutyl, 3-Methylbutyl, n-Hexyl, 1-Methylpentyl, 2-Methylpentyl, 3-Methylpentyl, 4-Methylpentyl, 3,3-Dimethylbutyl, 1-Ethylbutyl und 2-Ethylbutyl.

Cycloalkyl bzw. Carbocyclus steht in Rahmen der Erfindung für einen monocyclischen, gesättigten Alkylrest mit der jeweils angegebenen Anzahl an Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl und Cycloheptyl.

5- bis 7-gliedrigen gesättigter oder teilweise ungesättigter Carbocyclus steht in Rahmen der Erfindung für einen gesättigten oder teilweise ungesättigten cyclischen Alkylrest mit der jeweils angegebenen Anzahl an Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclopentenyl, Cyclohexenyl und Cycloheptenyl.

Alkandiyl steht im Rahmen der Erfindung für einen linearen oder verzweigten divalenten Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methylen, Ethan-1,2-diyl, Ethan-1,1-diyl, Propan-1,3-diyl, Propan-1,1-diyl, Propan-1,2-diyl, Propan-2,2-diyl, Butan-1,4-diyl, Butan-1,2-diyl, Butan-1,3-diyl und Butan-2,3-diyl.

Alkenyl steht im Rahmen der Erfindung für einen linearen oder verzweigten Alkenylrest mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen und einer Doppelbindung. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Vinyl, Allyl, Isopropenyl und n-But-2-en-1-yl.

Alkoxy steht im Rahmen der Erfindung für einen linearen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 6 bzw. 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft seien genannt: Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, 1-Methylpropoxy, n-Butoxy, iso-Butoxy, tert.-Butoxy, n-Pentoxy, iso-Pentoxy, 1-Ethylpropoxy, 1-Methylbutoxy, 2-Methylbutoxy, 3-Methylbutoxy und n-Hexoxy. Bevorzugt ist ein linearer oder verzweigter Alkoxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, 1-Methylpropoxy, n-Butoxy, iso-Butoxy, tert.-Butoxy,

Alkoxycarbonyl steht im Rahmen der Erfindung für einen linearen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und einer am Sauerstoff angebundenen Carbonylgruppe. Beispiel-

haft und vorzugsweise seien genannt: Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, n-Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl und tert.-Butoxycarbonyl.

Alkoxycarbonylamino steht im Rahmen der Erfindung für eine Amino-Gruppe mit einem linearen oder verzweigten Alkoxycarbonyl-Substituenten, der 1 bis 4 Kohlenstoffatome in der Alkylkette aufweist und über die Carbonylgruppe mit dem N-Atom verknüpft ist. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methoxycarbonylamino, Ethoxycarbonylamino, Propoxycarbonylamino, n-Butoxycarbonylamino, iso-Butoxycarbonylamino und tert.-Butoxycarbonylamino.

Mono-alkylamino steht im Rahmen der Erfindung für eine Amino-Gruppe mit einem linearen oder verzweigten Alkylsubstituenten, der 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methylamino, Ethylamino, n-Propylamino, Isopropylamino und tert.-Butylamino.

Di-alkylamino steht im Rahmen der Erfindung für eine Amino-Gruppe mit zwei gleichen oder verschiedenen linearen oder verzweigten Alkylsubstituenten, die jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweisen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: *N,N*-Dimethylamino, *N,N*-Diethylamino, *N*-Ethyl-*N*-methylamino, *N*-Methyl-*N*-n-propylamino, *N*-Isopropyl-*N*-n-propylamino, *N*-tert.-Butyl-*N*-methylamino, *N*-Ethyl-*N*-n-pentylamino und *N*-n-Hexyl-*N*-methylamino.

5- bis 7-gliedrigen gesättigter oder teilweise ungesättigter Heterocyclus steht im Rahmen der Erfindung für einen gesättigten oder teilweise ungesättigten Heterocyclus mit insgesamt 5 bis 7 Ringatomen, der ein Ring-Heteroatome aus der Reihe N, O, S, SO und/oder SO_2 enthält. Beispielhaft seien genannt: Pyrrolidinyl, Tetrahydrofuranyl, Piperidinyl, Tetrahydropyranyl, Dihydropyrrolyl, Dihydropyridyl.

Heterocyclyl bzw. Heterocyclus steht im Rahmen der Erfindung für einen gesättigten Heterocyclus mit insgesamt 4 bis 7 Ringatomen, der ein oder zwei Ring-Heteroatome aus der Reihe N, O, S, SO und/oder SO_2 enthält. Beispielhaft seien genannt: Azetidinyl, Oxetanyl, Pyrrolidinyl, Pyrazolidinyl, Imidazolinyl, Tetrahydrofuranyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Tetrahydropyranyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl und Dioxidothiomorpholinyl. Bevorzugt sind Azetidinyl, Oxetanyl, Pyrrolidinyl, Tetrahydrofuranyl, Piperidinyl, Tetrahydropyranyl und Morpholinyl.

5- oder 6-gliedriges Heteroaryl steht im Rahmen der Erfindung für einen monocyclischen aromatischen Heterocyclus (Heteroaromaten) mit insgesamt 5 oder 6 Ringatomen, der bis zu drei gleiche oder verschiedene Ring-Heteroatome aus der Reihe N, O und/oder S enthält und über ein Ring-Kohlenstoffatom oder gegebenenfalls über ein Ring-Stickstoffatom verknüpft ist. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Furyl, Pyrrolyl, Thienyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Isothiazolyl, Triazolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl,

Pyridazinyl, Pyrazinyl und Triazinyl. Bevorzugt sind: Pyrazolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Triazolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Pyridyl und Pyrimidinyl.

8- oder 9-gliedriges Heteroaryl steht im Rahmen der Erfindung für einen bicyclischen aromatischen oder teilweise ungesättigten Heterocyclus mit insgesamt 8 oder 9 Ringatomen, der mindestens zwei Stickstoffatome und bis zu zwei weitere, gleiche oder verschiedene Ring-Heteroatome aus der Reihe N, O und/oder S enthält. Beispielhaft seien genannt: Dihydrothienopyrazolyl, Thienopyrazolyl, Pyrazolopyrazolyl, Imidazothiazolyl, Tetrahydrocyclopentapyrazolyl, Dihydrocyclopentapyrazolyl, Tetrahydroindazolyl, Dihydroindazolyl, Indazolyl, Pyrazolopyridyl, Tetrahydropyrazolopyridyl, Pyrazolopyrimidinyl, Imidazopyridyl und Imidazopyridazinyl. Bevorzugt sind: Indazolyl, Pyrazolo[3,4-b]pyridyl, Pyrazolo[3,4-b]pyrimidinyl und Imidazo[1,5-a]pyridyl.

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

Eine Oxo-Gruppe steht im Rahmen der Erfindung für ein Sauerstoffatom, das über eine Doppelbindung an ein Kohlenstoffatom gebunden ist.

Eine Thiooxo-Gruppe steht im Rahmen der Erfindung für ein Schwefelatom, das über eine Doppelbindung an ein Kohlenstoffatom gebunden ist.

In der Formel der Gruppe, für die L bzw. Q stehen kann, steht der Endpunkt der Linie, an dem das Zeichen $\#^1$, $\#^2$, * und ** steht, nicht für ein Kohlenstoffatom beziehungsweise eine CH_2-Gruppe, sondern ist Bestandteil der Bindung zu dem jeweils bezeichneten Atom, an das L bzw. Q gebunden ist.

Wenn Reste in den erfindungsgemäßen Verbindungen substituiert sind, können die Reste, soweit nicht anders spezifiziert, ein- oder mehrfach substituiert sein. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung gilt, dass für alle Reste, die mehrfach auftreten, deren Bedeutung unabhängig voneinander ist. Eine Substitution mit ein, zwei oder drei gleichen oder verschiedenen Substituenten ist bevorzugt.

Im Sinne der vorliegenden Erfindung umfasst der Begriff "Behandlung" oder "behandeln" ein Hemmen, Verzögern, Aufhalten, Lindern, Abschwächen, Einschränken, Verringern, Unterdrücken, Zurückdrängen oder Heilen einer Krankheit, eines Leidens, einer Erkrankung, einer Verletzung oder einer gesundheitlichen Störung, der Entfaltung, des Verlaufs oder des Fortschreitens solcher Zustände und/oder der Symptome solcher Zustände. Der Begriff "Therapie" wird hierbei als synonym mit dem Begriff "Behandlung" verstanden.

Die Begriffe "Prävention", "Prophylaxe" oder "Vorbeugung" werden im Rahmen der vorliegenden Erfindung synonym verwendet und bezeichnen das Vermeiden oder Vermindern des Risikos, eine

Krankheit, ein Leiden, eine Erkrankung, eine Verletzung oder eine gesundheitliche Störung, eine Entfaltung oder ein Fortschreiten solcher Zustände und/oder die Symptome solcher Zustände zu bekommen, zu erfahren, zu erleiden oder zu haben.

Die Behandlung oder die Prävention einer Krankheit, eines Leidens, einer Erkrankung, einer Verletzung oder einer gesundheitlichen Störung können teilweise oder vollständig erfolgen.

Bevorzugt sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung Verbindungen der Formel (I), in welcher

L für eine Gruppe $\#^1$-$CR^{7A}R^{7B}$-$(CR^{8A}R^{8B})_m$-$\#^2$ steht,

wobei

$\#^1$ für die Anknüpfstelle an die Carbonylgruppe steht,

$\#^2$ für die Anknüpfstelle an den Pyrimidinring steht,

m für eine Zahl 0, 1 oder 2 steht,

R^{7A} für Wasserstoff, Fluor, $(C_1$-$C_4)$-Alkyl, Hydroxy oder Amino steht,

worin $(C_1$-$C_4)$-Alkyl mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Trifluormethyl, Hydroxy, Hydroxycarbonyl, $(C_1$-$C_4)$-Alkoxycarbonyl und Amino substituiert sein kann,

R^{7B} für Wasserstoff, Fluor, Difluormethyl, Trifluormethyl, $(C_1$-$C_6)$-Alkyl, $(C_1$-$C_4)$-Alkoxycarbonylamino, Cyano, $(C_3$-$C_7)$-Cycloalkyl, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, Phenyl oder eine Gruppe der Formel –M-R^{13} steht,

worin $(C_1$-$C_6)$-Alkyl mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Cyano, Trifluormethyl, $(C_3$-$C_7)$-Cycloalkyl, Hydroxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, $(C_1$-$C_4)$-Alkoxy, Hydroxycarbonyl, $(C_1$-$C_4)$-Alkoxycarbonyl und Amino substituiert sein kann,

und worin

M für eine Bindung oder $(C_1$-$C_4)$-Alkandiyl steht,

R^{13} für -$(C{=}O)_r$-OR^{14}, -$(C{=}O)_r$-$NR^{14}R^{15}$, -$C(=S)$-$NR^{14}R^{15}$, -NR^{14}-$(C{=}O)$-R^{17}, -NR^{14}-$(C{=}O)$-$NR^{15}R^{16}$, -NR^{14}-SO_2-$NR^{15}R^{16}$, -NR^{14}-SO_2-R^{17}, -$S(O)_s$-R^{17}, –SO_2-$NR^{14}R^{15}$, 4- bis 7-gliedriges Heterocyclyl, Phenyl oder 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl steht,

worin

r die Zahl 0 oder 1 bedeutet,

s die Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,

R^{14}, R^{15} und R^{16} unabhängig voneinander jeweils für Wasserstoff, (C_1-C_6)-Alkyl, (C_3-C_8)-Cycloalkyl, 4- bis 7-gliedriges Heterocyclyl, Phenyl oder 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl stehen,

oder

R^{14} und R^{15} bilden zusammen mit dem/den Atom/-en, an die sie jeweils gebunden sind, einen 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus,

worin der 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus seinerseits mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Cyano, Trifluormethyl, (C_1-C_6)-Alkyl, Hydroxy, Oxo, (C_1-C_6)-Alkoxy, Trifluormethoxy, (C_1-C_6)-Alkoxycarbonyl, Amino, Mono-(C_1-C_6)-alkylamino und Di-(C_1-C_6)-alkylamino substituiert sein kann,

oder

R^{15} und R^{16} bilden zusammen mit dem/den Atom/-en, an die sie jeweils gebunden sind, einen 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus,

worin der 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus seinerseits mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Cyano, Trifluormethyl, (C_1-C_6)-Alkyl, Hydroxy, Oxo, (C_1-C_6)-Alkoxy, Trifluormethoxy, (C_1-C_6)-Alkoxycarbonyl, Amino, Mono-(C_1-C_6)-alkylamino und Di-(C_1-C_6)-alkylamino substituiert sein kann,

R^{17} für (C_1-C_6)-Alkyl oder (C_3-C_7)-Cycloalkyl steht,

oder

R^{14} und R^{17} bilden zusammen mit dem/den Atom/-en, an die sie jeweils gebunden sind, einen 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus,

worin der 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus seinerseits mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Cyano, Trifluormethyl, (C_1-C_6)-Alkyl, Hydroxy, Oxo, (C_1-C_6)-Alkoxy, Trifluormethoxy, (C_1-C_6)-Alkoxycarbonyl, Amino, Mono-(C_1-C_6)-alkylamino und Di-(C_1-C_6)-alkylamino substituiert sein kann,

und

worin 4- bis 7-gliedriges Heterocyclyl, Phenyl und 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl ihrerseits mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Cyano, Difluormethyl, Trifluormethyl, (C_1-C_6)-Alkyl, (C_3-C_7)-Cycloalkyl, Hydroxy, Oxo, Thiooxo und (C_1-C_4)-Alkoxy substituiert sein können,

und

worin die zuvor genannten (C_1-C_4)-Alkyl-, (C_1-C_6)-Alkyl-, (C_3-C_8)-Cycloalkyl- und 4- bis 7-gliedriges Heterocyclyl-Gruppen sofern nicht anders angegeben jeweils unabhängig voneinander weiterhin mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Difluormethyl, Trifluormethyl, (C_1-C_6)-Alkyl, (C_3-C_7)-Cycloalkyl, Hydroxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, (C_1-C_4)-Alkoxy, Hydroxycarbonyl, (C_1-C_4)-Alkoxycarbonyl, Amino, Phenyl, 4- bis 7-gliedriges Heterocyclyl und 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl substituiert sein können,

oder

R^{7A} und R^{7B} zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, eine (C_2-C_4)-Alkenyl-Gruppe, eine Oxo-Gruppe, einen 3- bis 6-gliedrigen Carbocyclus oder einen 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus bilden,

worin der 3- bis 6-gliedrigen Carbocyclus und der 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor und (C_1-C_4)-Alkyl substituiert sein können,

R^{8A} für Wasserstoff, Fluor, (C_1-C_4)-Alkyl oder Hydroxy steht,

R^{8B} für Wasserstoff, Fluor, (C_1-C_4)-Alkyl oder Trifluormethyl steht,

der Ring Q für 8- oder 9-gliedriges Heteroaryl steht,

R^3 für $-OR^4$ oder $-NR^5R^6$ steht,

wobei

R^4 für Wasserstoff, (C_1-C_6)-Alkyl, (C_3-C_7)-Cycloalkyl, 4- bis 7-gliedriges Heterocyclyl, Phenyl oder 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl steht,

worin (C_1-C_6)-Alkyl, (C_3-C_7)-Cycloalkyl, 4- bis 7-gliedriges Heterocyclyl, Phenyl und 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Difluormethyl, Trifluormethyl, (C_1-C_6)-Alkyl, (C_3-C_6)-Cycloalkyl, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, Oxo, $-(C=O)_p-OR^9$, $-C(=O)_p-NR^9R^{10}$, $-NR^9-(C=O)-R^{10}$, $-NR^9-(C=O)-OR^{10}$, $-NR^9-(C=O)-NR^{10}R^{11}$, $-NR^9-SO_2-R^{10}$, $-S(O)_q-R^{12}$ und $-SO_2-NR^9R^{10}$ substituiert sein können,

worin

p die Zahl 0 oder 1 bedeutet,

q die Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,

R^9, R^{10} und R^{11} unabhängig voneinander jeweils für Wasserstoff, (C_1-C_6)-Alkyl oder (C_3-C_8)-Cycloalkyl stehen,

worin (C_1-C_6)-Alkyl seinerseits mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Difluormethyl, Trifluormethyl, Hydroxy, (C_1-C_6)-Alkoxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, (C_1-C_6)-Alkoxycarbonyl, Amino, Mono-(C_1-C_6)-alkylamino, Di-(C_1-C_6)-alkylamino und 4- bis 7-gliedriges Heterocyclyl substituiert sein kann,

oder

R^9 und R^{10} bilden zusammen mit dem/den Atom/-en, an die sie jeweils gebunden sind, einen 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus,

worin der 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus seinerseits mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Trifluormethyl, (C_1-C_6)-Alkyl, Hydroxy, Oxo, (C_1-C_6)-Alkoxy, Trifluormethoxy, (C_1-C_6)-

Alkoxycarbonyl, Amino, Mono-(C_1-C_6)-alkylamino und Di-(C_1-C_6)-alkylamino substituiert sein kann,

oder

R^{10} und R^{11} bilden zusammen mit dem/den Atom/-en, an die sie jeweils gebunden sind, einen 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus,

worin der 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus seinerseits mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Trifluormethyl, (C_1-C_6)-Alkyl, Hydroxy, Oxo, (C_1-C_6)-Alkoxy, Trifluormethoxy, (C_1-C_6)-Alkoxycarbonyl, Amino, Mono-(C_1-C_6)-alkylamino und Di-(C_1-C_6)-alkylamino substituiert sein kann,

und worin

R^{12} für (C_1-C_6)-Alkyl oder (C_3-C_7)-Cycloalkyl steht,

und

worin die zuvor genannten (C_1-C_4)-Alkyl-, (C_1-C_6)-Alkyl-, (C_3-C_8)-Cycloalkyl- und 4- bis 7-gliedriges Heterocyclyl-Gruppen sofern nicht anders angegeben jeweils unabhängig voneinander weiterhin mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Difluormethyl, Trifluormethyl, (C_3-C_7)-Cycloalkyl, Hydroxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, (C_1-C_4)-Alkoxy, Hydroxycarbonyl, (C_1-C_4)-Alkoxycarbonyl, Amino, Phenyl, 4- bis 7-gliedriges Heterocyclyl und 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl substituiert sein können,

R^5 für Wasserstoff oder (C_1-C_4)-Alkyl steht,

R^6 für (C_1-C_6)-Alkyl, (C_3-C_7)-Cycloalkyl, 4- bis 7-gliedriges Heterocyclyl, Phenyl oder 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl steht,

worin (C_1-C_6)-Alkyl (C_3-C_7)-Cycloalkyl, 4- bis 7-gliedriges Heterocyclyl, Phenyl und 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Difluormethyl, Trifluormethyl, (C_1-C_6)-Alkyl, (C_3-C_7)-Cycloalkyl, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, Oxo, -$(C=O)_p$-OR^9, -$(C=O)_p$-NR^9R^{10}, -NR^9-(C=O)-R^{10}, -NR^9-(C=O)-OR^{10}, -NR^9-(C=O)-$NR^{10}R^{11}$, -NR^9-SO_2-R^{10}, -$S(O)_q$-R^{12}, -SO_2-NR^9R^{10}, Phenyl, 4-

bis 7-gliedriges Heterocyclyl und 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl substituiert sein können,

worin

p die Zahl 0 oder 1 bedeutet,

q die Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,

R^9, R^{10} und R^{11} unabhängig voneinander jeweils für Wasserstoff, (C_1-C_6)-Alkyl oder (C_3-C_8)-Cycloalkyl stehen,

worin (C_1-C_6)-Alkyl seinerseits mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Difluormethyl, Trifluormethyl, (C_3-C_7)-Cycloalkyl, Difluormethoxy, Trifluormethoxy und (C_1-C_4)-Alkoxy substituiert sein kann,

oder

R^9 und R^{10} bilden zusammen mit dem/den Atom/-en, an die sie jeweils gebunden sind, einen 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus,

worin der 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus seinerseits mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Cyano, Trifluormethyl, (C_1-C_6)-Alkyl, Hydroxy, Oxo, (C_1-C_6)-Alkoxy, Trifluormethoxy, (C_1-C_6)-Alkoxycarbonyl, Amino, Mono-(C_1-C_6)-alkylamino und Di-(C_1-C_6)-alkylamino substituiert sein kann,

oder

R^{10} und R^{11} bilden zusammen mit dem/den Atom/-en, an die sie jeweils gebunden sind, einen 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus,

worin der 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus seinerseits mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Cyano, Trifluormethyl, (C_1-C_6)-Alkyl, Hydroxy, Oxo, (C_1-C_6)-Alkoxy, Trifluormethoxy, (C_1-C_6)-Alkoxycarbonyl, Amino, Mono-(C_1-C_6)-alkylamino und Di-(C_1-C_6)-alkylamino substituiert sein kann,

worin

R^{12} für (C_1-C_6)-Alkyl oder (C_3-C_7)-Cycloalkyl steht,

und

worin Phenyl, 4- bis 7-gliedriges Heterocyclyl und 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl ihrerseits mit 1 bis Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Cyano, Difluormethyl, Trifluormethyl, (C_1-C_4)-Alkyl, (C_3-C_7)-Cycloalkyl, Hydroxy, Oxo, Difluormethoxy, Trifluormethoxy und (C_1-C_4)-Alkoxy substituiert sein können,

oder

R^5 und R^6 bilden zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus oder ein 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl,

worin der 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus und das 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Cyano, Difluormethyl, Trifluormethyl, (C_1-C_6)-Alkyl, (C_3-C_7)-Cycloalkyl, Hydroxy, Oxo, (C_1-C_6)-Alkoxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, (C_1-C_6)-Alkoxycarbonyl, Amino, Mono-(C_1-C_6)-alkylamino und Di-(C_1-C_6)-alkylamino substituiert sein können,

und

worin die zuvor genannten (C_1-C_4)-Alkyl-, (C_1-C_6)-Alkyl-, (C_3-C_8)-Cycloalkyl- und 4- bis 7-gliedriges Heterocyclyl-Gruppen sofern nicht anders angegeben jeweils unabhängig voneinander weiterhin mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Difluormethyl, Trifluormethyl, (C_3-C_7)-Cycloalkyl, Hydroxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, (C_1-C_4)-Alkoxy, Hydroxycarbonyl, (C_1-C_4)-Alkoxycarbonyl, Amino, Phenyl, 4- bis 7-gliedriges Heterocyclyl und 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl substituiert sein können,

R^1 für Fluor, Chlor, Cyano, Difluormethyl, Trifluormethyl, (C_1-C_4)-Alkyl, (C_3-C_7)-Cycloalkyl oder (C_1-C_4)-Alkoxy steht,

n für eine Zahl 0, 1 oder 2 steht,

R^2 für Trifluormethyl, (C_1-C_6)-Alkyl, (C_3-C_8)-Cycloalkyl, Phenyl oder 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl steht,

wobei (C_1-C_6)-Alkyl mit einem Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Difluormethyl und Trifluormethyl substituiert ist,

wobei (C_1-C_6)-Alkyl mit 1 bis 3 Substituenten Fluor substituiert sein kann,

wobei (C_3-C_8)-Cycloalkyl mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Methyl und Methoxy substituiert sein kann,

wobei Phenyl mit 1 bis 3 Substituenten Fluor substituiert ist,

wobei Phenyl mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Methyl und Methoxy substituiert sein kann,

und

wobei 5- und 6-gliedriges Heteroaryl mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Trifluormethyl und Methyl substituiert sein können,

sowie ihre *N*-Oxide, Salze, Solvate, Salze der *N*-Oxide und Solvate der *N*-Oxide und Salze.

Bevorzugt sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung Verbindungen der Formel (I), in welcher

L für eine Gruppe $\#^1$-$CR^{7A}R^{7B}$-$(CR^{8A}R^{8B})_m$-$\#^2$ steht,

wobei

$\#^1$ für die Anknüpfstelle an die Carbonylgruppe steht,

$\#^2$ für die Anknüpfstelle an den Pyrimidinring steht,

m für eine Zahl 0 oder 1 steht,

R^{7A} für Wasserstoff, Fluor, Methyl, Ethyl, Hydroxy oder Amino steht,

R^{7B} für Wasserstoff, Fluor, Difluormethyl, Trifluormethyl, (C_1-C_4)-Alkyl, Methoxycarbonylamino, Cyano, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Phenyl oder eine Gruppe der Formel –M-R^{13} steht,

worin (C_1-C_4)-Alkyl mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Cyano, Trifluormethyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Hydroxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, Methoxy, Ethoxy, Hydroxycarbonyl, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl und Amino substituiert sein kann,

und worin

M für eine Bindung oder Methylen steht,

R^{13} für $-(C=O)_r-NR^{14}R^{15}$, $-C(=S)-NR^{14}R^{15}$, Oxadiazolonyl, Oxadiazolthionyl, Phenyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Pyrazolyl, Triazolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl oder Pyrazinyl steht,

worin

r die Zahl 0 oder 1 bedeutet,

R^{14} und R^{15} unabhängig voneinander jeweils für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, iso-Propyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Oxetanyl, Azetidinyl, Tetrahydrofuranyl, Pyrrolidinyl, Tetrahydropyranyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Phenyl, Pyrazolyl oder Pyridyl stehen,

worin Methyl, Ethyl und iso-Propyl weiterhin mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Difluormethyl, Trifluormethyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Hydroxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, Methoxy, Ethoxy, Hydroxycarbonyl, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl und Amino substituiert sein können,

und

worin Oxadiazolonyl, Oxadiazolthionyl, Phenyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Pyrazolyl, Triazolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl und Pyrazinyl ihrerseits mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor, Cyano, Difluormethyl, Trifluormethyl, Methyl, Ethyl, iso-Propyl, 2,2,2-Trifluorethyl, 1,1,2,2,2-Pentafluorethyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopropylmetyl, Cyclobutylmethyl, Hydroxy, Methoxy und Ethoxy substituiert sein können,

oder

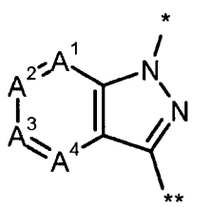
R^{7A} und R^{7B} zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Cyclopropyl-, Cyclobutyl-, Cyclopentyl-, Azetidinyl-, Tetrahydrofuranyl-, Pyrrolidinyl- oder Tetrahydropyranyl-Ring bilden,

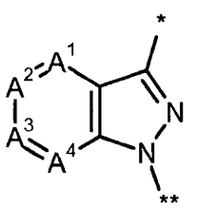
worin der Cyclopropyl-, Cyclobutyl-, Cyclopentyl-, Azetidinyl-, Tetrahydrofuranyl-, Pyrrolidinyl- und Tetrahydropyranyl-Ring mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor und Methyl substituiert sein können,

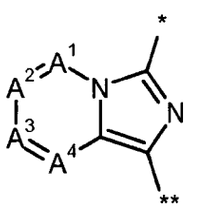
R^{8A} für Wasserstoff, Fluor, Methyl, Ethyl oder Hydroxy steht,

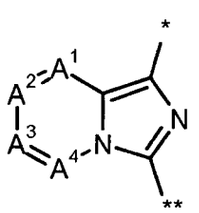
R^{8B} für Wasserstoff, Fluor, Methyl, Ethyl oder Trifluormethyl steht,

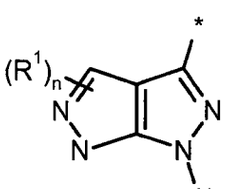
der Ring Q für eine Gruppe der Formel

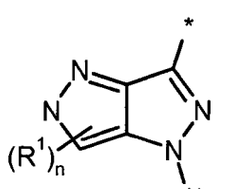

(a-1)

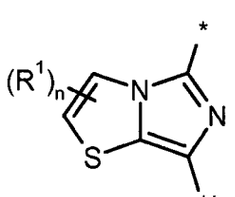

(b-1)

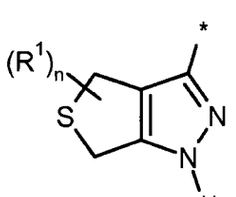

(c-1)

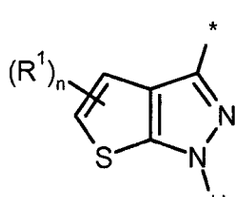

(d-1)

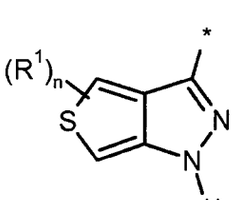

(e-1)

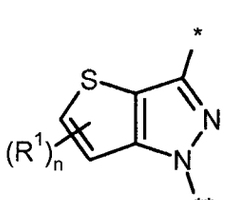

(f-1)

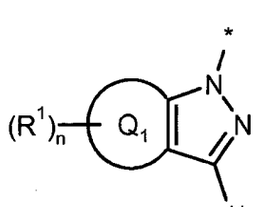

(g-1)

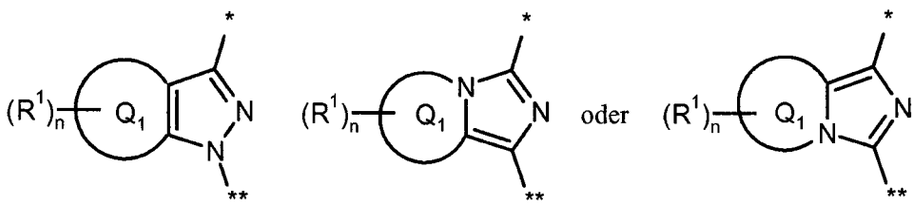

(h-1)


(i-1)


(j-1)


(k-1)


(l-1)



(m-1) (n-1) (o-1)

steht, wobei

* für die Anknüpfungsstelle an $-CH_2-R^2$ steht,

** für die Anknüpfungsstelle an das Pyrimidin steht,

der Ring Q_1 zusammen mit den Atomen, an die er gebunden ist, einen 5- bis 7-gliedrigen gesättigten oder teilweise ungesättigten Carbocyclus oder einen 5- bis 7-gliedrigen gesättigten oder teilweise ungesättigten Heterocyclus bildet,

R^1 für Fluor, Chlor oder Methyl steht,

n für eine Zahl 0, 1 oder 2 steht,

A^1, A^2, A^3 und A^4 unabhängig voneinander jeweils für N, CH oder CR^1 stehen,

mit der Maßgabe, dass maximal zwei der Gruppen A^1, A^2, A^3 und A^4 für N stehen,

R^3 für $-OR^4$ oder $-NR^5R^6$ steht,

wobei

R^4 für (C_1-C_6)-Alkyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Oxetanyl, Azetidinyl, Tetrahydrofuranyl, Pyrrolidinyl, Tetrahydropyranyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Phenyl, Pyrazolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Triazolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Pyridyl oder Pyrimidinyl steht,

worin (C_1-C_6)-Alkyl mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Difluormethyl, Trifluormethyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, $-(C=O)_p-OR^9$, $-(C=O)_p-NR^9R^{10}$, und $-NR^9-(C=O)-R^{10}$ substituiert sein kann,

und

worin Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Oxetanyl, Azetidinyl, Tetrahydrofuranyl, Pyrrolidinyl, Tetrahydropyranyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Phenyl, Pyrazolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Triazolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Pyridyl oder Pyrimidinyl mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Difluormethyl, Trifluormethyl, 2,2,2-Trifluorethyl, 1,1,2,2,2-Pentafluorethyl, Methyl, Ethyl, Isopropyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, Oxo, $-(C=O)_p-OR^9$ und $-(C=O)_p-NR^9R^{10}$ substituiert sein können,

worin

p die Zahl 0 oder 1 bedeutet,

R^9 und R^{10} unabhängig voneinander jeweils für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Isopropyl, Trifluormethyl, 2,2,2-Trifluorethyl, 1,1,2,2,2-Pentafluorethyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl oder Cyclopentyl stehen,

oder

R^9 und R^{10} bilden zusammen mit dem/den Atom/-en, an die sie jeweils gebunden sind, einen Azetidinyl-, Pyrrolidinyl-, Piperidinyl-, Piperazinyl- oder Morpholinyl-Ring,

worin der Azetidinyl-, Pyrrolidinyl-, Piperidinyl-, Piperazinyl- und Morpholinyl-Ring seinerseits mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Trifluormethyl, Methyl, Ethyl, Hydroxy, Oxo, Methoxy, Ethoxy, Amino, Methylamino, Ethylamino, Dimethylamino und Diethylamino substituiert sein kann,

R^5 für Wasserstoff, Methyl oder Ethyl steht,

R^6 für (C_1-C_6)-Alkyl, Cyclopropyl, (C_3-C_6)-Cycloalkyl, Oxctanyl, Azetidinyl, Tetrahydrofuranyl, Pyrrolidinyl, Tetrahydropyranyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Phenyl, Pyrazolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Triazolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Pyridyl oder Pyrimidinyl steht,

worin (C_1-C_6)-Alkyl und (C_3-C_6)-Cycloalkyl mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Difluormethyl, Trifluormethyl Methyl, Ethyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Difluormethoxy,

Trifluormethoxy, -(C=O)$_p$-OR^9, -(C=O)$_p$-NR^{9}R^{10}, -NR^9-(C=O)-R^{10}, Oxetanyl, Azetidinyl, Tetrahydrofuranyl, Pyrrolidinyl, Tetrahydropyranyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Phenyl, Furanyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Triazolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Pyridyl und Pyrimidinyl substituiert sind,

worin Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Oxetanyl, Azetidinyl, Tetrahydrofuranyl, Pyrrolidinyl, Tetrahydropyranyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Phenyl, Furanyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Triazolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Pyridyl und Pyrimidinyl ihrerseits mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor, Cyano, Difluormethyl, Trifluormethyl, Methyl, Ethyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Hydroxy, Oxo, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, Methoxy und Ethoxy substituiert sein können,

worin Oxetanyl, Azetidinyl, Tetrahydrofuranyl, Pyrrolidinyl, Tetrahydropyranyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Phenyl, Pyrazolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Triazolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Pyridyl und Pyrimidinyl mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Difluormethyl, Trifluormethyl, Methyl, Ethyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, Oxo, -(C=O)$_p$-OR^9 und -(C=O)$_p$-NR^{9}R^{10} substituiert sein können,

worin

p die Zahl 0 oder 1 bedeutet,

R^9 und R^{10} unabhängig voneinander jeweils für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Isopropyl, Trifluormethyl, 2,2,2-Trifluorethyl, 1,1,2,2,2-Pentafluorethyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl oder Cyclopentyl stehen,

oder

R^9 und R^{10} bilden zusammen mit dem/den Atom/-en, an die sie jeweils gebunden sind, einen Azetidinyl-, Pyrrolidinyl-, Piperidinyl-, Piperazinyl- oder Morpholinyl-Ring,

worin der Azetidinyl-, Pyrrolidinyl-, Piperidinyl-, Piperazinyl- und Morpholinyl-Ring seinerseits mit 1 oder 2

Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Trifluormethyl, Methyl, Ethyl, Hydroxy, Oxo, Methoxy, Ethoxy, Amino, Methylamino, Ethylamino, Dimethylamino und Diethylamino substituiert sein kann,

oder

R^5 und R^6 bilden zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Azetidinyl-, Pyrrolidinyl-, Imidazolidinyl-, Piperidinyl-, Dihydropiperdinyl-, Piperazinyl-, Morpholinyl-, Pyrazolyl-, Imidazolyl- oder Triazolyl-Ring,

worin der Azetidinyl-, Pyrrolidinyl-, Imidazolidinyl-, Piperidinyl-, Dihydropiperdinyl-, Piperazinyl-, Morpholinyl-, Pyrazolyl-, Imidazolyl- und Triazolyl-Ring mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Cyano, Difluormethyl, Trifluormethyl, 2,2,2-Trifluorethyl, 1,1,2,2,2-Pentafluorethyl, Methyl, Ethyl, 1-Hydroxyethyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Hydroxy, Oxo, Methoxy, Ethoxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, Oxetanyl, Azetidinyl, Tetrahydrofuranyl, Pyrrolidinyl, Tetrahydropyranyl, Piperidinyl, Piperazinyl und Morpholinyl substituiert sein können,

R^2 für Trifluormethyl, 2,2,2-Trifluorethyl, 3,3,3-Trifluorprop-1-yl, 2,2,3,3,3-Pentafluorprop-1-yl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Phenyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl oder Pyridazinyl steht,

wobei Phenyl mit 1 bis 3 Substituenten Fluor substituiert ist,

und

wobei Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl und Pyridazinyl mit 1 oder 2 Substituenten Fluor substituiert sein können,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

Bevorzugt sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung Verbindungen der Formel (I), in welcher

L für eine Gruppe $\#^1\text{-}CR^{7A}R^{7B}\text{-}(CR^{8A}R^{8B})_m\text{-}\#^2$ steht,

wobei

$\#^1$ für die Anknüpfstelle an die Carbonylgruppe steht,

$\#^2$ für die Anknüpfstelle an den Pyrimidinring steht,

m für eine Zahl 0 oder 1 steht,

R^{7A} für Wasserstoff, Fluor, Methyl, Ethyl, Hydroxy oder Amino steht,

R^{7B} für Wasserstoff, Fluor, Difluormethyl, Trifluormethyl, (C_1-C_4)-Alkyl, Methoxycarbonylamino, Cyano, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Phenyl oder eine Gruppe der Formel –M-R^{13} steht,

worin (C_1-C_4)-Alkyl mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Cyano, Trifluormethyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Hydroxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, Methoxy, Ethoxy, Hydroxycarbonyl, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl und Amino substituiert sein kann,

und worin

M für eine Bindung oder Methylen steht,

R^{13} für -$(C=O)_r$-$NR^{14}R^{15}$, -C(=S)-$NR^{14}R^{15}$, Oxadiazolonyl, Oxadiazolthionyl, Phenyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Pyrazolyl, Triazolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl oder Pyrazinyl steht,

worin

r die Zahl 0 oder 1 bedeutet,

R^{14} und R^{15} unabhängig voneinander jeweils für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, iso-Propyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Oxetanyl, Azetidinyl, Tetrahydrofuranyl, Pyrrolidinyl, Tetrahydropyranyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Phenyl, Pyrazolyl oder Pyridyl stehen,

worin Methyl, Ethyl und iso-Propyl weiterhin mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Difluormethyl, Trifluormethyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Hydroxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, Methoxy, Ethoxy, Hydroxycarbonyl, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl und Amino substituiert sein können,

und

worin Oxadiazolonyl, Oxadiazolthionyl, Phenyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Pyrazolyl, Triazolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl und Pyrazinyl ihrerseits mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor, Cyano, Difluormethyl, Trifluormethyl, Methyl, Ethyl, iso-Propyl, 2,2,2-Trifluorethyl, 1,1,2,2,2-Pentafluorethyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopropylmetyl, Cyclobutylmethyl, Hydroxy, Methoxy und Ethoxy substituiert sein können,

oder

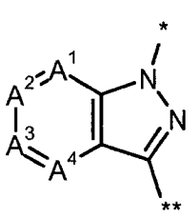
R^{7A} und R^{7B} zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Cyclopropyl-, Cyclobutyl-, Cyclopentyl-, Azetidinyl-, Tetrahydrofuranyl-, Pyrrolidinyl- oder Tetrahydropyranyl-Ring bilden,

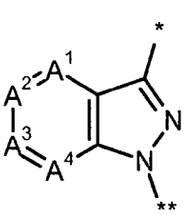
worin der Cyclopropyl-, Cyclobutyl-, Cyclopentyl-, Azetidinyl-, Tetrahydrofuranyl-, Pyrrolidinyl- und Tetrahydropyranyl-Ring mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor und Methyl substituiert sein können,

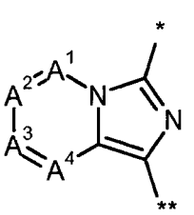
R^{8A} für Wasserstoff, Fluor, Methyl, Ethyl oder Hydroxy steht,

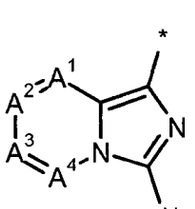
R^{8B} für Wasserstoff, Fluor, Methyl, Ethyl oder Trifluormethyl steht,

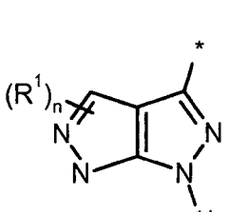
der Ring Q für eine Gruppe der Formel

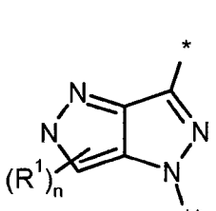

(a-1)

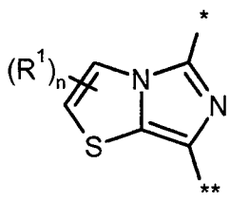

(b-1)


(c-1)

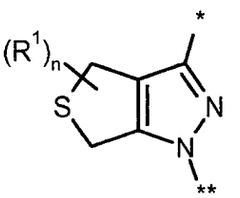

(d-1)


(e-1)

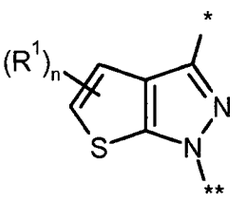

(f-1)



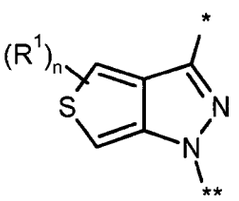
(g-1)



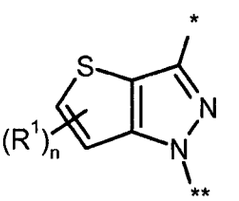
(h-1)



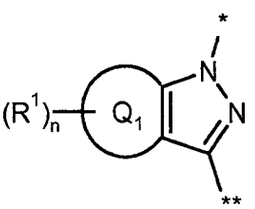
(i-1)



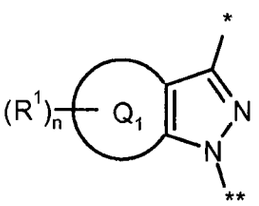
(j-1)



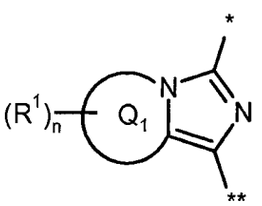
(k-1)



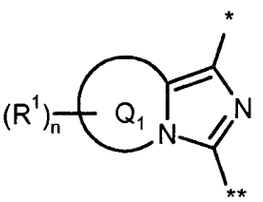
(l-1)



(m-1)



oder



(n-1) (o-1)

steht, wobei

* für die Anknüpfungsstelle an $-CH_2-R^2$ steht,

** für die Anknüpfungsstelle an das Pyrimidin steht,

der Ring Q_1 zusammen mit den Atomen, an die er gebunden ist, einen 5- bis 7-gliedrigen gesättigten oder teilweise ungesättigten Carbocyclus oder einen 5- bis 7-gliedrigen gesättigten oder teilweise ungesättigten Heterocyclus bildet,

R^1 für Fluor, Chlor oder Methyl steht,

n für eine Zahl 0, 1 oder 2 steht,

A^1, A^2, A^3 und A^4 unabhängig voneinander jeweils für N, CH oder CR^1 stehen,

mit der Maßgabe, dass maximal zwei der Gruppen A^1, A^2, A^3 und A^4 für N stehen,

R^3 für $-OR^4$ oder $-NR^5R^6$ steht,

wobei

R^4 für (C_1-C_6)-Alkyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Oxetanyl, Azetidinyl, Tetrahydrofuranyl, Pyrrolidinyl, Tetrahydropyranyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Phenyl, Pyrazolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Triazolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Pyridyl oder Pyrimidinyl steht,

worin (C_1-C_6)-Alkyl mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Difluormethyl, Trifluormethyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, $-(C=O)_p-OR^9$, $-(C=O)_p-NR^9R^{10}$, und $-NR^9-(C=O)-R^{10}$ substituiert sein kann,

und

worin Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Oxetanyl, Azetidinyl, Tetrahydrofuranyl, Pyrrolidinyl, Tetrahydropyranyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Phenyl, Pyrazolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Triazolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Pyridyl oder Pyrimidinyl mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Difluormethyl, Trifluormethyl, 2,2,2-Trifluorethyl, 1,1,2,2,2-Pentafluorethyl, Methyl, Ethyl, Isopropyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, Oxo, $-(C=O)_p-OR^9$ und $-(C=O)_p-NR^9R^{10}$ substituiert sein können,

worin

p die Zahl 0 oder 1 bedeutet,

R^9 und R^{10} unabhängig voneinander jeweils für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Isopropyl, Trifluormethyl, 2,2,2-Trifluorethyl, 1,1,2,2,2-Pentafluorethyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl oder Cyclopentyl stehen,

oder

R^9 und R^{10} bilden zusammen mit dem/den Atom/-en, an die sie jeweils gebunden sind, einen Azetidinyl-, Pyrrolidinyl-, Piperidinyl-, Piperazinyl- oder Morpholinyl-Ring,

worin der Azetidinyl-, Pyrrolidinyl-, Piperidinyl-, Piperazinyl- und Morpholinyl-Ring seinerseits mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der

Gruppe Fluor, Trifluormethyl, Methyl, Ethyl, Hydroxy, Oxo, Methoxy, Ethoxy, Amino, Methylamino, Ethylamino, Dimethylamino und Diethylamino substituiert sein kann,

R^5 für Wasserstoff, Methyl oder Ethyl steht,

R^6 für (C_1-C_6)-Alkyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Oxetanyl, Azetidinyl, Tetrahydrofuranyl, Pyrrolidinyl, Tetrahydropyranyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Phenyl, Pyrazolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Triazolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Pyridyl oder Pyrimidinyl steht,

worin (C_1-C_6)-Alkyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl und Cyclopentyl mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Difluormethyl, Trifluormethyl Methyl, Ethyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, $-(C=O)_p-OR^9$, $-(C=O)_p-NR^9R^{10}$, $-NR^9-(C=O)-R^{10}$, Oxetanyl, Azetidinyl, Tetrahydrofuranyl, Pyrrolidinyl, Tetrahydropyranyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Phenyl, Furanyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Triazolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Pyridyl und Pyrimidinyl substituiert sind,

worin Oxetanyl, Azetidinyl, Tetrahydrofuranyl, Pyrrolidinyl, Tetrahydropyranyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Phenyl, Furanyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Triazolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Pyridyl und Pyrimidinyl ihrerseits mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor, Cyano, Difluormethyl, Trifluormethyl, Methyl, Ethyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Hydroxy, Oxo, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, Methoxy und Ethoxy substituiert sein können,

worin Oxetanyl, Azetidinyl, Tetrahydrofuranyl, Pyrrolidinyl, Tetrahydropyranyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Phenyl, Pyrazolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Triazolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Pyridyl und Pyrimidinyl mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Difluormethyl, Trifluormethyl, Methyl, Ethyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, Oxo, $-(C=O)_p-OR^9$ und $-(C=O)_p-NR^9R^{10}$ substituiert sein können,

worin

p die Zahl 0 oder 1 bedeutet,

R^9 und R^{10} unabhängig voneinander jeweils für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Isopropyl, Trifluormethyl, 2,2,2-Trifluorethyl, 1,1,2,2,2-Pentafluorethyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl oder Cyclopentyl stehen,

oder

R^9 und R^{10} bilden zusammen mit dem/den Atom/-en, an die sie jeweils gebunden sind, einen Azetidinyl-, Pyrrolidinyl-, Piperidinyl-, Piperazinyl- oder Morpholinyl-Ring,

worin der Azetidinyl-, Pyrrolidinyl-, Piperidinyl-, Piperazinyl- und Morpholinyl-Ring seinerseits mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Trifluormethyl, Methyl, Ethyl, Hydroxy, Oxo, Methoxy, Ethoxy, Amino, Methylamino, Ethylamino, Dimethylamino und Diethylamino substituiert sein kann,

oder

R^5 und R^6 bilden zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Azetidinyl-, Pyrrolidinyl-, Imidazolidinyl-, Piperidinyl-, Dihydropiperdinyl-, Piperazinyl-, Morpholinyl-, Pyrazolyl-, Imidazolyl-oder Triazolyl-Ring,

worin der Azetidinyl-, Pyrrolidinyl-, Imidazolidinyl-, Piperidinyl-, Dihydropiperdinyl-, Piperazinyl-, Morpholinyl-, Pyrazolyl-, Imidazolyl- und Triazolyl-Ring mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Cyano, Difluormethyl, Trifluormethyl, 2,2,2-Trifluorethyl, 1,1,2,2,2-Pentafluorethyl, Methyl, Ethyl, 1-Hydroxyethyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Hydroxy, Oxo, Methoxy, Ethoxy, Difluormethoxy und Trifluormethoxy substituiert sein können,

R^2 für Trifluormethyl, 2,2,2-Trifluorethyl, 3,3,3-Trifluorprop-1-yl, 2,2,3,3,3-Pentafluorprop-1-yl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Phenyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl oder Pyridazinyl steht,

wobei Phenyl mit 1 bis 3 Substituenten Fluor substituiert ist,

und

wobei Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl und Pyridazinyl mit 1 oder 2 Substituenten Fluor substituiert sein können,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

Bevorzugt sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung auch Verbindungen der Formel (I), in welcher

L für eine Gruppe $\#^1$-$CR^{7A}R^{7B}$-$(CR^{8A}R^{8B})_m$-$\#^2$ steht,

wobei

$\#^1$ für die Anknüpfstelle an die Carbonylgruppe steht,

$\#^2$ für die Anknüpfstelle an den Pyrimidinring steht,

m für eine Zahl 0 steht,

R^{7A} für Wasserstoff, Fluor, Methyl, Ethyl, Hydroxy oder Amino steht,

R^{7B} für Wasserstoff, Fluor, Difluormethyl, Trifluormethyl, Methyl, Ethyl, Methoxycarbonylamino, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, oder eine Gruppe der Formel –M-R^{13} steht,

worin Methyl und Ethyl mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Cyano, Trifluormethyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Hydroxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, Methoxy, Ethoxy, Hydroxycarbonyl, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl und Amino substituiert sein kann,

und worin

M für eine Bindung steht,

R^{13} für -$(C=O)_r$-$NR^{14}R^{15}$, Phenyl, Thiazolyl, Triazolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl oder Pyrimidinyl steht,

worin

r die Zahl 1 bedeutet,

R^{14} und R^{15} unabhängig voneinander jeweils für Wasserstoff oder Cyclopropyl stehen,

und

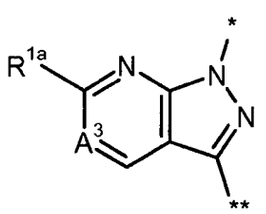
worin Phenyl, Thiazolyl, Triazolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl und Pyrimidinyl ihrerseits mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Difluormethyl, Trifluormethyl, Methyl, Ethyl, iso-Propyl, 2,2,2-Trifluorethyl, 1,1,2,2,2-Pentafluorethyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopropylmetyl und Cyclobutylmethyl substituiert sein können,

oder

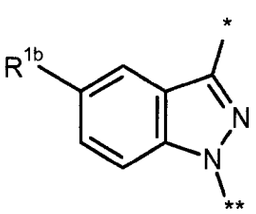
R^{7A} und R^{7B} zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Cyclopropyl-, Cyclobutyl-, Cyclopentyl-, Azetidinyl-, Tetrahydrofuranyl-, Pyrrolidinyl- oder Tetrahydropyranyl-Ring bilden,

worin der Cyclopropyl-, Cyclobutyl-, Cyclopentyl-, Azetidinyl-, Tetrahydrofuranyl-, Pyrrolidinyl- und Tetrahydropyranyl-Ring mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor und Methyl substituiert sein können,

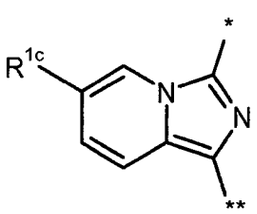
der Ring Q für eine Gruppe der Formel



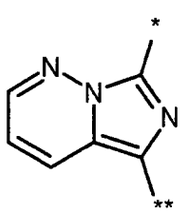
(a-1)



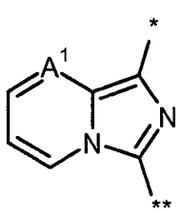
(b-1)



(c-1a)

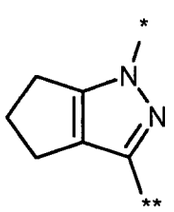


(c-1a)



(d-1)

oder



(l-1)

steht, wobei

* für die Anknüpfungsstelle an $-CH_2-R^2$ steht,

** für die Anknüpfungsstelle an das Pyrimidin steht,

R^{1a} für Wasserstoff oder Methyl steht,

R^{1b} für Wasserstoff oder Fluor steht,

R^{1c} für Wasserstoff oder Chlor steht,

A^1 für N oder CH steht,

A^3 für N, CH oder C-F steht,

R^3 für $-OR^4$ oder $-NR^5R^6$ steht,

wobei

R^4 für $(C_1\text{-}C_6)$-Alkyl oder Pyrazolyl steht,

worin $(C_1\text{-}C_6)$-Alkyl mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Trifluormethyl, $-(C{=}O)_p\text{-}OR^9$ und $-(C{=}O)_p\text{-}NR^9R^{10}$ substituiert sein kann,

worin

p die Zahl 0 oder 1 bedeutet,

R^9 und R^{10} unabhängig voneinander jeweils für Wasserstoff, oder Methyl stehen,

und

worin Pyrazolyl mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Difluormethyl, Trifluormethyl, 2,2,2-Trifluorethyl, 1,1,2,2,2-Pentafluorethyl, Methyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl substituiert sein kann,

R^5 für Wasserstoff, Methyl oder Ethyl steht,

R^6 für $(C_1\text{-}C_6)$-Alkyl, Oxetanyl, Azetidinyl, Tetrahydrofuranyl, Pyrrolidinyl, Tetrahydropyranyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Phenyl, Pyrazolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Triazolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Pyridyl oder Pyrimidinyl steht,

worin $(C_1\text{-}C_6)$-Alkyl mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Difluormethyl, Trifluormethyl Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Trifluormethoxy, $-(C{=}O)_p\text{-}OR^9$, $-(C{=}O)_p\text{-}NR^9R^{10}$, Tetra-

hydrofuranyl, Pyrrolidinyl, Tetrahydropyranyl, Phenyl, Furanyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Triazolyl und Pyridyl substituiert ist,

worin

p die Zahl 0 oder 1 bedeutet,

R^9 und R^{10} unabhängig voneinander jeweils für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Trifluormethyl, 2,2,2-Trifluorethyl, 1,1,2,2,2-Pentafluorethyl, Cyclopropyl oder Cyclobutyl stehen,

und

worin Tetrahydrofuranyl, Pyrrolidinyl, Tetrahydropyranyl, Phenyl, Furanyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Triazolyl und Pyridyl ihrerseits mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor, Cyano, Difluormethyl, Trifluormethyl, Methyl, Ethyl und Oxo sein können,

worin Oxetanyl, Azetidinyl, Tetrahydrofuranyl, Pyrrolidinyl, Tetrahydropyranyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Phenyl, Pyrazolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Triazolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Pyridyl und Pyrimidinylmit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Difluormethyl, Trifluormethyl, Methyl, Ethyl und Oxo substituiert sein können,

oder

R^5 und R^6 bilden zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Azetidinyl-, Pyrrolidinyl-, Imidazolidinyl-, Piperidinyl-, Dihydropiperdinyl-, Piperazinyl-, Morpholinyl-, Pyrazolyl- oder Imidazolyl-Ring,

worin der Azetidinyl-, Pyrrolidinyl-, Imidazolidinyl-, Piperidinyl-, Dihydropiperdinyl-, Piperazinyl-, Morpholinyl-, Pyrazolyl- und Imidazolyl-Ring mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Cyano, Difluormethyl, Trifluormethyl, 2,2,2-Trifluorethyl, 1,1,2,2,2-Pentafluorethyl, Methyl, Ethyl, 1-Hydroxyethyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Hydroxy, Oxo, Methoxy, Ethoxy, Difluormethoxy und Trifluormethoxy substituiert sein können,

R^2 für 3,3,3-Trifluorprop-1-yl, 2,2,3,3-Tetrafluorprop-1-yl, 2,2,3,3,3-Pentafluorprop-1-yl, Phenyl oder Pyridyl steht,

wobei Phenyl mit 1 bis 3 Substituenten Fluor substituiert ist,

und

wobei Pyridyl mit 1 Substituenten Fluor substituiert sein kann,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

Besonders bevorzugt sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung Verbindungen der Formel (I), in welcher

L für eine Gruppe $\#^1\text{-}CR^{7A}R^{7B}\text{-}(CR^{8A}R^{8B})_m\text{-}\#^2$ steht,

wobei

$\#^1$ für die Anknüpfstelle an die Carbonylgruppe steht,

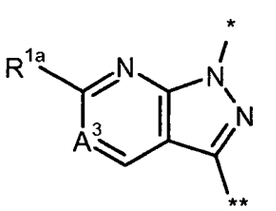
$\#^2$ für die Anknüpfstelle an den Pyrimidinring steht,

m für eine Zahl 0 steht,

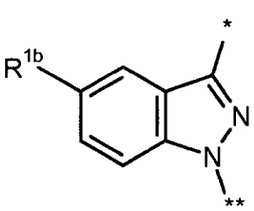
R^{7A} für Wasserstoff, Fluor, Methyl oder Hydroxy steht,

R^{7B} für Wasserstoff, Fluor, Trifluormethyl, 2,2,2-Trifluorethyl oder Methyl steht,

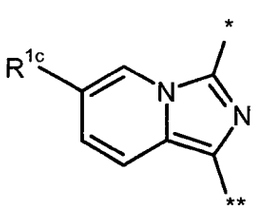
der Ring Q für eine Gruppe der Formel



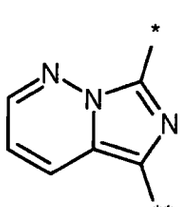
(a-1)



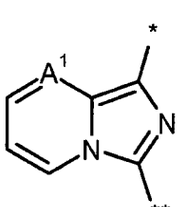
(b-1)



(c-1a)

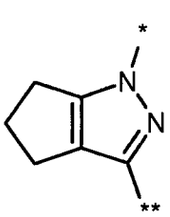


(c-1a)



(d-1)

oder



(l-1)

steht, wobei

* für die Anknüpfungsstelle an $-CH_2-R^2$ steht,

** für die Anknüpfungsstelle an das Pyrimidin steht,

R^{1a} für Wasserstoff oder Methyl steht,

R^{1b} für Wasserstoff oder Fluor steht,

R^{1c} für Wasserstoff oder Chlor steht,

A^1 für N oder CH steht,

A^3 für N, CH oder C-F steht,

R^3 für $-OR^4$ oder $-NR^5R^6$ steht,

wobei

R^4 für (C_1-C_6)-Alkyl oder Pyrazolyl steht,

worin (C_1-C_6)-Alkyl mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Trifluormethyl, $-(C=O)_p-OR^9$ und $-(C=O)_p-NR^9R^{10}$ substituiert sein kann,

worin

p die Zahl 0 oder 1 bedeutet,

R^9 und R^{10} unabhängig voneinander jeweils für Wasserstoff oder Methyl stehen,

und

worin Pyrazolyl mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Difluormethyl, Trifluormethyl, 2,2,2-Trifluorethyl, 1,1,2,2,2-Pentafluorethyl, Methyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl substituiert sein kann,

R^5 für Wasserstoff, Methyl oder Ethyl steht,

R^6 für (C_1-C_6)-Alkyl, Oxetanyl, Azetidinyl, Tetrahydrofuranyl, Pyrrolidinyl, Tetrahydropyranyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Phenyl, Pyrazolyl,

Oxazolyl, Thiazolyl, Triazolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Pyridyl oder Pyrimidinyl steht,

worin (C_1-C_6)-Alkyl mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Difluormethyl, Trifluormethyl Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Trifluormethoxy, $-(C=O)_p-OR^9$, $-(C=O)_p-NR^9R^{10}$, Tetrahydrofuranyl, Pyrrolidinyl, Tetrahydropyranyl, Phenyl, Furanyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Triazolyl und Pyridyl substituiert ist,

worin

p die Zahl 0 oder 1 bedeutet,

R^9 und R^{10} unabhängig voneinander jeweils für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Trifluormethyl, 2,2,2-Trifluorethyl, 1,1,2,2,2-Pentafluorethyl, Cyclopropyl oder Cyclobutyl stehen,

und

worin Tetrahydrofuranyl, Pyrrolidinyl, Tetrahydropyranyl, Phenyl, Furanyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Triazolyl und Pyridyl ihrerseits mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor, Cyano, Difluormethyl, Trifluormethyl, Methyl, Ethyl und Oxo sein können,

worin Oxetanyl, Azetidinyl, Tetrahydrofuranyl, Pyrrolidinyl, Tetrahydropyranyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Phenyl, Pyrazolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Triazolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Pyridyl und Pyrimidinylmit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Difluormethyl, Trifluormethyl, Methyl, Ethyl und Oxo substituiert sein können,

oder

R^5 und R^6 bilden zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Azetidinyl-, Pyrrolidinyl-, Imidazolidinyl-, Piperidinyl-, Dihydropiperdinyl-, Piperazinyl-, Morpholinyl-, Pyrazolyl- oder Imidazolyl-Ring,

worin der Azetidinyl-, Pyrrolidinyl-, Imidazolidinyl-, Piperidinyl-, Dihydropiperdinyl-, Piperazinyl-, Morpholinyl-, Pyrazolyl- und Imidazolyl-Ring mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Cyano, Difluormethyl, Trifluormethyl,

2,2,2-Trifluorethyl, 1,1,2,2,2-Pentafluorethyl, Methyl, Ethyl, 1-Hydroxyethyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Hydroxy, Oxo, Methoxy, Ethoxy, Difluormethoxy und Trifluormethoxy substituiert sein können,

R^2 für 3,3,3-Trifluorprop-1-yl, 2,2,3,3,3-Pentafluorprop-1-yl, Phenyl oder Pyridyl steht,

wobei Phenyl mit 1 bis 3 Substituenten Fluor substituiert ist,

und

wobei Pyridyl mit 1 Substituenten Fluor substituiert sein kann,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

Bevorzugt sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung auch Verbindungen der Formel (I), in welcher

L für eine Gruppe $\#^1\text{-}CR^{7A}R^{7B}\text{-}(CR^{8A}R^{8B})_m\text{-}\#^2$ steht,

wobei

$\#^1$ für die Anknüpfstelle an die Carbonylgruppe steht,

$\#^2$ für die Anknüpfstelle an den Pyrimidinring steht,

m für eine Zahl 0 steht,

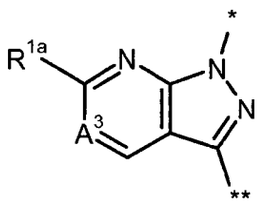
R^{7A} für Wasserstoff, Fluor, Methyl oder Hydroxy steht,

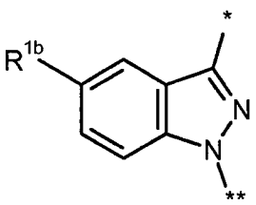
R^{7B} für Wasserstoff, Fluor, Trifluormethyl, Methyl oder 2,2,2-Trifluorethyl steht,

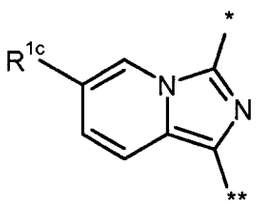
oder

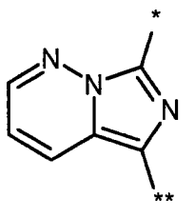
R^{7A} und R^{7B} zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Tetrahydrofuranyl-Ring bilden,

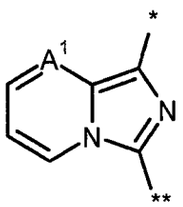
der Ring Q für eine Gruppe der Formel


(a-1)

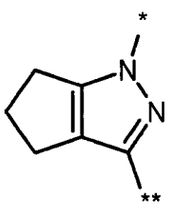

(b-1)


(c-1a)


(c-1a)


(d-1)

oder


(l-1)

steht, wobei

* für die Anknüpfungsstelle an $-CH_2-R^2$ steht,

** für die Anknüpfungsstelle an das Pyrimidin steht,

R^{1a} für Wasserstoff oder Methyl steht,

R^{1b} für Wasserstoff oder Fluor steht,

R^{1c} für Wasserstoff oder Chlor steht,

A^1 für N oder CH steht,

A^3 für N, CH oder C-F steht,

R^3 für $-NR^5R^6$ steht,

wobei

R^5 für Wasserstoff steht,

R^6 für (C_1-C_6)-Alkyl steht,

worin (C_1-C_6)-Alkyl mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Difluormethyl, Trifluormethyl oder $-(C=O)_p-OR^9$ substituiert ist,

worin

p die Zahl 0 bedeutet,

R^9 für Wasserstoff steht,

R^2 für 2-Fluorphenyl, 2,3-Difluorphenyl oder 3-Fluorpyrid-2-yl steht,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

Besonders bevorzugt sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung auch Verbindungen der Formel (I), in welcher

L für eine Gruppe $\#^1\text{-}CR^{7A}R^{7B}\text{-}(CR^{8A}R^{8B})_m\text{-}\#^2$ steht,

wobei

$\#^1$ für die Anknüpfstelle an die Carbonylgruppe steht,

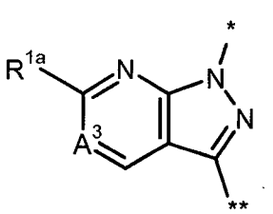
$\#^2$ für die Anknüpfstelle an den Pyrimidinring steht,

m für eine Zahl 0 steht,

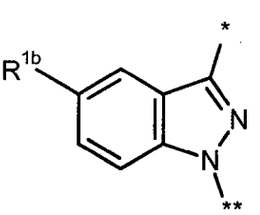
R^{7A} für Methyl steht,

R^{7B} für Methyl steht,

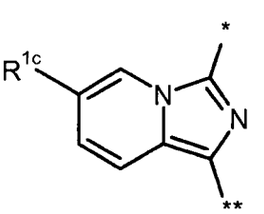
der Ring Q für eine Gruppe der Formel



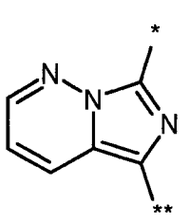
(a-1)



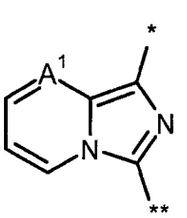
(b-1)



(c-1a)

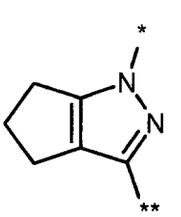


(c-1a)



(d-1)

oder



(l-1)

steht, wobei

* für die Anknüpfungsstelle an $-CH_2-R^2$ steht,

** für die Anknüpfungsstelle an das Pyrimidin steht,

R^{1a} für Wasserstoff oder Methyl steht,

R^{1b} für Wasserstoff oder Fluor steht,

R^{1c} für Wasserstoff oder Chlor steht,

A^1 für N oder CH steht,

A^3 für N, CH oder C-F steht,

R^3 für $-NR^5R^6$ steht,

wobei

R^5 für Wasserstoff, Methyl oder Ethyl steht,

R^6 für (C_1-C_6)-Alkyl, Oxetanyl, Azetidinyl, Tetrahydrofuranyl, Pyrrolidinyl, Tetrahydropyranyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Phenyl, Pyrazolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Triazolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Pyridyl oder Pyrimidinyl steht,

worin (C_1-C_6)-Alkyl mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Difluormethyl, Trifluormethyl Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Trifluormethoxy, $-(C=O)_p-OR^9$, $-(C=O)_p-NR^9R^{10}$, Tetrahydrofuranyl, Pyrrolidinyl, Tetrahydropyranyl, Phenyl, Furanyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Triazolyl und Pyridyl substituiert ist,

worin

p die Zahl 0 oder 1 bedeutet,

R^9 und R^{10} unabhängig voneinander jeweils für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Trifluormethyl, 2,2,2-Trifluorethyl, 1,1,2,2,2-Pentafluorethyl, Cyclopropyl oder Cyclobutyl stehen,

und

worin Tetrahydrofuranyl, Pyrrolidinyl, Tetrahydropyranyl, Phenyl, Furanyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Triazolyl und Pyridyl ihrerseits mit 1 oder

2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor, Cyano, Difluormethyl, Trifluormethyl, Methyl, Ethyl und Oxo sein können,

worin Oxetanyl, Azetidinyl, Tetrahydrofuranyl, Pyrrolidinyl, Tetrahydropyranyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Phenyl, Pyrazolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Triazolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Pyridyl und Pyrimidinylmit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Difluormethyl, Trifluormethyl, Methyl, Ethyl und Oxo substituiert sein können,

oder

R^5 und R^6 bilden zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Azetidinyl-, Pyrrolidinyl-, Imidazolidinyl-, Piperidinyl-, Dihydropiperdinyl-, Piperazinyl-, Morpholinyl-, Pyrazolyl- oder Imidazolyl-Ring,

worin der Azetidinyl-, Pyrrolidinyl-, Imidazolidinyl-, Piperidinyl-, Dihydropiperdinyl-, Piperazinyl-, Morpholinyl-, Pyrazolyl- und Imidazolyl-Ring mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Cyano, Difluormethyl, Trifluormethyl, 2,2,2-Trifluorethyl, 1,1,2,2,2-Pentafluorethyl, Methyl, Ethyl, 1-Hydroxyethyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Hydroxy, Oxo, Methoxy, Ethoxy, Difluormethoxy und Trifluormethoxy substituiert sein können,

R^2 für 3,3,3-Trifluorprop-1-yl, 2,2,3,3,3-Pentafluorprop-1-yl, Phenyl oder Pyridyl steht,

wobei Phenyl mit 1 bis 3 Substituenten Fluor substituiert ist,

und

wobei Pyridyl mit 1 Substituenten Fluor substituiert sein kann,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

Besonders bevorzugt sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung auch Verbindungen der Formel (I), in welcher

L für eine Gruppe $\#^1\text{-}CR^{7A}R^{7B}\text{-}(CR^{8A}R^{8B})_m\text{-}\#^2$ steht,

wobei

$\#^1$ für die Anknüpfstelle an die Carbonylgruppe steht,

$\#^2$ für die Anknüpfstelle an den Pyrimidinring steht,

m für eine Zahl 0 steht,

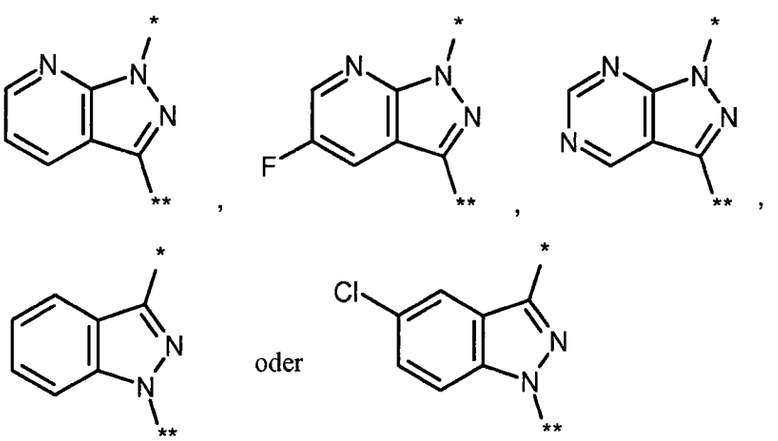
R^{7A} für Wasserstoff, Fluor, Methyl, Hydroxy steht,

R^{7B} für Wasserstoff, Fluor, Methyl oder Trifluormethyl steht,

oder

R^{7A} und R^{7B} zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Tetrahydrofuranyl-Ring bilden,

der Ring Q für eine Gruppe der Formel



steht, wobei

* für die Anknüpfungsstelle an $-CH_2-R^2$ steht,

** für die Anknüpfungsstelle an das Pyrimidin steht,

R^3 für $-OR^4$ oder $-NR^5R^6$ steht,

wobei

R^4 für (C_1-C_6)-Alkyl oder Pyrazolyl steht,

worin (C_1-C_6)-Alkyl mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Trifluormethyl, $-(C=O)_p-OR^9$ und $-(C=O)_p-NR^9R^{10}$ substituiert sein kann,

worin

p die Zahl 0 oder 1 bedeutet,

R^9 und R^{10} unabhängig voneinander jeweils für Wasserstoff oder Methyl stehen,

und

worin Pyrazolyl mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Difluormethyl, Trifluormethyl, 2,2,2-Trifluorethyl, 1,1,2,2,2-Pentafluorethyl, Methyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl substituiert sein kann,

R^5 für Wasserstoff, Methyl oder Ethyl steht,

R^6 für $(C_1$-$C_6)$-Alkyl, Oxetanyl, Azetidinyl, Tetrahydrofuranyl, Pyrrolidinyl, Tetrahydropyranyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Phenyl, Pyrazolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Triazolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Pyridyl oder Pyrimidinyl steht,

worin $(C_1$-$C_6)$-Alkyl mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Difluormethyl, Trifluormethyl Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Trifluormethoxy, $-(C=O)_p-OR^9$, $-(C=O)_p-NR^9R^{10}$, Tetrahydrofuranyl, Pyrrolidinyl, Tetrahydropyranyl, Phenyl, Furanyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Triazolyl und Pyridyl substituiert ist,

worin

p die Zahl 0 oder 1 bedeutet,

R^9 und R^{10} unabhängig voneinander jeweils für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Trifluormethyl, 2,2,2-Trifluorethyl, 1,1,2,2,2-Pentafluorethyl, Cyclopropyl oder Cyclobutyl stehen,

und

worin Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Tetrahydrofuranyl, Pyrrolidinyl, Tetrahydropyranyl, Phenyl, Furanyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Triazolyl und Pyridyl ihrerseits mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor, Cyano,

Difluormethyl, Trifluormethyl, Methyl, Ethyl, Oxo und Hydroxy sein können,

worin Oxetanyl, Azetidinyl, Tetrahydrofuranyl, Pyrrolidinyl, Tetrahydropyranyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Phenyl, Pyrazolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Triazolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Pyridyl und Pyrimidinyl mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Difluormethyl, Trifluormethyl, Methyl, Ethyl, Oxo, Azetidinyl und Pyrrolidinyl substituiert sein können,

oder

R^5 und R^6 bilden zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Azetidinyl-, Pyrrolidinyl-, Imidazolidinyl-, Piperidinyl-, Dihydropiperdinyl-, Piperazinyl-, Morpholinyl-, Pyrazolyl- oder Imidazolyl-Ring,

worin der Azetidinyl-, Pyrrolidinyl-, Imidazolidinyl-, Piperidinyl-, Dihydropiperdinyl-, Piperazinyl-, Morpholinyl-, Pyrazolyl- und Imidazolyl-Ring mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Cyano, Difluormethyl, Trifluormethyl, 2,2,2-Trifluorethyl, 1,1,2,2,2-Pentafluorethyl, Methyl, Ethyl, 1-Hydroxyethyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Hydroxy, Oxo, Methoxy, Ethoxy, Difluormethoxy und Trifluormethoxy substituiert sein können,

R^2 für 2-Fluorphenyl, 2,3-Difluorphenyl oder 3-Fluorpyrid-2-yl steht,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

Bevorzugt sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung auch Verbindungen der Formel (I), in welcher

L für eine Gruppe $\#^1\text{-}CR^{7A}R^{7B}\text{-}(CR^{8A}R^{8B})_m\text{-}\#^2$ steht,

wobei

$\#^1$ für die Anknüpfstelle an die Carbonylgruppe steht,

$\#^2$ für die Anknüpfstelle an den Pyrimidinring steht,

m für eine Zahl 0, 1 oder 2 steht,

R^{7A} für Wasserstoff, Fluor, $(C_1\text{-}C_4)$-Alkyl, Hydroxy oder Amino steht,

worin (C_1-C_4)-Alkyl mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Trifluormethyl, Hydroxy, Hydroxycarbonyl, (C_1-C_4)-Alkoxycarbonyl und Amino substituiert sein kann,

R^{7B} für Wasserstoff, Fluor, (C_1-C_4)-Alkyl, Trifluormethyl, (C_1-C_4)-Alkoxycarbonylamino oder Phenyl steht,

worin (C_1-C_4)-Alkyl mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Trifluormethyl, Hydroxy, Hydroxycarbonyl, (C_1-C_4)-Alkoxycarbonyl und Amino substituiert sein kann,

oder

R^{7A} und R^{7B} zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, eine (C_2-C_4)-Alkenyl-Gruppe, eine Oxo-Gruppe, einen 3- bis 6-gliedrigen Carbocyclus oder einen 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus bilden,

worin der 3- bis 6-gliedrigen Carbocyclus und der 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor und (C_1-C_4)-Alkyl substituiert sein können,

R^{8A} für Wasserstoff, Fluor, (C_1-C_4)-Alkyl oder Hydroxy steht,

R^{8B} für Wasserstoff, Fluor, (C_1-C_4)-Alkyl oder Trifluormethyl steht,

der Ring Q für 8- oder 9-gliedriges Heteroaryl steht,

R^3 für $-OR^4$ oder $-NR^5R^6$ steht,

wobei

R^4 für Wasserstoff, (C_1-C_6)-Alkyl, (C_3-C_7)-Cycloalkyl, 4- bis 7-gliedriges Heterocyclyl oder 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl steht,

worin (C_1-C_6)-Alkyl, (C_3-C_7)-Cycloalkyl, 4- bis 7-gliedriges Heterocyclyl und 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Difluormethyl, Trifluormethyl, (C_3-C_6)-Cycloalkyl, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, $-(C=O)_p-OR^9$, $-C(=O)_p-NR^9R^{10}$, $-NR^9-(C=O)-R^{10}$, $-NR^9-(C=O)-OR^{10}$, $-NR^9-(C=O)-NR^{10}R^{11}$, $-NR^9-SO_2-R^{10}$, $-S(O)_q-R^{12}$ und $-SO_2-NR^9R^{10}$ substituiert sein können,

worin

p die Zahl 0 oder 1 bedeutet,

q die Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,

R^9, R^{10} und R^{11} unabhängig voneinander jeweils für Wasserstoff, (C_1-C_6)-Alkyl oder (C_3-C_8)-Cycloalkyl stehen,

worin (C_1-C_6)-Alkyl seinerseits mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Difluormethyl, Trifluormethyl, Hydroxy, (C_1-C_6)-Alkoxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, (C_1-C_6)-Alkoxycarbonyl, Amino, Mono-(C_1-C_6)-alkylamino, Di-(C_1-C_6)-alkylamino und 4- bis 7-gliedriges Heterocyclyl substituiert sein kann,

oder

R^9 und R^{10} bilden zusammen mit dem/den Atom/-en, an die sie jeweils gebunden sind, einen 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus,

worin der 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus seinerseits mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Trifluormethyl, (C_1-C_6)-Alkyl, Hydroxy, Oxo, (C_1-C_6)-Alkoxy, Trifluormethoxy, (C_1-C_6)-Alkoxycarbonyl, Amino, Mono-(C_1-C_6)-alkylamino und Di-(C_1-C_6)-alkylamino substituiert sein kann,

oder

R^{10} und R^{11} bilden zusammen mit dem/den Atom/-en, an die sie jeweils gebunden sind, einen 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus,

worin der 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus seinerseits mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Trifluormethyl, (C_1-C_6)-Alkyl, Hydroxy, Oxo, (C_1-C_6)-Alkoxy, Trifluormethoxy, (C_1-C_6)-Alkoxycarbonyl, Amino, Mono-(C_1-C_6)-alkylamino und Di-(C_1-C_6)-alkylamino substituiert sein kann,

und worin

R^{12} für (C_1-C_6)-Alkyl oder (C_3-C_7)-Cycloalkyl steht,

R^5 für Wasserstoff oder (C_1-C_4)-Alkyl steht,

R^6 für (C_1-C_6)-Alkyl, (C_3-C_7)-Cycloalkyl, 4- bis 7-gliedriges Heterocyclyl oder 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl steht,

worin (C_1-C_6)-Alkyl (C_3-C_7)-Cycloalkyl, 4- bis 7-gliedriges Heterocyclyl und 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Difluormethyl, Trifluormethyl, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, $-(C=O)_p-OR^9$, $-C(=O)_p-NR^9R^{10}$, $-NR^9-(C=O)-R^{10}$, $-NR^9-(C=O)-OR^{10}$, $-NR^9-(C=O)-NR^{10}R^{11}$, $-NR^9-SO_2-R^{10}$, $-S(O)_q-R^{12}$ und $-SO_2-NR^9R^{10}$ substituiert sein können,

worin

p die Zahl 0 oder 1 bedeutet,

q die Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,

R^9, R^{10} und R^{11} unabhängig voneinander jeweils für Wasserstoff, (C_1-C_6)-Alkyl oder (C_3-C_8)-Cycloalkyl stehen,

oder

R^9 und R^{10} bilden zusammen mit dem/den Atom/-en, an die sie jeweils gebunden sind, einen 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus,

worin der 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus seinerseits mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Cyano, Trifluormethyl, (C_1-C_6)-Alkyl, Hydroxy, Oxo, (C_1-C_6)-Alkoxy, Trifluormethoxy, (C_1-C_6)-Alkoxycarbonyl, Amino, Mono-(C_1-C_6)-alkylamino und Di-(C_1-C_6)-alkylamino substituiert sein kann,

oder

R^{10} und R^{11} bilden zusammen mit dem/den Atom/-en, an die sie jeweils gebunden sind, einen 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus,

worin der 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus seinerseits mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt

aus der Gruppe Cyano, Trifluormethyl, (C_1-C_6)-Alkyl, Hydroxy, Oxo, (C_1-C_6)-Alkoxy, Trifluormethoxy, (C_1-C_6)-Alkoxycarbonyl, Amino, Mono-(C_1-C_6)-alkylamino und Di-(C_1-C_6)-alkylamino substituiert sein kann,

und worin

R^{12} für (C_1-C_6)-Alkyl oder (C_3-C_7)-Cycloalkyl steht,

oder

R^5 und R^6 bilden zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus,

worin der 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Trifluormethyl, (C_1-C_6)-Alkyl, Hydroxy, Oxo, (C_1-C_6)-Alkoxy, Trifluormethoxy, (C_1-C_6)-Alkoxycarbonyl, Amino, Mono-(C_1-C_6)-alkylamino und Di-(C_1-C_6)-alkylamino substituiert sein kann,

R^1 für Fluor, Chlor oder Methyl steht,

n für eine Zahl 0, 1 oder 2 steht,

R^2 für (C_1-C_6)-Alkyl, (C_3-C_8)-Cycloalkyl, Phenyl oder 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl steht,

wobei (C_1-C_6)-Alkyl mit einem Substituenten Trifluormethyl substituiert ist,

wobei (C_1-C_6)-Alkyl mit 1 bis 3 Substituenten Fluor substituiert sein kann,

wobei Phenyl mit 1 bis 3 Substituenten Fluor substituiert ist,

und

wobei 5- und 6-gliedriges Heteroaryl mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor und Methyl substituiert sein können,

sowie ihre *N*-Oxide, Salze, Solvate, Salze der *N*-Oxide und Solvate der *N*-Oxide und Salze.

Bevorzugt sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung auch Verbindungen der Formel (I), in welcher

L für eine Gruppe $\#^1$-$CR^{7A}R^{7B}$-$(CR^{8A}R^{8B})_m$-$\#^2$ steht,

wobei

$\#^1$ für die Anknüpfstelle an die Carbonylgruppe steht,

$\#^2$ für die Anknüpfstelle an den Pyrimidinring steht,

m für eine Zahl 0 oder 1 steht,

R^{7A} für Wasserstoff, Fluor, Methyl, Ethyl oder Hydroxy steht,

R^{7B} für Wasserstoff, Fluor, Methyl, Ethyl, Trifluormethyl, Methoxycarbonylamino oder Phenyl steht,

worin Methyl und Ethyl mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Trifluormethyl und Hydroxy substituiert sein können,

oder

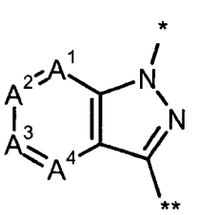
R^{7A} und R^{7B} zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Cyclopropyl-, Cyclobutyl-, Cyclopentyl-, Azetidinyl-, Pyrrolidinyl-, Tetrahydrofuranyl-, Piperidinyl- oder Tetrahydropyranyl-Ring bilden,

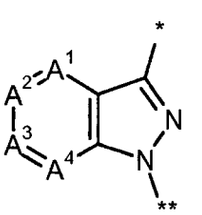
worin der Cyclopropyl-, Cyclobutyl-, Cyclopentyl-, Azetidinyl-, Pyrrolidinyl-, Tetrahydrofuranyl-, Piperidinyl- und Tetrahydropyranyl-Ring mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor und Methyl substituiert sein können,

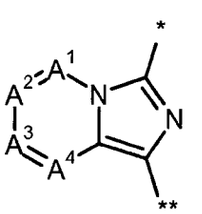
R^{8A} für Wasserstoff, Fluor, Methyl, Ethyl oder Hydroxy steht,

R^{8B} für Wasserstoff, Fluor, Methyl, Ethyl oder Trifluormethyl steht,

der Ring Q für eine Gruppe der Formel

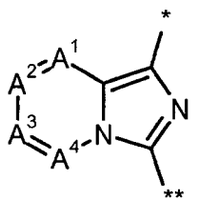


,


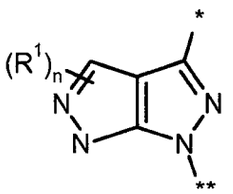
,


,

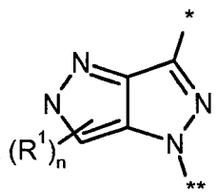
(a-1) (b-1) (c-1)



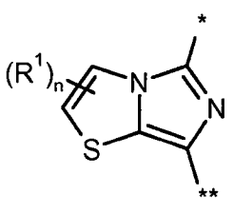
(d-1)



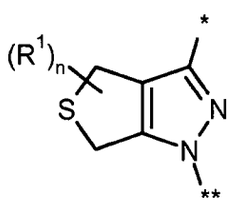
(e-1)



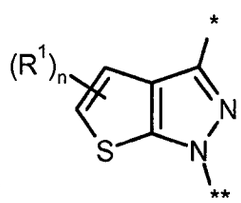
(f-1)



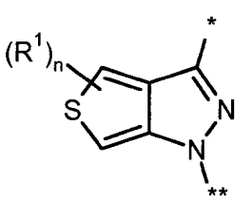
(g-1)



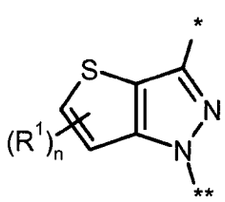
(h-1)



(i-1)



oder



(j-1) (k-1)

steht, wobei

* für die Anknüpfungsstelle an $-CH_2-R^2$ steht,

** für die Anknüpfungsstelle an das Pyrimidin steht,

R^1 für Fluor, Chlor oder Methyl steht,

n für eine Zahl 0, 1 oder 2 steht,

A^1, A^2, A^3 und A^4 unabhängig voneinander jeweils für N, CH oder CR^1 stehen,

mit der Maßgabe, dass maximal zwei der Gruppen A^1, A^2, A^3 und A^4 für N stehen,

R^3 für $-OR^4$ oder $-NR^5R^6$ steht,

wobei

R^4 für Wasserstoff, (C_1-C_6)-Alkyl oder (C_3-C_7)-Cycloalkyl steht,

worin (C_1-C_6)-Alkyl mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Difluormethyl, Trifluormethyl, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, $-(C=O)_p-OR^9$ und $-C(=O)_p-NR^9R^{10}$ substituiert sein kann,

worin

p die Zahl 0 bedeutet,

R^9 und R^{10} unabhängig voneinander jeweils für Wasserstoff, Methyl oder Ethyl stehen,

oder

R^9 und R^{10} bilden zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Azetidinyl-, Pyrrolidinyl-, Piperidinyl-, Piperazinyl- oder Morpholinyl-Ring,

worin der Azetidinyl-, Pyrrolidinyl-, Piperidinyl-, Piperazinyl- und Morpholinyl-Ring seinerseits mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Trifluormethyl, Methyl, Ethyl, Hydroxy, Oxo, Methoxy, Ethoxy, Amino, Methylamino, Ethylamino, Dimethylamino und Diethylamino substituiert sein können,

R^5 für Wasserstoff oder Methyl steht,

R^6 für (C_1-C_6)-Alkyl oder (C_3-C_7)-Cycloalkyl steht,

worin (C_1-C_6)-Alkyl mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Difluormethyl, Trifluormethyl, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, $-(C=O)_p-OR^9$ und $-C(=O)_p-NR^9R^{10}$ substituiert sein kann,

worin

p die Zahl 0 bedeutet,

R^9 und R^{10} unabhängig voneinander jeweils für Wasserstoff, Methyl oder Ethyl stehen,

oder

R^9 und R^{10} bilden zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Azetidinyl-, Pyrrolidinyl-, Piperidinyl-, Piperazinyl- oder Morpholinyl-Ring,

worin der Azetidinyl-, Pyrrolidinyl-, Piperidinyl-, Piperazinyl- und Morpholinyl-Ring seinerseits mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Trifluormethyl, Methyl, Ethyl, Hydroxy, Oxo, Methoxy, Ethoxy, Amino, Methylamino, Ethylamino, Dimethylamino und Diethylamino substituiert sein können,

oder

R^5 und R^6 bilden zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Azetidinyl-, Pyrrolidinyl-, Piperidinyl-, Piperazinyl- oder Morpholinyl-Ring,

worin der Azetidinyl-, Pyrrolidinyl-, Piperidinyl-, Piperazinyl- und Morpholinyl-Ring seinerseits mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Trifluormethyl, Methyl, Ethyl, Hydroxy, Oxo, Methoxy, Ethoxy, Amino, Methylamino, Ethylamino, Dimethylamino und Diethylamino substituiert sein können,

R^2 für Trifluormethyl, 2,2,2-Trifluorethyl, 3,3,3-Trifluorprop-1-yl, 2,2,3,3,3-Pentafluorprop-1-yl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Phenyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl oder Pyridazinyl steht,

wobei Phenyl mit 1 bis 3 Substituenten Fluor substituiert ist,

und

wobei Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl und Pyridazinyl mit 1 oder 2 Substituenten Fluor substituiert sein können,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

Besonders bevorzugt sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung auch Verbindungen der Formel (I), in welcher

L für eine Gruppe $\#^1\text{-}CR^{7A}R^{7B}\text{-}(CR^{8A}R^{8B})_m\text{-}\#^2$ steht,

wobei

$\#^1$ für die Anknüpfstelle an die Carbonylgruppe steht,

$\#^2$ für die Anknüpfstelle an den Pyrimidinring steht,

m für eine Zahl 0 steht,

R^{7A} für Wasserstoff, Fluor, Methyl oder Hydroxy steht,

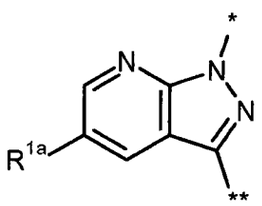
R^{7B} für Wasserstoff, Fluor, Methyl oder Trifluormethyl steht,

oder

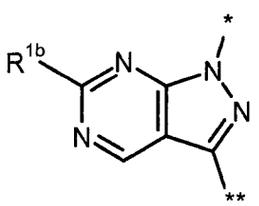
R^{7A} und R^{7B} zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Cyclopropyl- oder Cyclobutyl-Ring bilden,

worin der Cyclopropyl- und der Cyclobutyl-Ring mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor und Methyl substituiert sein können,

der Ring Q für eine Gruppe der Formel



oder



(a-1a) (a-1b)

steht, wobei

* für die Anknüpfungsstelle an $-CH_2-R^2$ steht,

** für die Anknüpfungsstelle an das Pyrimidin steht,

R^{1a} für Wasserstoff oder Fluor steht,

R^{1b} für Wasserstoff oder Methyl steht,

R^3 für $-OR^4$ oder $-NR^5R^6$ steht,

wobei

R^4 für Wasserstoff oder (C_1-C_6)-Alkyl steht,

worin (C_1-C_6)-Alkyl mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Difluormethyl, Trifluormethyl, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, $-(C=O)_p-OR^9$ und $-C(=O)_p-NR^9R^{10}$ substituiert sein kann,

worin

p die Zahl 0 bedeutet,

R^9 und R^{10} unabhängig voneinander jeweils für Wasserstoff stehen,

R^5 für Wasserstoff steht,

R^6 für (C_1-C_6)-Alkyl steht,

worin (C_1-C_6)-Alkyl mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Difluormethyl, Trifluormethyl, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, $-(C=O)_p-OR^9$ und $-C(=O)_p-NR^9R^{10}$ substituiert ist,

worin

p die Zahl 0 bedeutet,

R^9 und R^{10} unabhängig voneinander jeweils für Wasserstoff stehen,

R^2 für 2,2,3,3,3-Pentafluorprop-1-yl, 2-Fluorphenyl oder 2,3,6-Trifluorphenyl steht,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

Bevorzugt sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung auch Verbindungen der Formel (I), in welcher

R^3 für $-OR^4$ oder $-NR^5R^6$ steht,

wobei

R^4 für (C_1-C_6)-Alkyl oder (C_3-C_7)-Cycloalkyl steht,

worin (C_1-C_6)-Alkyl mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Difluormethyl, Trifluormethyl, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, $-(C=O)_p-OR^9$ und $-C(=O)_p-NR^9R^{10}$ substituiert sein kann,

worin

p die Zahl 0 bedeutet,

394

R^9 und R^{10} unabhängig voneinander jeweils für Wasserstoff, Methyl oder Ethyl stehen,

oder

R^9 und R^{10} bilden zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Azetidinyl-, Pyrrolidinyl-, Piperidinyl-, Piperazinyl- oder Morpholinyl-Ring,

worin der Azetidinyl-, Pyrrolidinyl-, Piperidinyl-, Piperazinyl- und Morpholinyl-Ring seinerseits mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Trifluormethyl, Methyl, Ethyl, Hydroxy, Oxo, Methoxy, Ethoxy, Amino, Methylamino, Ethylamino, Dimethylamino und Diethylamino substituiert sein können,

R^5 für Wasserstoff oder Methyl steht,

R^6 für $(C_1\text{-}C_6)$-Alkyl oder $(C_3\text{-}C_7)$-Cycloalkyl steht,

worin $(C_1\text{-}C_6)$-Alkyl mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Difluormethyl, Trifluormethyl, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, $-(C{=}O)_p\text{-}OR^9$ und $-C(=O)_p\text{-}NR^9R^{10}$ substituiert sein kann,

worin

p die Zahl 0 bedeutet,

R^9 und R^{10} unabhängig voneinander jeweils für Wasserstoff, Methyl oder Ethyl stehen,

oder

R^9 und R^{10} bilden zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Azetidinyl-, Pyrrolidinyl-, Piperidinyl-, Piperazinyl- oder Morpholinyl-Ring,

worin der Azetidinyl-, Pyrrolidinyl-, Piperidinyl-, Piperazinyl- und Morpholinyl-Ring seinerseits mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Trifluormethyl, Methyl, Ethyl, Hydroxy,

Oxo, Methoxy, Ethoxy, Amino, Methylamino, Ethylamino, Dimethylamino und Diethylamino substituiert sein können,

oder

R^5 und R^6 bilden zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Azetidinyl-, Pyrrolidinyl-, Piperidinyl-, Piperazinyl- oder Morpholinyl-Ring,

worin der Azetidinyl-, Pyrrolidinyl-, Piperidinyl-, Piperazinyl- und Morpholinyl-Ring seinerseits mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Trifluormethyl, Methyl, Ethyl, Hydroxy, Oxo, Methoxy, Ethoxy, Amino, Methylamino, Ethylamino, Dimethylamino und Diethylamino substituiert sein können,

n, L, Q, R^1 und R^2 jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

Bevorzugt sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung auch Verbindungen der Formel (I), in welcher

R^3 für $-NR^5R^6$ steht,

wobei

R^5 für Wasserstoff oder Methyl steht,

R^6 für $(C_1\text{-}C_6)$-Alkyl oder $(C_3\text{-}C_7)$-Cycloalkyl steht,

worin $(C_1\text{-}C_6)$-Alkyl mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Difluormethyl, Trifluormethyl, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, $-(C{=}O)_p\text{-}OR^9$ und $-C(=O)_p\text{-}NR^9R^{10}$ substituiert sein kann,

worin

p die Zahl 0 bedeutet,

R^9 und R^{10} unabhängig voneinander jeweils für Wasserstoff, Methyl oder Ethyl stehen,

oder

R^9 und R^{10} bilden zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Azetidinyl-, Pyrrolidinyl-, Piperidinyl-, Piperazinyl- oder Morpholinyl-Ring,

worin der Azetidinyl-, Pyrrolidinyl-, Piperidinyl-, Piperazinyl- und Morpholinyl-Ring seinerseits mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Trifluormethyl, Methyl, Ethyl, Hydroxy, Oxo, Methoxy, Ethoxy, Amino, Methylamino, Ethylamino, Dimethylamino und Diethylamino substituiert sein können,

oder

R^5 und R^6 bilden zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Azetidinyl-, Pyrrolidinyl-, Piperidinyl-, Piperazinyl- oder Morpholinyl-Ring,

worin der Azetidinyl-, Pyrrolidinyl-, Piperidinyl-, Piperazinyl- und Morpholinyl-Ring seinerseits mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Trifluormethyl, Methyl, Ethyl, Hydroxy, Oxo, Methoxy, Ethoxy, Amino, Methylamino, Ethylamino, Dimethylamino und Diethylamino substituiert sein können,

n, L, Q, R^1 und R^2 jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

Bevorzugt sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung auch Verbindungen der Formel (I), in welcher

R^3 für $-NR^5R^6$ steht,

wobei

R^5 für Wasserstoff oder Methyl steht,

R^6 für $(C_1\text{-}C_6)$-Alkyl oder $(C_3\text{-}C_7)$-Cycloalkyl steht,

worin $(C_1\text{-}C_6)$-Alkyl und $(C_3\text{-}C_7)$-Cycloalkyl mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Difluormethyl, Trifluormethyl, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, $-(C{=}O)_p\text{-}OR^9$ und $-C(=O)_p\text{-}NR^9R^{10}$ substituiert sind,

worin

p die Zahl 0 bedeutet,

R^9 und R^{10} unabhängig voneinander jeweils für Wasserstoff, Methyl oder Ethyl stehen,

oder

R^9 und R^{10} bilden zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Azetidinyl-, Pyrrolidinyl-, Piperidinyl-, Piperazinyl- oder Morpholinyl-Ring,

worin der Azetidinyl-, Pyrrolidinyl-, Piperidinyl-, Piperazinyl- und Morpholinyl-Ring seinerseits mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Trifluormethyl, Methyl, Ethyl, Hydroxy, Oxo, Methoxy, Ethoxy, Amino, Methylamino, Ethylamino, Dimethylamino und Diethylamino substituiert sein können,

oder

R^5 und R^6 bilden zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Azetidinyl-, Pyrrolidinyl-, Piperidinyl-, Piperazinyl- oder Morpholinyl-Ring,

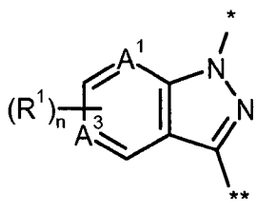
worin der Azetidinyl-, Pyrrolidinyl-, Piperidinyl-, Piperazinyl- und Morpholinyl-Ring seinerseits mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Trifluormethyl, Methyl, Ethyl, Hydroxy, Oxo, Methoxy, Ethoxy, Amino, Methylamino, Ethylamino, Dimethylamino und Diethylamino substituiert sein können,

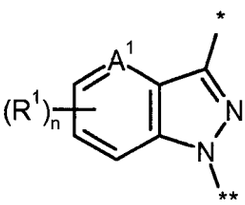
n, L, Q, R^1 und R^2 jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

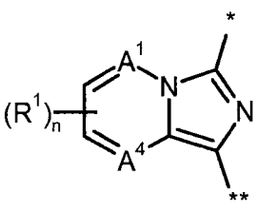
sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

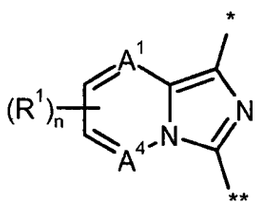
Bevorzugt sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung auch Verbindungen der Formel (I), in welcher

der Ring Q für eine Gruppe der Formel


(a-1)


(b-1)


(c-1)

oder 
(d-1)

steht, wobei

* für die Anknüpfungsstelle an $-CH_2-R^2$ steht,

** für die Anknüpfungsstelle an das Pyrimidin steht,

A^1, A^3 und A^4 unabhängig voneinander jeweils für N, CH oder CR^1 stehen,

worin

R^1 für Fluor, Chlor oder Methyl steht,

n für eine Zahl 0, 1 oder 2 steht,

mit der Maßgabe, dass maximal zwei der Gruppen A^1, A^3 und A^4 für N stehen,

R^3 für $-NR^5R^6$ steht,

wobei

R^5 für Wasserstoff oder Methyl steht,

R^6 für (C_1-C_6)-Alkyl steht,

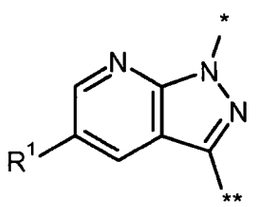
worin (C_1-C_6)-Alkyl mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Difluormethyl und Trifluormethyl substituiert ist,

L und R^2 jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

Bevorzugt sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung auch Verbindungen der Formel (I), in welcher

der Ring Q für eine Gruppe der Formel



(a-1)

steht, wobei

* für die Anknüpfungsstelle an $-CH_2-R^2$ steht,

** für die Anknüpfungsstelle an das Pyrimidin steht,

R^1 für Wasserstoff oder Fluor steht,

R^3 für $-NR^5R^6$ steht,

wobei

R^5 für Wasserstoff oder Methyl steht,

R^6 für (C_1-C_6)-Alkyl steht,

worin (C_1-C_6)-Alkyl mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Difluormethyl und Trifluormethyl substituiert ist,

für 2-Fluorphenyl oder 3-Fluorpyrid-2-yl steht,

und

L und R^2 jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

Bevorzugt sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung auch Verbindungen der Formel (I), in welcher

R^3 für $-NR^5R^6$ steht,

wobei

R^5 für Wasserstoff oder Methyl steht,

R^6 für $(C_1\text{-}C_6)$-Alkyl steht,

worin $(C_1\text{-}C_6)$-Alkyl mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Difluormethyl und Trifluormethyl substituiert ist,

n, L, Q, R^1 und R^2 jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

Bevorzugt sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung auch Verbindungen der Formel (I), in welcher

R^3 für $-NR^5R^6$ steht,

wobei

R^5 für Wasserstoff oder Methyl steht,

R^6 für $(C_1\text{-}C_6)$-Alkyl steht,

worin $(C_1\text{-}C_6)$-Alkyl mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Difluormethyl, Trifluormethyl und $-(C{=}O)_p\text{-}OR^9$ substituiert ist,

worin

p die Zahl 0 bedeutet,

R^9 für Wasserstoff steht,

n, L, Q, R^1 und R^2 jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

Bevorzugt sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung auch Verbindungen der Formel (I), in welcher

L für eine Gruppe $\#^1\text{-}CR^{7A}R^{7B}\text{-}(CR^{8A}R^{8B})_m\text{-}\#^2$ steht,

wobei

$\#^1$ für die Anknüpfstelle an die Carbonylgruppe steht,

$\#^2$ für die Anknüpfstelle an den Pyrimidinring steht,

m für eine Zahl 0 steht,

R^{7A} für Methyl steht,

R^{7B} für Methyl steht,

R^3 für $-NR^5R^6$ steht,

wobei

R^5 für Wasserstoff oder Methyl steht,

R^6 für $(C_1\text{-}C_6)$-Alkyl steht,

worin $(C_1\text{-}C_6)$-Alkyl mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Difluormethyl, Trifluormethyl und $-(C=O)_p\text{-}OR^9$ substituiert ist,

worin

p die Zahl 0 bedeutet,

R^9 für Wasserstoff steht,

n, Q, R^1 und R^2 jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

Bevorzugt sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung auch Verbindungen der Formel (I), in welcher

L für eine Gruppe $\#^1\text{-}CR^{7A}R^{7B}\text{-}(CR^{8A}R^{8B})_m\text{-}\#^2$ steht,

wobei

$\#^1$ für die Anknüpfstelle an die Carbonylgruppe steht,

$\#^2$ für die Anknüpfstelle an den Pyrimidinring steht,

m für eine Zahl 0 steht,

R^{7A} für Wasserstoff, Fluor, Methyl oder Hydroxy steht,

R^{7B} für Wasserstoff, Fluor, Methyl oder Trifluormethyl steht,

R^3 für $-NR^5R^6$ steht,

wobei

R^5 für Wasserstoff oder Methyl steht,

R^6 für $(C_1\text{-}C_6)$-Alkyl steht,

worin $(C_1\text{-}C_6)$-Alkyl mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Difluormethyl, Trifluormethyl und $-(C=O)_p\text{-}OR^9$ substituiert ist,

worin

p die Zahl 0 bedeutet,

R^9 für Wasserstoff steht,

n, Q, R^1 und R^2 jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

Bevorzugt sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung auch Verbindungen der Formel (I), in welcher

R^3 für $-OR^4$ steht,

wobei

R^4 für Wasserstoff, $(C_1\text{-}C_6)$-Alkyl oder $(C_3\text{-}C_7)$-Cycloalkyl steht,

worin $(C_1\text{-}C_6)$-Alkyl mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Difluormethyl, Trifluormethyl, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, $-(C=O)_p\text{-}OR^9$ und $-C(=O)_p\text{-}NR^9R^{10}$ substituiert sein kann,

worin

p die Zahl 0 bedeutet,

R^9 und R^{10} unabhängig voneinander jeweils für Wasserstoff, Methyl oder Ethyl stehen,

oder

R^9 und R^{10} bilden zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Azetidinyl-, Pyrrolidinyl-, Piperidinyl-, Piperazinyl- oder Morpholinyl-Ring,

worin der Azetidinyl-, Pyrrolidinyl-, Piperidinyl-, Piperazinyl- und Morpholinyl-Ring seinerseits mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Trifluormethyl, Methyl, Ethyl, Hydroxy, Oxo, Methoxy, Ethoxy, Amino, Methylamino, Ethylamino, Dimethylamino und Diethylamino substituiert sein können,

n, L, Q, R^1 und R^2 jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

Bevorzugt sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung auch Verbindungen der Formel (I), in welcher

R^3 für $-OR^4$ steht,

wobei

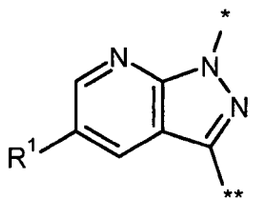
R^4 für Wasserstoff steht,

n, L, Q, R^1 und R^2 jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

Bevorzugt sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung auch Verbindungen der Formel (I), in welcher

der Ring Q für eine Gruppe der Formel



(a-1)

steht, wobei

* für die Anknüpfungsstelle an $-CH_2-R^2$ steht,

** für die Anknüpfungsstelle an das Pyrimidin steht,

R^1 für Wasserstoff oder Fluor steht,

R^3 für $-OR^4$ steht,

wobei

R^4 für Wasserstoff steht,

n, L, Q, R^1 und R^2 jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

Bevorzugt sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung auch Verbindungen der Formel (I), in welcher R^1 für H steht, sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

Bevorzugt sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung auch Verbindungen der Formel (I), in welcher R^1 für Fluor steht, sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

Bevorzugt sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung auch Verbindungen der Formel (I), in welcher R^1 für Methyl steht, sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

Besonders bevorzugt sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung auch Verbindungen der Formel (I), in welcher

R^2 für 2,2,3,3,3-Pentafluorprop-1-yl, 2-Fluorphenyl, 2,3-Difluorphenyl, 2,3,6-Trifluorphenyl, 3-Fluorpyrid-2-yl oder Pyrimidin-2-yl steht,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

Besonders bevorzugt sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung auch Verbindungen der Formel (I), in welcher

R^2 für 2-Fluorphenyl oder 3-Fluorpyrid-2-yl steht,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

Besonders bevorzugt sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung auch Verbindungen der Formel (I), in welcher

R^2 für 2-Fluorphenyl steht,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

Besonders bevorzugt sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung auch Verbindungen der Formel (I), in welcher

R^2 für 3-Fluorpyrid-2-yl oder Pyrimidin-2-yl steht,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

Bevorzugt sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung auch Verbindungen der Formel (I), in welcher

L für eine Gruppe $\#^1\text{-}CR^{7A}R^{7B}\text{-}(CR^{8A}R^{8B})_m\text{-}\#^2$ steht,

wobei

$\#^1$ für die Anknüpfstelle an die Carbonylgruppe steht,

$\#^2$ für die Anknüpfstelle an den Pyrimidinring steht,

m für eine Zahl 0 steht,

R^{7A} für Wasserstoff, Fluor, Methyl oder Hydroxy steht,

R^{7B} für Wasserstoff, Fluor, Methyl oder Trifluormethyl steht,

oder

R^{7A} und R^{7B} zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Cyclopropyl- oder Cyclobutyl-Ring bilden,

worin der Cyclopropyl- und der Cyclobutyl-Ring mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor und Methyl substituiert sein können,

n, Q, R^1, R^2 und R^3 jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

Bevorzugt sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung auch Verbindungen der Formel (I), in welcher

L für eine Gruppe $\#^1$-$CR^{7A}R^{7B}$-$(CR^{8A}R^{8B})_m$-$\#^2$ steht,

wobei

$\#^1$ für die Anknüpfstelle an die Carbonylgruppe steht,

$\#^2$ für die Anknüpfstelle an den Pyrimidinring steht,

m für eine Zahl 0 steht,

R^{7A} für Wasserstoff, Fluor, Methyl oder Hydroxy steht,

R^{7B} für Wasserstoff, Fluor, Methyl oder Trifluormethyl steht,

n, Q, R^1, R^2 und R^3 jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

Bevorzugt sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung auch Verbindungen der Formel (I), in welcher

L für eine Gruppe $\#^1$-$CR^{7A}R^{7B}$-$(CR^{8A}R^{8B})_m$-$\#^2$ steht,

wobei

$\#^1$ für die Anknüpfstelle an die Carbonylgruppe steht,

$\#^2$ für die Anknüpfstelle an den Pyrimidinring steht,

m für eine Zahl 0 steht,

R^{7A} für Methyl steht,

R^{7B} für Methyl steht,

n, Q, R^1, R^2 und R^3 jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

Bevorzugt sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung auch Verbindungen der Formel (I), in welcher

L für eine Gruppe $\#^1$-$CR^{7A}R^{7B}$-$(CR^{8A}R^{8B})_m$-$\#^2$ steht,

wobei

$\#^1$ für die Anknüpfstelle an die Carbonylgruppe steht,

$\#^2$ für die Anknüpfstelle an den Pyrimidinring steht,

m für eine Zahl 0 steht,

R^{7A} für Methyl steht,

R^{7B} für Methyl steht,

oder

R^{7A} und R^{7B} zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Tetrahydrofuranyl-Ring bilden,

n, Q, R^1, R^2 und R^3 jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

Bevorzugt sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung auch Verbindungen der Formel (I), in welcher

L für eine Gruppe $\#^1$-$CR^{7A}R^{7B}$-$(CR^{8A}R^{8B})_m$-$\#^2$ steht,

wobei

$\#^1$ für die Anknüpfstelle an die Carbonylgruppe steht,

$\#^2$ für die Anknüpfstelle an den Pyrimidinring steht,

m für eine Zahl 0 steht,

R^{7A} für Wasserstoff, Fluor, Methyl, Ethyl, Hydroxy oder Amino steht,

R^{7B} für eine Gruppe der Formel –M-R^{13} steht,

worin

M für eine Bindung steht,

R^{13} für -$(C=O)_r$-$NR^{14}R^{15}$, Phenyl, Thiazolyl, Triazolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl oder Pyrimidinyl steht,

worin

r die Zahl 1 bedeutet,

R^{14} und R^{15} unabhängig voneinander jeweils für Wasserstoff oder Cyclopropyl stehen,

und

worin Phenyl, Thiazolyl, Triazolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl und Pyrimidinyl ihrerseits mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Difluormethyl, Trifluormethyl, Methyl, Ethyl, iso-Propyl, 2,2,2-Trifluorethyl, 1,1,2,2,2-Pentafluorethyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopropylmetyl und Cyclobutylmethyl substituiert sein können,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

Bevorzugt sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung auch Verbindungen der Formel (I), in welcher

R^3 für -NR^5R^6 steht,

wobei

R^5 für Wasserstoff oder Methyl steht,

R^6 für (C_1-C_6)-Alkyl oder (C_3-C_7)-Cycloalkyl steht,

worin (C_1-C_6)-Alkyl mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Difluormethyl, Trifluormethyl, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, -$(C=O)_p$-OR^9 und -$C(=O)_p$-NR^9R^{10} substituiert sein kann,

worin

p die Zahl 0 bedeutet,

R^9 und R^{10} unabhängig voneinander jeweils für Wasserstoff, Methyl oder Ethyl stehen,

oder

R^9 und R^{10} bilden zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Azetidinyl-, Pyrrolidinyl-, Piperidinyl-, Piperazinyl- oder Morpholinyl-Ring,

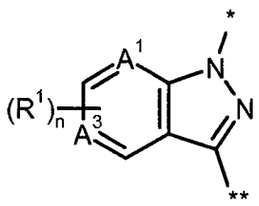
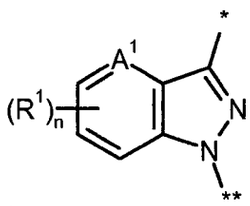
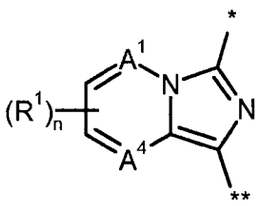
worin der Azetidinyl-, Pyrrolidinyl-, Piperidinyl-, Piperazinyl- und Morpholinyl-Ring seinerseits mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Trifluormethyl, Methyl, Ethyl, Hydroxy, Oxo, Methoxy, Ethoxy, Amino, Methylamino, Ethylamino, Dimethylamino und Diethylamino substituiert sein können,

oder

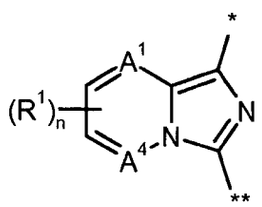
R^5 und R^6 bilden zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Azetidinyl-, Pyrrolidinyl-, Piperidinyl-, Piperazinyl- oder Morpholinyl-Ring,

worin der Azetidinyl-, Pyrrolidinyl-, Piperidinyl-, Piperazinyl- und Morpholinyl-Ring seinerseits mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Trifluormethyl, Methyl, Ethyl, Hydroxy, Oxo, Methoxy, Ethoxy, Amino, Methylamino, Ethylamino, Dimethylamino und Diethylamino substituiert sein können,

der Ring Q für eine Gruppe der Formel

(a-1) (b-1) (c-1)

oder 

(d-1)

steht, wobei

* für die Anknüpfungsstelle an $-CH_2-R^2$ steht,

** für die Anknüpfungsstelle an das Pyrimidin steht,

A^1, A^3 und A^4 unabhängig voneinander jeweils für N, CH oder CR^1 stehen,

worin

R^1 für Fluor, Chlor oder Methyl steht,

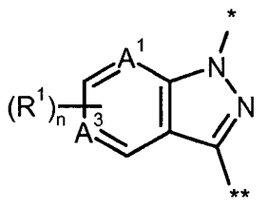
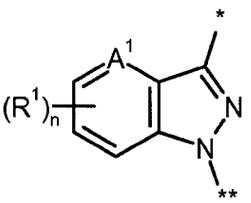
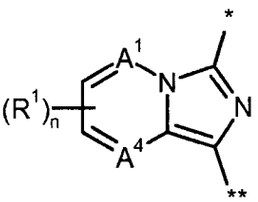
n für eine Zahl 0, 1 oder 2 steht,

mit der Maßgabe, dass maximal zwei der Gruppen A^1, A^3 und A^4 für N stehen,

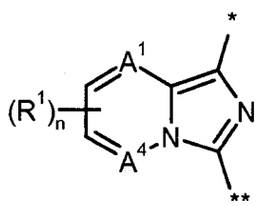
sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

Bevorzugt sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung auch Verbindungen der Formel (I), in welcher

der Ring Q für eine Gruppe der Formel

(a-1) (b-1) (c-1)

oder 

(d-1)

steht, wobei

* für die Anknüpfungsstelle an $-CH_2-R^2$ steht,

** für die Anknüpfungsstelle an das Pyrimidin steht,

A^1, A^3 und A^4 unabhängig voneinander jeweils für N, CH oder CR^1 stehen,

worin

R^1 für Fluor, Chlor oder Methyl steht,

n für eine Zahl 0, 1 oder 2 steht,

mit der Maßgabe, dass maximal zwei der Gruppen A^1, A^3 und A^4 für N stehen,

R^3 für $-OR^4$ oder $-NR^5R^6$ steht,

wobei

R^4 für Wasserstoff oder (C_1-C_6)-Alkyl steht,

worin (C_1-C_6)-Alkyl mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Difluormethyl, Trifluormethyl, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, $-(C=O)_p-OR^9$ und $-C(=O)_p-NR^9R^{10}$ substituiert sein kann,

worin

p die Zahl 0 bedeutet,

R^9 und R^{10} unabhängig voneinander jeweils für Wasserstoff stehen,

R^5 für Wasserstoff steht,

R^6 für $(C_1\text{-}C_6)$-Alkyl steht,

worin $(C_1\text{-}C_6)$-Alkyl mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Difluormethyl, Trifluormethyl, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, $-(C{=}O)_p\text{-}OR^9$ und $-C(=O)_p\text{-}NR^9R^{10}$ substituiert ist,

worin

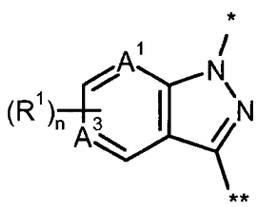
p die Zahl 0 bedeutet,

R^9 und R^{10} unabhängig voneinander jeweils für Wasserstoff stehen,

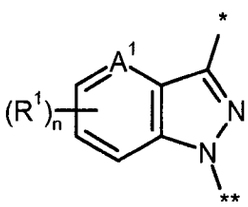
sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

Bevorzugt sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung auch Verbindungen der Formel (I), in welcher

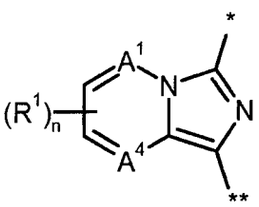
der Ring Q für eine Gruppe der Formel



(a-1)

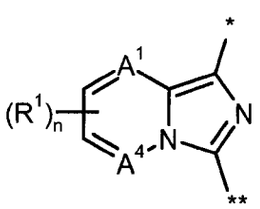


(b-1)



(c-1)

oder



(d-1)

steht, wobei

* für die Anknüpfungsstelle an $-CH_2\text{-}R^2$ steht,

** für die Anknüpfungsstelle an das Pyrimidin steht,

A^1, A^3 und A^4 unabhängig voneinander jeweils für N, CH oder CR^1 stehen,

worin

R^1 für Fluor, Chlor oder Methyl steht,

n für eine Zahl 0, 1 oder 2 steht,

mit der Maßgabe, dass maximal zwei der Gruppen A^1, A^3 und A^4 für N stehen,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

Bevorzugt sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung auch Verbindungen der Formel (I), in welcher

L für eine Gruppe $\#^1$-$CR^{7A}R^{7B}$-$(CR^{8A}R^{8B})_m$-$\#^2$ steht,

wobei

$\#^1$ für die Anknüpfstelle an die Carbonylgruppe steht,

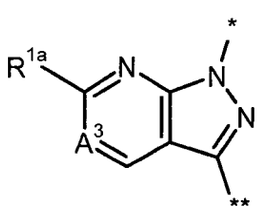
$\#^2$ für die Anknüpfstelle an den Pyrimidinring steht,

m für eine Zahl 0 steht,

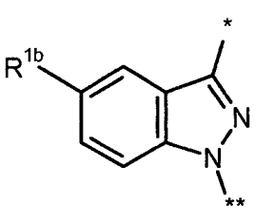
R^{7A} für Wasserstoff, Fluor, Methyl oder Hydroxy steht,

R^{7B} für Wasserstoff, Fluor, Trifluormethyl, 2,2,2-Trifluorethyl oder Methyl steht,

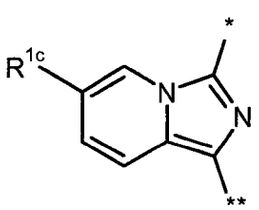
der Ring Q für eine Gruppe der Formel



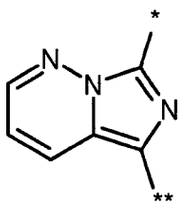
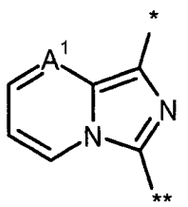
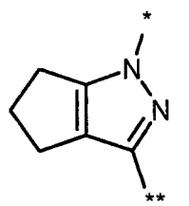
(a-1)



(b-1)



(c-1a)



oder


(c-1a) (d-1) (I-1)

steht, wobei

* für die Anknüpfungsstelle an $-CH_2-R^2$ steht,

** für die Anknüpfungsstelle an das Pyrimidin steht,

R^{1a} für Wasserstoff oder Methyl steht,

R^{1b} für Wasserstoff oder Fluor steht,

R^{1c} für Wasserstoff oder Chlor steht,

A^1 für N oder CH steht,

A^3 für N, CH oder C-F steht,

R^2 und R^3 jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

Bevorzugt sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung auch Verbindungen der Formel (I), in welcher

L für eine Gruppe $\#^1-CR^{7A}R^{7B}-(CR^{8A}R^{8B})_m-\#^2$ steht,

wobei

$\#^1$ für die Anknüpfstelle an die Carbonylgruppe steht,

$\#^2$ für die Anknüpfstelle an den Pyrimidinring steht,

m für eine Zahl 0 oder 1 steht,

R^{7A} für Wasserstoff, Fluor, Methyl, Ethyl, Hydroxy oder Amino steht,

R^{7B} für Wasserstoff, Fluor, Difluormethyl, Trifluormethyl, Methyl, Ethyl, Methoxycarbonylamino, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, oder eine Gruppe der Formel –M-R^{13} steht,

worin Methyl und Ethyl mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voncinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Cyano, Trifluormethyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Hydroxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, Methoxy, Ethoxy, Hydroxycarbonyl, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl und Amino substituiert sein kann,

und worin

M für eine Bindung steht,

R^{13} für $-(C=O)_r-NR^{14}R^{15}$, Phenyl, Thiazolyl, Triazolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl oder Pyrimidinyl steht,

worin

r die Zahl 1 bedeutet,

R^{14} und R^{15} unabhängig voneinander jeweils für Wasserstoff oder Cyclopropyl stehen,

und

worin Phenyl, Thiazolyl, Triazolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl und Pyrimidinyl ihrerseits mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Difluormethyl, Trifluormethyl, Methyl, Ethyl, iso-Propyl, 2,2,2-Trifluorethyl, 1,1,2,2,2-Pentafluorethyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopropylmetyl und Cyclobutylmethyl substituiert sein können,

oder

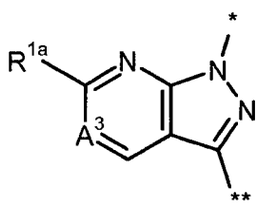
R^{7A} und R^{7B} zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Cyclopropyl-, Cyclobutyl-, Cyclopentyl-, Azetidinyl-, Tetrahydrofuranyl-, Pyrrolidinyl- oder Tetrahydropyranyl-Ring bilden,

worin der Cyclopropyl-, Cyclobutyl-, Cyclopentyl-, Azetidinyl-, Tetrahydrofuranyl-, Pyrrolidinyl- und Tetrahydropyranyl-Ring mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor und Methyl substituiert sein können,

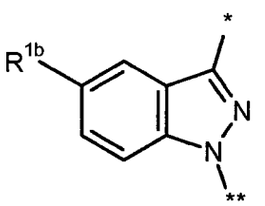
R^{8A} für Wasserstoff, Fluor, Methyl oder Hydroxy steht,

R^{8B} für Wasserstoff, Fluor, Methyl oder Trifluormethyl steht,

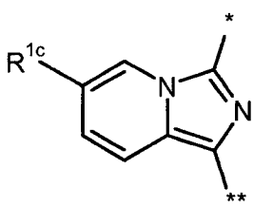
der Ring Q für eine Gruppe der Formel



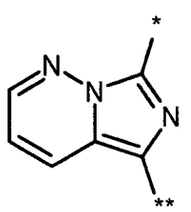
(a-1)



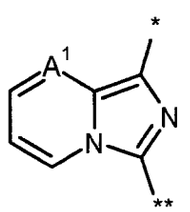
(b-1)



(c-1a)

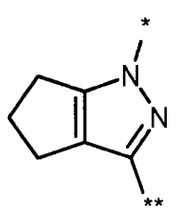


(c-1a)



(d-1)

oder



(l-1)

steht, wobei

* für die Anknüpfungsstelle an $-CH_2-R^2$ steht,

** für die Anknüpfungsstelle an das Pyrimidin steht,

R^{1a} für Wasserstoff oder Methyl steht,

R^{1b} für Wasserstoff oder Fluor steht,

R^{1c} für Wasserstoff oder Chlor steht,

A^1 für N oder CH steht,

A^3 für N, CH oder C-F steht,

R^2 und R^3 jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

Bevorzugt sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung auch folgende Verbindungen der Formel (I):

2-[1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-4-methoxy-5,5-dimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on,

2-[5-Fluor-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-4-[(2-hydroxyethyl)amino]-5,5-dimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on,

4-[(2-Amino-2-methylpropyl)amino]-2-[5-fluor-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5,5-dimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on,

2-[5-Fluor-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-4-[(2-hydroxy-2-methyl-propyl)amino]-5,5-dimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on,

2-[5-Fluor-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5,5-dimethyl-4-[(3,3,3-trifluorpropyl)amino]-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on,

4-[(2,2-Difluorethyl)amino]-2-[5-fluor-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5,5-dimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on,

4-(3-Fluorazetidin-1-yl)-2-[5-fluor-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5,5-dimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on,

4-[(Cyclopropylmethyl)amino]-2-[5-fluor-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5,5-dimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on,

2-[5-Fluor-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5,5-dimethyl-4-[(2,2,2-trifluorethyl)amino]-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on,

2-{5-Fluor-1-[(3-fluorpyridin-2-yl)methyl]-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl}-5,5-dimethyl-4-[(3,3,3-trifluorpropyl)amino]-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on,

2-{5-Fluor-1-[(3-fluorpyridin-2-yl)methyl]-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl}-5,5-dimethyl-4-[(2,2,2-trifluorethyl)amino]-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on,

4-[(Cyclopropylmethyl)amino]-2-{5-fluor-1-[(3-fluorpyridin-2-yl)methyl]-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl}-5,5-dimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on,

4-(3-Ethyl-2-oxoimidazolidin-1-yl)-2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5,5-dimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on,

2-[1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-4-(4-hydroxy-1H-pyrazol-1-yl)-5,5-dimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on,

2-[1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5,5-dimethyl-4-(1H-pyrazol-4-yloxy)-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on,

2-[1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-4-[3-(1-hydroxyethyl)-1H-pyrazol-1-yl]-5,5-dimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on,

2-[5-Fluor-3-(2-fluorbenzyl)-1H-indazol-1-yl]-4-hydroxy-5,5-dimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on,

4-[(Cyclopropylmethyl)amino]-2-[5-fluor-3-(2-fluorbenzyl)-1H-indazol-1-yl]-5,5-dimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on,

2-[1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-4-[(2-hydroxypropyl)amino]-5,5-dimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on,

N-(1-{2-[1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5,5-dimethyl-6-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl}pyrrolidin-3-yl)acetamid,

2-[1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-4-[(trans-4-hydroxycyclohexyl)amino]-5,5-dimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on,

2-[5-Fluor-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5,5-dimethyl-4-[(3,3,3-trifluor-2-hydroxypropyl)amino]-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on (Enantiomer 1),

2-[5-Fluor-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5,5-dimethyl-4-[(3,3,3-trifluor-2-hydroxypropyl)amino]-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on (Enantiomer 2),

4-{[(2,2-Difluorcyclopropyl)methyl]amino}-2-[5-fluor-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5,5-dimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on,

2-[5-Fluor-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-4-{[(1-hydroxy-cyclopropyl)methyl]amino}-5,5-dimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on,

Ethyl-2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-4-hydroxy-5-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxylat,

2-[5-Fluor-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-4-hydroxy-5,5-dimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on,

4-(3-Aminopyrrolidin-1-yl)-2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5,5-dimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on,

2-[1-(2-Fluorbenzyl)-6-methyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-yl]-5,5-dimethyl-4-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on,

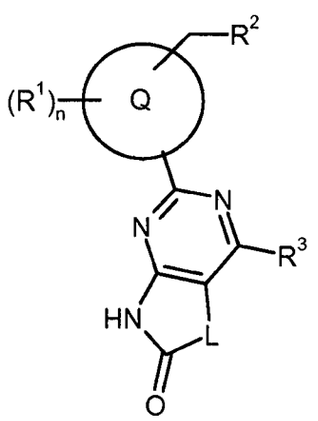
2-[1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-4-hydroxy-5,5-dimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on,

2-[1-(2,3-Difluorbenzyl)-5-fluor-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-4-hydroxy-5,5-dimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on,

2-[1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-4-(2-hydroxyethoxy)-5,5-dimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

Ebenfalls bevorzugt sind Verbindungen der vorliegenden Erfindung gemäß Formel (I)



(I),

in welcher

L für eine Gruppe $\#^1$-$CR^{7A}R^{7B}$-$(CR^{8A}R^{8B})_m$-$\#^2$ steht,

wobei

$\#^1$ für die Anknüpfstelle an die Carbonylgruppe steht,

$\#^2$ für die Anknüpfstelle an den Pyrimidinring steht,

m für eine Zahl 0, 1 oder 2 steht,

R^{7A} für Wasserstoff, Fluor, $(C_1$-$C_4)$-Alkyl, Hydroxy oder Amino steht,

worin $(C_1$-$C_4)$-Alkyl mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Trifluormethyl, Hydroxy, Hydroxycarbonyl, $(C_1$-$C_4)$-Alkoxycarbonyl und Amino substituiert sein kann,

R^{7B} für Wasserstoff, Fluor, Difluormethyl, Trifluormethyl, (C_1-C_6)-Alkyl, (C_1-C_4)-Alkoxycarbonylamino, Cyano, (C_3-C_7)-Cycloalkyl, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, Phenyl oder eine Gruppe der Formel –M-R^{13} steht,

worin (C_1-C_6)-Alkyl mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Cyano, Trifluormethyl, (C_3-C_7)-Cycloalkyl, Hydroxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, (C_1-C_4)-Alkoxy, Hydroxycarbonyl, (C_1-C_4)-Alkoxycarbonyl und Amino substituiert sein kann,

und worin

M für eine Bindung oder (C_1-C_4)-Alkandiyl steht,

R^{13} für -(C=O)$_r$-OR^{14}, -(C=O)$_r$-N$R^{14}R^{15}$, -C(=S)-N$R^{14}R^{15}$, -NR^{14}-(C=O)-R^{17}, -NR^{14}-(C=O)-N$R^{15}R^{16}$, -NR^{14}-SO_2-N$R^{15}R^{16}$, -NR^{14}-SO_2-R^{17}, -S(O)$_s$-R^{17}, –SO_2-N$R^{14}R^{15}$, 4- bis 7-gliedriges Heterocyclyl, Phenyl oder 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl steht,

worin

r die Zahl 0 oder 1 bedeutet,

s die Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,

R^{14}, R^{15} und R^{16} unabhängig voneinander jeweils für Wasserstoff, (C_1-C_6)-Alkyl, (C_3-C_8)-Cycloalkyl, 4- bis 7-gliedriges Heterocyclyl, Phenyl oder 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl stehen,

oder

R^{14} und R^{15} bilden zusammen mit dem/den Atom/-en, an die sie jeweils gebunden sind, einen 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus,

worin der 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus seinerseits mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Cyano, Trifluormethyl, (C_1-C_6)-Alkyl, Hydroxy, Oxo, (C_1-C_6)-Alkoxy, Trifluormethoxy, (C_1-C_6)-Alkoxycarbonyl, Amino, Mono-(C_1-C_6)-alkylamino und Di-(C_1-C_6)-alkylamino substituiert sein kann,

oder

R^{15} und R^{16} bilden zusammen mit dem/den Atom/-en, an die sie jeweils gebunden sind, einen 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus,

worin der 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus seinerseits mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Cyano, Trifluormethyl, (C_1-C_6)-Alkyl, Hydroxy, Oxo, (C_1-C_6)-Alkoxy, Trifluormethoxy, (C_1-C_6)-Alkoxycarbonyl, Amino, Mono-(C_1-C_6)-alkylamino und Di-(C_1-C_6)-alkylamino substituiert sein kann,

R^{17} für (C_1-C_6)-Alkyl oder (C_3-C_7)-Cycloalkyl steht,

oder

R^{14} und R^{17} bilden zusammen mit dem/den Atom/-en, an die sie jeweils gebunden sind, einen 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus,

worin der 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus seinerseits mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Cyano, Trifluormethyl, (C_1-C_6)-Alkyl, Hydroxy, Oxo, (C_1-C_6)-Alkoxy, Trifluormethoxy, (C_1-C_6)-Alkoxycarbonyl, Amino, Mono-(C_1-C_6)-alkylamino und Di-(C_1-C_6)-alkylamino substituiert sein kann,

und

worin 4- bis 7-gliedriges Heterocyclyl, Phenyl und 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl ihrerseits mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Cyano, Difluormethyl, Trifluormethyl, (C_1-C_6)-Alkyl, (C_3-C_7)-Cycloalkyl, Hydroxy, Oxo, Thiooxo und (C_1-C_4)-Alkoxy substituiert sein können,

und

worin die zuvor genannten (C_1-C_4)-Alkyl-, (C_1-C_6)-Alkyl-, (C_3-C_8)-Cycloalkyl-, (C_3-C_7)-Cycloalkyl- und 4- bis 7-gliedriges Heterocyclyl-Gruppen sofern nicht anders angegeben jeweils unabhängig voneinander weiterhin mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Difluormethyl, Trifluormethyl, (C_1-C_4)-Alkyl, (C_3-C_7)-Cycloalkyl, Hydroxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, (C_1-C_4)-Alkoxy, Hydroxycarbonyl, (C_1-C_4)-Alkoxycarbonyl, Amino, Phenyl, 4- bis

7-gliedriges Heterocyclyl und 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl substituiert sein können,

oder

R^{7A} und R^{7B} zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, eine (C_2-C_4)-Alkenyl-Gruppe, eine Oxo-Gruppe, einen 3- bis 6-gliedrigen Carbocyclus oder einen 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus bilden,

worin der 3- bis 6-gliedrigen Carbocyclus und der 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor und (C_1-C_4)-Alkyl substituiert sein können,

R^{8A} für Wasserstoff, Fluor, (C_1-C_4)-Alkyl oder Hydroxy steht,

R^{8B} für Wasserstoff, Fluor, (C_1-C_4)-Alkyl oder Trifluormethyl steht,

der Ring Q für 8- oder 9-gliedriges Heteroaryl steht,

R^3 für $-OR^4$ oder $-NR^5R^6$ steht,

wobei

R^4 für Wasserstoff, (C_1-C_6)-Alkyl, (C_3-C_7)-Cycloalkyl, 4- bis 7-gliedriges Heterocyclyl, Phenyl oder 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl steht,

worin (C_1-C_6)-Alkyl, (C_3-C_7)-Cycloalkyl, 4- bis 7-gliedriges Heterocyclyl, Phenyl und 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Difluormethyl, Trifluormethyl, (C_1-C_6)-Alkyl, (C_3-C_6)-Cycloalkyl, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, Oxo, $-(C=O)_p-OR^9$, $-C(=O)_p-NR^9R^{10}$, $-NR^9-(C=O)-R^{10}$, $-NR^9-(C=O)-OR^{10}$, $-NR^9-(C=O)-NR^{10}R^{11}$, $-NR^9-SO_2-R^{10}$, $-S(O)_q-R^{12}$ und $-SO_2-NR^9R^{10}$ substituiert sein können,

worin

p die Zahl 0 oder 1 bedeutet,

q die Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,

R^9, R^{10} und R^{11} unabhängig voneinander jeweils für Wasserstoff, (C_1-C_6)-Alkyl oder (C_3-C_8)-Cycloalkyl stehen,

worin (C_1-C_6)-Alkyl seinerseits mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Difluormethyl, Trifluormethyl, Hydroxy, (C_1-C_6)-Alkoxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, (C_1-C_6)-Alkoxycarbonyl, Amino, Mono-(C_1-C_6)-alkylamino, Di-(C_1-C_6)-alkylamino und 4- bis 7-gliedriges Heterocyclyl substituiert sein kann,

oder

R^9 und R^{10} bilden zusammen mit dem/den Atom/-en, an die sie jeweils gebunden sind, einen 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus,

worin der 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus seinerseits mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Trifluormethyl, (C_1-C_6)-Alkyl, Hydroxy, Oxo, (C_1-C_6)-Alkoxy, Trifluormethoxy, (C_1-C_6)-Alkoxycarbonyl, Amino, Mono-(C_1-C_6)-alkylamino und Di-(C_1-C_6)-alkylamino substituiert sein kann,

oder

R^{10} und R^{11} bilden zusammen mit dem/den Atom/-en, an die sie jeweils gebunden sind, einen 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus,

worin der 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus seinerseits mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Trifluormethyl, (C_1-C_6)-Alkyl, Hydroxy, Oxo, (C_1-C_6)-Alkoxy, Trifluormethoxy, (C_1-C_6)-Alkoxycarbonyl, Amino, Mono-(C_1-C_6)-alkylamino und Di-(C_1-C_6)-alkylamino substituiert sein kann,

und worin

R^{12} für (C_1-C_6)-Alkyl oder (C_3-C_7)-Cycloalkyl steht,

und

worin die zuvor genannten (C_1-C_4)-Alkyl-, (C_1-C_6)-Alkyl-, (C_3-C_8)-Cycloalkyl-, (C_3-C_7)-Cycloalkyl- und 4- bis 7-gliedriges Heterocyclyl-Gruppen sofern nicht anders angegeben jeweils unabhängig voneinander weiterhin mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig

voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Difluormethyl, Trifluormethyl, (C_1-C_4)-Alkyl, (C_3-C_7)-Cycloalkyl, Hydroxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, (C_1-C_4)-Alkoxy, Hydroxycarbonyl, (C_1-C_4)-Alkoxycarbonyl, Amino, Phenyl, 4- bis 7-gliedriges Heterocyclyl und 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl substituiert sein können,

R^5 für Wasserstoff oder (C_1-C_4)-Alkyl steht,

R^6 für (C_1-C_6)-Alkyl, (C_3-C_7)-Cycloalkyl, 4- bis 7-gliedriges Heterocyclyl, Phenyl oder 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl steht,

worin (C_1-C_6)-Alkyl (C_3-C_7)-Cycloalkyl, 4- bis 7-gliedriges Heterocyclyl, Phenyl und 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Difluormethyl, Trifluormethyl, (C_1-C_6)-Alkyl, (C_3-C_7)-Cycloalkyl, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, Oxo, -$(C=O)_p$-OR^9, -$(C=O)_p$-NR^9R^{10}, -NR^9-(C=O)-R^{10}, -NR^9-(C=O)-OR^{10}, -NR^9-(C=O)-$NR^{10}R^{11}$, -NR^9-SO_2-R^{10}, -$S(O)_q$-R^{12}, -SO_2-NR^9R^{10}, Phenyl, 4- bis 7-gliedriges Heterocyclyl und 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl substituiert sein können,

worin

p die Zahl 0 oder 1 bedeutet,

q die Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,

R^9, R^{10} und R^{11} unabhängig voneinander jeweils für Wasserstoff, (C_1-C_6)-Alkyl oder (C_3-C_8)-Cycloalkyl stehen,

worin (C_1-C_6)-Alkyl seinerseits mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Difluormethyl, Trifluormethyl, (C_3-C_7)-Cycloalkyl, Difluormethoxy, Trifluormethoxy und (C_1-C_4)-Alkoxy substituiert sein kann,

oder

R^9 und R^{10} bilden zusammen mit dem/den Atom/-en, an die sie jeweils gebunden sind, einen 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus,

worin der 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus seinerseits mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt

aus der Gruppe Fluor, Cyano, Trifluormethyl, (C_1-C_6)-Alkyl, Hydroxy, Oxo, (C_1-C_6)-Alkoxy, Trifluormethoxy, (C_1-C_6)-Alkoxycarbonyl, Amino, Mono-(C_1-C_6)-alkylamino und Di-(C_1-C_6)-alkylamino substituiert sein kann,

oder

R^{10} und R^{11} bilden zusammen mit dem/den Atom/-en, an die sie jeweils gebunden sind, einen 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus,

worin der 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus seinerseits mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Cyano, Trifluormethyl, (C_1-C_6)-Alkyl, Hydroxy, Oxo, (C_1-C_6)-Alkoxy, Trifluormethoxy, (C_1-C_6)-Alkoxycarbonyl, Amino, Mono-(C_1-C_6)-alkylamino und Di-(C_1-C_6)-alkylamino substituiert sein kann,

worin

R^{12} für (C_1-C_6)-Alkyl oder (C_3-C_7)-Cycloalkyl steht,

und

worin Phenyl, 4- bis 7-gliedriges Heterocyclyl und 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl ihrerseits mit 1 bis Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Cyano, Difluormethyl, Trifluormethyl, (C_1-C_4)-Alkyl, (C_3-C_7)-Cycloalkyl, Hydroxy, Oxo, Difluormethoxy, Trifluormethoxy und (C_1-C_4)-Alkoxy substituiert sein können,

oder

R^5 und R^6 bilden zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus oder ein 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl,

worin der 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus und das 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Cyano, Difluormethyl, Trifluormethyl, (C_1-C_6)-Alkyl, (C_3-C_7)-Cycloalkyl, Hydroxy, Oxo, (C_1-C_6)-Alkoxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, (C_1-C_6)-Alkoxycarbonyl, (C_1-C_6)-Alkylcarbonylamino, Amino, Mono-(C_1-C_6)-alkylamino, Di-(C_1-C_6)-alkylamino und 4- bis 7-gliedriges Heterocyclyl substituiert sein können,

und

worin die zuvor genannten (C_1-C_4)-Alkyl-, (C_1-C_6)-Alkyl-, (C_3-C_8)-Cycloalkyl-, (C_3-C_7)-Cycloalkyl- und 4- bis 7-gliedriges Heterocyclyl-Gruppen sofern nicht anders angegeben jeweils unabhängig voneinander weiterhin mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Difluormethyl, Trifluormethyl, (C_1-C_4)-Alkyl, (C_3-C_7)-Cycloalkyl, Hydroxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, (C_1-C_4)-Alkoxy, Hydroxycarbonyl, (C_1-C_4)-Alkoxycarbonyl, Amino, Phenyl, 4- bis 7-gliedriges Heterocyclyl und 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl substituiert sein können,

R^1 für Fluor, Chlor, Cyano, Difluormethyl, Trifluormethyl, (C_1-C_4)-Alkyl, (C_3-C_7)-Cycloalkyl oder (C_1-C_4)-Alkoxy steht,

n für eine Zahl 0, 1 oder 2 steht,

R^2 für Trifluormethyl, (C_1-C_6)-Alkyl, (C_3-C_8)-Cycloalkyl, Phenyl oder 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl steht,

wobei (C_1-C_6)-Alkyl mit einem Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Difluormethyl und Trifluormethyl substituiert ist,

wobei (C_1-C_6)-Alkyl mit 1 bis 3 Substituenten Fluor substituiert sein kann,

wobei (C_3-C_8)-Cycloalkyl mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Methyl und Methoxy substituiert sein kann,

wobei Phenyl mit 1 bis 3 Substituenten Fluor substituiert ist,

wobei Phenyl mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Methyl und Methoxy substituiert sein kann,

und

wobei 5- und 6-gliedriges Heteroaryl mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Trifluormethyl und Methyl substituiert sein können,

sowie ihre *N*-Oxide, Salze, Solvate, Salze der *N*-Oxide und Solvate der *N*-Oxide und Salze.

Ebenfalls bevorzugt sind Verbindungen der vorliegenden Erfindung gemäß Formel (I), in welcher

L für eine Gruppe $\#^1$-$CR^{7A}R^{7B}$-$(CR^{8A}R^{8B})_m$-$\#^2$ steht,

wobei

$\#^1$ für die Anknüpfstelle an die Carbonylgruppe steht,

$\#^2$ für die Anknüpfstelle an den Pyrimidinring steht,

m für eine Zahl 0 oder 1 steht,

R^{7A} für Wasserstoff, Fluor, Methyl, Ethyl, Hydroxy oder Amino steht,

R^{7B} für Wasserstoff, Fluor, Difluormethyl, Trifluormethyl, (C_1-C_4)-Alkyl, Methoxycarbonylamino, Cyano, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Phenyl oder eine Gruppe der Formel –M-R^{13} steht,

worin (C_1-C_4)-Alkyl mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Cyano, Trifluormethyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Hydroxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, Methoxy, Ethoxy, Hydroxycarbonyl, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl und Amino substituiert sein kann,

und worin

M für eine Bindung oder Methylen steht,

R^{13} für -$(C=O)_r$-$NR^{14}R^{15}$, -$C(=S)$-$NR^{14}R^{15}$, Oxadiazolonyl, Oxadiazolthionyl, Phenyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Pyrazolyl, Triazolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl oder Pyrazinyl steht,

worin

r die Zahl 0 oder 1 bedeutet,

R^{14} und R^{15} unabhängig voneinander jeweils für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, iso-Propyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Oxetanyl, Azetidinyl, Tetrahydrofuranyl, Pyrrolidinyl, Tetrahydropyranyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Phenyl, Pyrazolyl oder Pyridyl stehen,

worin Methyl, Ethyl und iso-Propyl weiterhin mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Difluormethyl, Trifluormethyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Hydroxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, Methoxy, Ethoxy, Hydroxycarbonyl,

Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl und Amino substituiert sein können,

und

worin Oxadiazolonyl, Oxadiazolthionyl, Phenyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Pyrazolyl, Triazolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl und Pyrazinyl ihrerseits mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor, Cyano, Difluormethyl, Trifluormethyl, Methyl, Ethyl, iso-Propyl, 2,2,2-Trifluorethyl, 1,1,2,2,2-Pentafluorethyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopropylmetyl, Cyclobutylmethyl, Hydroxy, Methoxy und Ethoxy substituiert sein können,

oder

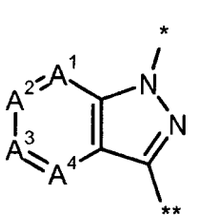
R^{7A} und R^{7B} zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Cyclopropyl-, Cyclobutyl-, Cyclopentyl-, Azetidinyl-, Tetrahydrofuranyl-, Pyrrolidinyl- oder Tetrahydropyranyl-Ring bilden,

worin der Cyclopropyl-, Cyclobutyl-, Cyclopentyl-, Azetidinyl-, Tetrahydrofuranyl-, Pyrrolidinyl- und Tetrahydropyranyl-Ring mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor und Methyl substituiert sein können,

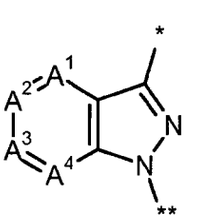
R^{8A} für Wasserstoff, Fluor, Methyl, Ethyl oder Hydroxy steht,

R^{8B} für Wasserstoff, Fluor, Methyl, Ethyl oder Trifluormethyl steht,

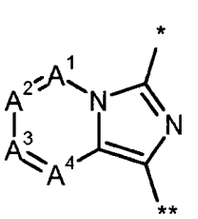
der Ring Q für eine Gruppe der Formel



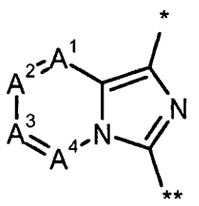
(a-1)



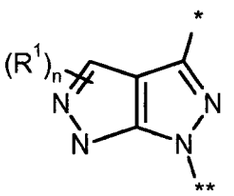
(b-1)



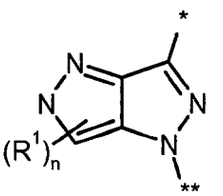
(c-1)



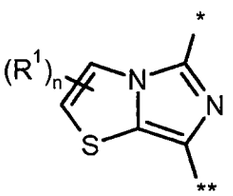
(d-1)



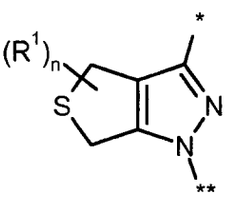
(e-1)



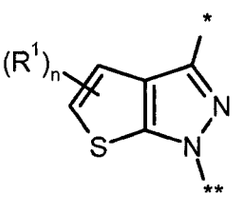
(f-1)



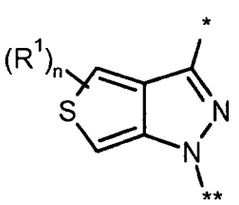
(g-1)



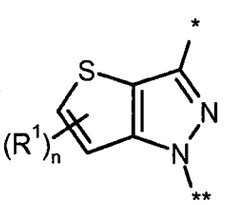
(h-1)



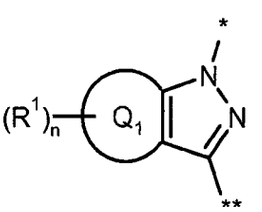
(i-1)



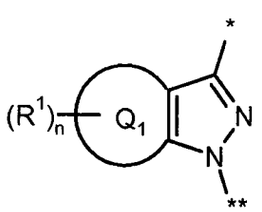
(j-1)



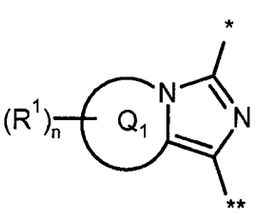
(k-1)



(l-1)

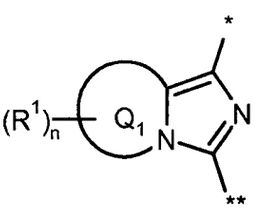


(m-1)



(n-1)

oder



(o-1)

steht, wobei

* für die Anknüpfungsstelle an $-CH_2-R^2$ steht,

** für die Anknüpfungsstelle an das Pyrimidin steht,

der Ring Q_1 zusammen mit den Atomen, an die er gebunden ist, einen 5- bis 7-gliedrigen gesättigten oder teilweise ungesättigten Carbocyclus oder einen 5- bis 7-gliedrigen gesättigten oder teilweise ungesättigten Heterocyclus bildet,

R^1 für Fluor, Chlor oder Methyl steht,

n für eine Zahl 0, 1 oder 2 steht,

A^1, A^2, A^3 und A^4 unabhängig voneinander jeweils für N, CH oder CR^1 stehen,

mit der Maßgabe, dass maximal zwei der Gruppen A^1, A^2, A^3 und A^4 für N stehen,

R^3 für $-OR^4$ oder $-NR^5R^6$ steht,

wobei

R^4 für (C_1-C_6)-Alkyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Oxetanyl, Azetidinyl, Tetrahydrofuranyl, Pyrrolidinyl, Tetrahydropyranyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Phenyl, Pyrazolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Triazolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Pyridyl oder Pyrimidinyl steht,

worin (C_1-C_6)-Alkyl mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Difluormethyl, Trifluormethyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, $-(C=O)_p-OR^9$, $-(C=O)_p-NR^9R^{10}$, und $-NR^9-(C=O)-R^{10}$ substituiert sein kann,

und

worin Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Oxetanyl, Azetidinyl, Tetrahydrofuranyl, Pyrrolidinyl, Tetrahydropyranyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Phenyl, Pyrazolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Triazolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Pyridyl oder Pyrimidinyl mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Difluormethyl, Trifluormethyl, 2,2,2-Trifluorethyl, 1,1,2,2,2-Pentafluorethyl, Methyl, Ethyl, Isopropyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, Oxo, $-(C=O)_p-OR^9$ und $-(C=O)_p-NR^9R^{10}$ substituiert sein können,

worin

p die Zahl 0 oder 1 bedeutet,

R^9 und R^{10} unabhängig voneinander jeweils für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Isopropyl, Trifluormethyl, 2,2,2-Trifluorethyl, 1,1,2,2,2-Pentafluorethyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl oder Cyclopentyl stehen,

oder

R^9 und R^{10} bilden zusammen mit dem/den Atom/-en, an die sie jeweils gebunden sind, einen Azetidinyl-, Pyrrolidinyl-, Piperidinyl-, Piperazinyl- oder Morpholinyl-Ring,

worin der Azetidinyl-, Pyrrolidinyl-, Piperidinyl-, Piperazinyl- und Morpholinyl-Ring seinerseits mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Trifluormethyl, Methyl, Ethyl, Hydroxy, Oxo, Methoxy, Ethoxy, Amino, Methylamino, Ethylamino, Dimethylamino und Diethylamino substituiert sein kann,

R^5 für Wasserstoff, Methyl oder Ethyl steht,

R^6 für (C_1-C_6)-Alkyl, Cyclopropyl, (C_3-C_6)-Cycloalkyl, Oxetanyl, Azetidinyl, Tetrahydrofuranyl, Pyrrolidinyl, Tetrahydropyranyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Phenyl, Pyrazolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Triazolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Pyridyl oder Pyrimidinyl steht,

worin (C_1-C_6)-Alkyl und (C_3-C_6)-Cycloalkyl mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Difluormethyl, Trifluormethyl Methyl, Ethyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, $-(C=O)_p-OR^9$, $-(C=O)_p-NR^9R^{10}$, $-NR^9-(C=O)-R^{10}$, Oxetanyl, Azetidinyl, Tetrahydrofuranyl, Pyrrolidinyl, Tetrahydropyranyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Phenyl, Furanyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Triazolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Pyridyl und Pyrimidinyl substituiert sind,

worin Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Oxetanyl, Azetidinyl, Tetrahydrofuranyl, Pyrrolidinyl, Tetrahydropyranyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Phenyl, Furanyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Triazolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Pyridyl und Pyrimidinyl ihrerseits mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor, Cyano, Difluormethyl, Trifluormethyl, Methyl, Ethyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Hydroxy, Oxo, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, Methoxy und Ethoxy substituiert sein können,

worin Oxetanyl, Azetidinyl, Tetrahydrofuranyl, Pyrrolidinyl, Tetrahydropyranyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Phenyl, Pyrazolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Triazolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Pyridyl und Pyrimidinyl mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor,

Difluormethyl, Trifluormethyl, Methyl, Ethyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, Oxo, $-(C=O)_p-OR^9$ und $-(C=O)_p-NR^9R^{10}$ substituiert sein können,

worin

p die Zahl 0 oder 1 bedeutet,

R^9 und R^{10} unabhängig voneinander jeweils für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Isopropyl, Trifluormethyl, 2,2,2-Trifluorethyl, 1,1,2,2,2-Pentafluorethyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl oder Cyclopentyl stehen,

oder

R^9 und R^{10} bilden zusammen mit dem/den Atom/-en, an die sie jeweils gebunden sind, einen Azetidinyl-, Pyrrolidinyl-, Piperidinyl-, Piperazinyl- oder Morpholinyl-Ring,

worin der Azetidinyl-, Pyrrolidinyl-, Piperidinyl-, Piperazinyl- und Morpholinyl-Ring seinerseits mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Trifluormethyl, Methyl, Ethyl, Hydroxy, Oxo, Methoxy, Ethoxy, Amino, Methylamino, Ethylamino, Dimethylamino und Diethylamino substituiert sein kann,

oder

R^5 und R^6 bilden zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Azetidinyl-, Pyrrolidinyl-, Imidazolidinyl-, Piperidinyl-, Dihydropiperdinyl-, Piperazinyl-, Morpholinyl-, Pyrazolyl-, Imidazolyl- oder Triazolyl-Ring,

worin der Azetidinyl-, Pyrrolidinyl-, Imidazolidinyl-, Piperidinyl-, Dihydropiperdinyl-, Piperazinyl-, Morpholinyl-, Pyrazolyl-, Imidazolyl- und Triazolyl-Ring mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Cyano, Difluormethyl, Trifluormethyl, 2,2,2-Trifluorethyl, 1,1,2,2,2-Pentafluorethyl, Methyl, Ethyl, 1-Hydroxyethyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Hydroxy, Oxo, Methoxy, Ethoxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, Oxetanyl, Azetidinyl, Tetra-

hydrofuranyl, Pyrrolidinyl, Tetrahydropyranyl, Piperidinyl, Piperazinyl und Morpholinyl substituiert sein können,

R^2 für Trifluormethyl, 2,2,2-Trifluorethyl, 3,3,3-Trifluorprop-1-yl, 2,2,3,3,3-Pentafluorprop-1-yl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Phenyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl oder Pyridazinyl steht,

wobei Phenyl mit 1 bis 3 Substituenten Fluor substituiert ist,

und

wobei Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl und Pyridazinyl mit 1 oder 2 Substituenten Fluor substituiert sein können,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

Ebenfalls bevorzugt sind Verbindungen der vorliegenden Erfindung gemäß Formel (I), in welcher

L für eine Gruppe $\#^1\text{-}CR^{7A}R^{7B}\text{-}(CR^{8A}R^{8B})_m\text{-}\#^2$ steht,

wobei

$\#^1$ für die Anknüpfstelle an die Carbonylgruppe steht,

$\#^2$ für die Anknüpfstelle an den Pyrimidinring steht,

m für eine Zahl 0 steht,

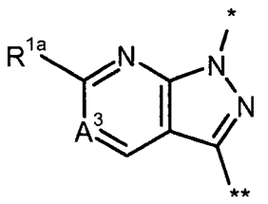
R^{7A} für Wasserstoff, Fluor, Methyl oder Hydroxy steht,

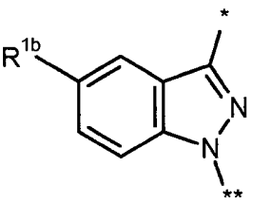
R^{7B} für Wasserstoff, Fluor, Trifluormethyl, Methyl oder 2,2,2-Trifluorethyl steht,

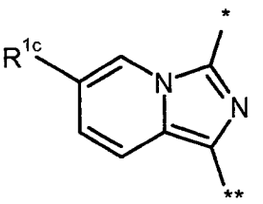
oder

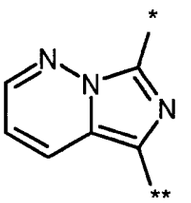
R^{7A} und R^{7B} zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Tetrahydrofuranyl-Ring bilden,

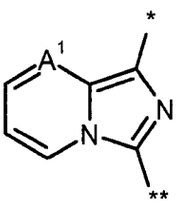
der Ring Q für eine Gruppe der Formel


(a-1)

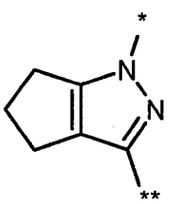

(b-1)


(c-1a)


(c-1a)


(d-1)

oder


(l-1)

steht, wobei

* für die Anknüpfungsstelle an $-CH_2-R^2$ steht,

** für die Anknüpfungsstelle an das Pyrimidin steht,

R^{1a} für Wasserstoff oder Methyl steht,

R^{1b} für Wasserstoff oder Fluor steht,

R^{1c} für Wasserstoff oder Chlor steht,

A^1 für N oder CH steht,

A^3 für N, CH oder C-F steht,

R^3 für $-NR^5R^6$ steht,

wobei

R^5 für Wasserstoff steht,

R^6 für (C_1-C_6)-Alkyl steht,

worin (C_1-C_6)-Alkyl mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Difluormethyl, Trifluormethyl oder $-(C=O)_p-OR^9$ substituiert ist,

worin

p die Zahl 0 bedeutet,

R^9 für Wasserstoff steht,

R^2 für 2-Fluorphenyl, 2,3-Difluorphenyl oder 3-Fluorpyrid-2-yl steht,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

Ebenfalls bevorzugt sind Verbindungen der vorliegenden Erfindung gemäß Formel (I), in welcher

L für eine Gruppe $\#^1\text{-}CR^{7A}R^{7B}\text{-}(CR^{8A}R^{8B})_m\text{-}\#^2$ steht,

wobei

$\#^1$ für die Anknüpfstelle an die Carbonylgruppe steht,

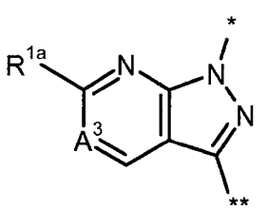
$\#^2$ für die Anknüpfstelle an den Pyrimidinring steht,

m für eine Zahl 0 steht,

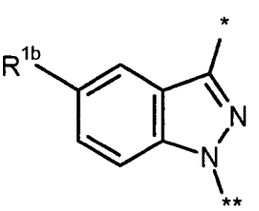
R^{7A} für Methyl steht,

R^{7B} für Methyl steht,

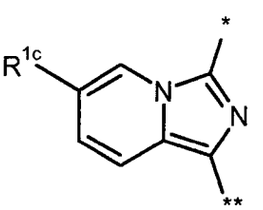
der Ring Q für eine Gruppe der Formel



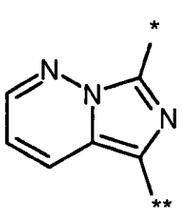
(a-1)



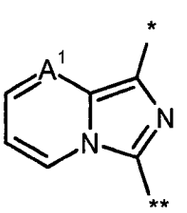
(b-1)



(c-1a)

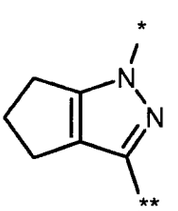


(c-1a)



(d-1)

oder



(l-1)

steht, wobei

* für die Anknüpfungsstelle an $-CH_2-R^2$ steht,

** für die Anknüpfungsstelle an das Pyrimidin steht,

R^{1a} für Wasserstoff oder Methyl steht,

R^{1b} für Wasserstoff oder Fluor steht,

R^{1c} für Wasserstoff oder Chlor steht,

A^1 für N oder CH steht,

A^3 für N, CH oder C-F steht,

R^3 für $-NR^5R^6$ steht,

wobei

R^5 für Wasserstoff, Methyl oder Ethyl steht,

R^6 für $(C_1\text{-}C_6)$-Alkyl, Oxetanyl, Azetidinyl, Tetrahydrofuranyl, Pyrrolidinyl, Tetrahydropyranyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Phenyl, Pyrazolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Triazolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Pyridyl oder Pyrimidinyl steht,

worin $(C_1\text{-}C_6)$-Alkyl mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Difluormethyl, Trifluormethyl Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Trifluormethoxy, $-(C=O)_p\text{-}OR^9$, $-(C=O)_p\text{-}NR^9R^{10}$, Tetrahydrofuranyl, Pyrrolidinyl, Tetrahydropyranyl, Phenyl, Furanyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Triazolyl und Pyridyl substituiert ist,

worin

p die Zahl 0 oder 1 bedeutet,

R^9 und R^{10} unabhängig voneinander jeweils für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Trifluormethyl, 2,2,2-Trifluorethyl, 1,1,2,2,2-Pentafluorethyl, Cyclopropyl oder Cyclobutyl stehen,

und

worin Tetrahydrofuranyl, Pyrrolidinyl, Tetrahydropyranyl, Phenyl, Furanyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Triazolyl und Pyridyl ihrerseits mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor,

Chlor, Cyano, Difluormethyl, Trifluormethyl, Methyl, Ethyl und Oxo sein können,

worin Oxetanyl, Azetidinyl, Tetrahydrofuranyl, Pyrrolidinyl, Tetrahydropyranyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Phenyl, Pyrazolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Triazolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Pyridyl und Pyrimidinylmit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Difluormethyl, Trifluormethyl, Methyl, Ethyl und Oxo substituiert sein können,

oder

R^5 und R^6 bilden zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Azetidinyl-, Pyrrolidinyl-, Imidazolidinyl-, Piperidinyl-, Dihydropiperdinyl-, Piperazinyl-, Morpholinyl-, Pyrazolyl- oder Imidazolyl-Ring,

worin der Azetidinyl-, Pyrrolidinyl-, Imidazolidinyl-, Piperidinyl-, Dihydropiperdinyl-, Piperazinyl-, Morpholinyl-, Pyrazolyl- und Imidazolyl-Ring mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Cyano, Difluormethyl, Trifluormethyl, 2,2,2-Trifluorethyl, 1,1,2,2,2-Pentafluorethyl, Methyl, Ethyl, 1-Hydroxyethyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Hydroxy, Oxo, Methoxy, Ethoxy, Difluormethoxy und Trifluormethoxy substituiert sein können,

R^2 für 3,3,3-Trifluoreth-1-yl, 2,2,3,3,3-Pentafluorprop-1-yl, Phenyl oder Pyridyl steht,

wobei Phenyl mit 1 bis 3 Substituenten Fluor substituiert ist,

und

wobei Pyridyl mit 1 Substituenten Fluor substituiert sein kann,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

Ebenfalls bevorzugt sind Verbindungen der vorliegenden Erfindung gemäß Formel (I), in welcher

L für eine Gruppe $\#^1\text{-}CR^{7A}R^{7B}\text{-}(CR^{8A}R^{8B})_m\text{-}\#^2$ steht,

wobei

$\#^1$ für die Anknüpfstelle an die Carbonylgruppe steht,

$\#^2$ für die Anknüpfstelle an den Pyrimidinring steht,

m für eine Zahl 0 steht,

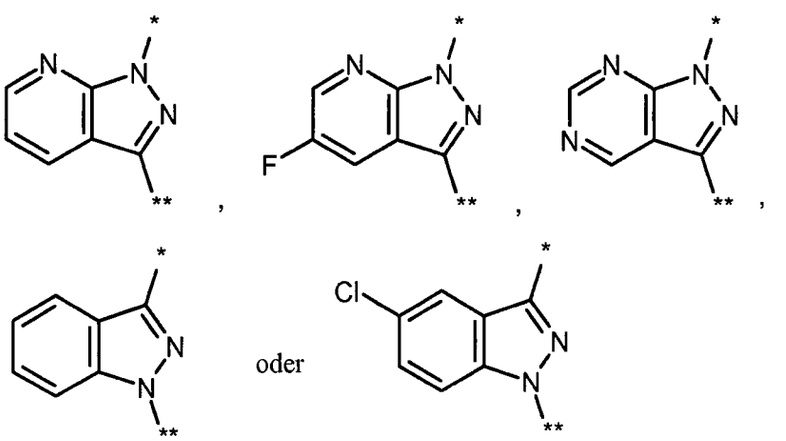
R^{7A} für Wasserstoff, Fluor, Methyl, Hydroxy steht,

R^{7B} für Wasserstoff, Fluor, Methyl oder Trifluormethyl steht,

oder

R^{7A} und R^{7B} zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Tetrahydrofuranyl-Ring bilden,

der Ring Q für eine Gruppe der Formel



steht, wobei

* für die Anknüpfungsstelle an $-CH_2-R^2$ steht,

** für die Anknüpfungsstelle an das Pyrimidin steht,

R^3 für $-OR^4$ oder $-NR^5R^6$ steht,

wobei

R^4 für (C_1-C_6)-Alkyl oder Pyrazolyl steht,

worin (C_1-C_6)-Alkyl mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Trifluormethyl, $-(C=O)_p-OR^9$ und $-(C=O)_p-NR^9R^{10}$ substituiert sein kann,

worin

p die Zahl 0 oder 1 bedeutet,

R^9 und R^{10} unabhängig voneinander jeweils für Wasserstoff oder Methyl stehen,

und

worin Pyrazolyl mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Difluormethyl, Trifluormethyl, 2,2,2-Trifluorethyl, 1,1,2,2,2-Pentafluorethyl, Methyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl substituiert sein kann,

R^5 für Wasserstoff, Methyl oder Ethyl steht,

R^6 für (C_1-C_6)-Alkyl, Oxetanyl, Azetidinyl, Tetrahydrofuranyl, Pyrrolidinyl, Tetrahydropyranyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Phenyl, Pyrazolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Triazolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Pyridyl oder Pyrimidinyl steht,

worin (C_1-C_6)-Alkyl mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Difluormethyl, Trifluormethyl Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Trifluormethoxy, $-(C=O)_p-OR^9$, $-(C=O)_p-NR^9R^{10}$, Tetrahydrofuranyl, Pyrrolidinyl, Tetrahydropyranyl, Phenyl, Furanyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Triazolyl und Pyridyl substituiert ist,

worin

p die Zahl 0 oder 1 bedeutet,

R^9 und R^{10} unabhängig voneinander jeweils für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Trifluormethyl, 2,2,2-Trifluorethyl, 1,1,2,2,2-Pentafluorethyl, Cyclopropyl oder Cyclobutyl stehen,

und

worin Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Tetrahydrofuranyl, Pyrrolidinyl, Tetrahydropyranyl, Phenyl, Furanyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Triazolyl und Pyridyl ihrerseits mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor, Cyano, Difluormethyl, Trifluormethyl, Methyl, Ethyl, Oxo und Hydroxy sein können,

worin Oxetanyl, Azetidinyl, Tetrahydrofuranyl, Pyrrolidinyl, Tetrahydropyranyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Phenyl, Pyrazolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Triazolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Pyridyl und Pyrimidinyl mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Difluormethyl, Trifluormethyl, Methyl, Ethyl, Oxo, Azetidinyl und Pyrrolidinyl substituiert sein können,

oder

R^5 und R^6 bilden zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Azetidinyl-, Pyrrolidinyl-, Imidazolidinyl-, Piperidinyl-, Dihydropiperdinyl-, Piperazinyl-, Morpholinyl-, Pyrazolyl- oder Imidazolyl-Ring,

worin der Azetidinyl-, Pyrrolidinyl-, Imidazolidinyl-, Piperidinyl-, Dihydropiperdinyl-, Piperazinyl-, Morpholinyl-, Pyrazolyl- und Imidazolyl-Ring mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Cyano, Difluormethyl, Trifluormethyl, 2,2,2-Trifluorethyl, 1,1,2,2,2-Pentafluorethyl, Methyl, Ethyl, 1-Hydroxyethyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Hydroxy, Oxo, Methoxy, Ethoxy, Difluormethoxy und Trifluormethoxy substituiert sein können,

R^2 für 2-Fluorphenyl, 2,3-Difluorphenyl oder 3-Fluorpyrid-2-yl steht,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

Ebenfalls bevorzugt sind Verbindungen der vorliegenden Erfindung gemäß Formel (I) in welcher

L für eine Gruppe $\#^1\text{-}CR^{7A}R^{7B}\text{-}(CR^{8A}R^{8B})_m\text{-}\#^2$ steht,

wobei

$\#^1$ für die Anknüpfstelle an die Carbonylgruppe steht,

$\#^2$ für die Anknüpfstelle an den Pyrimidinring steht,

m für eine Zahl 0 steht,

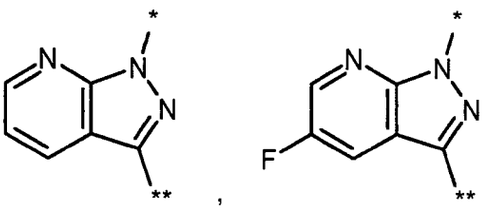
R^{7A} für Methyl steht,

R^{7B} für Methyl steht,

oder

R^{7A} und R^{7B} zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Tetrahydrofuranyl-Ring bilden,

der Ring Q für eine Gruppe der Formel



steht, wobei

* für die Anknüpfungsstelle an $-CH_2-R^2$ steht,

** für die Anknüpfungsstelle an das Pyrimidin steht,

R^3 für $-OR^4$ oder $-NR^5R^6$ steht,

wobei

R^4 für (C_1-C_6)-Alkyl oder Pyrazolyl steht,

worin (C_1-C_6)-Alkyl mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Trifluormethyl, $-(C=O)_p-OR^9$ und $-(C=O)_p-NR^9R^{10}$ substituiert sein kann,

worin

p die Zahl 0 oder 1 bedeutet,

R^9 und R^{10} unabhängig voneinander jeweils für Wasserstoff oder Methyl stehen,

und

worin Pyrazolyl mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Difluormethyl, Trifluormethyl, 2,2,2-Trifluorethyl, 1,1,2,2,2-Pentafluorethyl, Methyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl substituiert sein kann,

R^5 für Wasserstoff, Methyl oder Ethyl steht,

R^6 für (C_1-C_6)-Alkyl, Oxetanyl, Azetidinyl, Tetrahydrofuranyl, Pyrrolidinyl, Tetrahydropyranyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Phenyl, Pyrazolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Triazolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Pyridyl oder Pyrimidinyl steht,

worin (C_1-C_6)-Alkyl mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Difluormethyl, Trifluormethyl Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Trifluormethoxy, $-(C=O)_p-OR^9$, $-(C=O)_p-NR^9R^{10}$, Tetrahydrofuranyl, Pyrrolidinyl, Tetrahydropyranyl, Phenyl, Furanyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Triazolyl und Pyridyl substituiert ist,

worin

p die Zahl 0 oder 1 bedeutet,

R^9 und R^{10} unabhängig voneinander jeweils für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Trifluormethyl, 2,2,2-Trifluorethyl, 1,1,2,2,2-Pentafluorethyl, Cyclopropyl oder Cyclobutyl stehen,

und

worin Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Tetrahydrofuranyl, Pyrrolidinyl, Tetrahydropyranyl, Phenyl, Furanyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Triazolyl und Pyridyl ihrerseits mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor, Cyano, Difluormethyl, Trifluormethyl, Methyl, Ethyl, Oxo und Hydroxy sein können,

worin Oxetanyl, Azetidinyl, Tetrahydrofuranyl, Pyrrolidinyl, Tetrahydropyranyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Phenyl, Pyrazolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Triazolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Pyridyl und Pyrimidinyl mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Difluormethyl, Trifluormethyl, Methyl, Ethyl, Oxo, Azetidinyl und Pyrrolidinyl substituiert sein können,

oder

R^5 und R^6 bilden zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Azetidinyl-, Pyrrolidinyl-, Imidazolidinyl-, Piperidinyl-, Dihydropiperdinyl-, Piperazinyl-, Morpholinyl-, Pyrazolyl- oder Imidazolyl-Ring,

worin der Azetidinyl-, Pyrrolidinyl-, Imidazolidinyl-, Piperidinyl-, Dihydropiperdinyl-, Piperazinyl-, Morpholinyl-, Pyrazolyl- und Imidazolyl-Ring mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Cyano, Difluormethyl, Trifluormethyl, 2,2,2-Trifluorethyl, 1,1,2,2,2-Pentafluorethyl, Methyl, Ethyl, 1-Hydroxy-ethyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Hydroxy, Oxo, Methoxy, Ethoxy, Difluormethoxy und Trifluormethoxy substituiert sein können,

R^2 für 2-Fluorphenyl, 2,3-Difluorphenyl oder 3-Fluorpyrid-2-yl steht,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

Ebenfalls bevorzugt sind Verbindungen der vorliegenden Erfindung gemäß Formel (I), die eine Wirkung an rekombinanter Guanylatcyclase-Reporterzellinien gemäß der Untersuchung unter B-2 als minimal effective concentration (MEC) von ≤ 3 µm zeigen und eine Inhibition der humanen Phosphodiesterase 5 (PDE5) gemäß der Untersuchung unter B-6 als IC50 < 100 nm zeigen,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der vorliegenden Erfindung gemäß Anspruch 1 und der Beispiele 1-117, die eine Wirkung an rekombinanter Guanylatcyclase-Reporterzellinien gemäß der Untersuchung unter B-2 als minimal effective concentration (MEC) von < 3 µm zeigen und eine Inhibition der humanen Phosphodiesterase 5 (PDE5) gemäß der Untersuchung unter B-6 als IC50 < 100 nm zeigen,

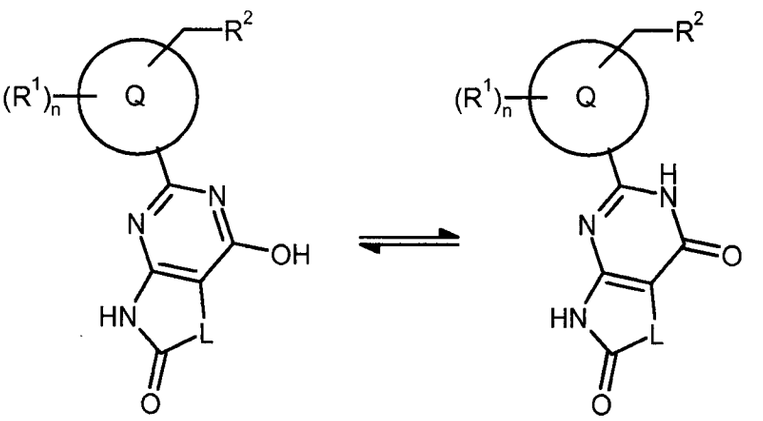
sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

Die in den jeweiligen Kombinationen bzw. bevorzugten Kombinationen von Resten im einzelnen angegebenen Reste-Definitionen werden unabhängig von den jeweiligen angegebenen Kombinationen der Reste beliebig auch durch Reste-Definitionen anderer Kombinationen ersetzt.

Besonders bevorzugt sind Kombinationen von zwei oder mehreren der oben genannten Vorzugsbereiche.

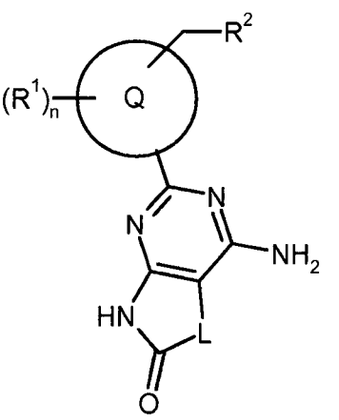
Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I), in welcher R^3 für Hydroxy steht (I-A), können auch in der tautomeren Keto-Form (I'-A) vorliegen (siehe nachfolgendes Schema 7); beide tautomeren Formen werden von der vorliegenden Erfindung ausdrücklich umfasst.

Schema 7



(I-A) (I'-A)

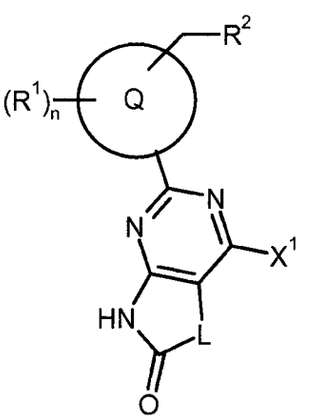
Weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel (II)



(II),

in welcher n, L, Q, R^1 und R^2 jeweils die oben genannten Bedeutungen haben,

in einem inerten Lösungsmittel mit iso-Pentylnitrit und einem Halogen-Äquivalent in eine Verbindung der Formel (III)

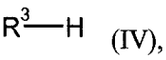


(III),

in welcher n, L, Q, R^1 und R^2 jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben und

X^1 für Chlor, Brom oder Iod steht

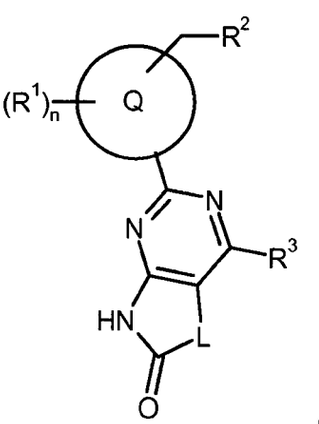
überführt, und diese im Anschluss in einen inerten Lösungsmittel gegebenenfalls in Gegenwart einer geeigneten Base mit einer Verbindung der Formel (IV)



(IV),

in welcher R^3 die oben angegebene Bedeutung hat,

zu einer Verbindung der Formel (I)



(I),

in welcher n, L, Q, R^1, R^2 und R^3 jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt,

und gegebenenfalls die resultierenden Verbindungen der Formel (I) gegebenenfalls mit den entsprechenden (i) Lösungsmitteln und/oder (ii) Säuren oder Basen in ihre Solvate, Salze und/oder Solvate der Salze überführt.

Der Verfahrensschritt (II) → (III) erfolgt mit oder ohne Lösungsmittel. Als Lösungsmittel eignen sich alle organischen Lösungsmittel, die unter den Reaktionsbedingungen inert sind. Bevorzugtes Lösungsmittel ist Dimethoxyethan.

Die Reaktion (II) → (III) erfolgt im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von +20°C bis +100°C, bevorzugt im Bereich von +50°C bis +100°C, gegebenenfalls in einer Mikrowelle. Die Umsetzung kann bei normalem, erhöhtem oder erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z.B. im Bereich von 0.5 bis 5 bar). Im Allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

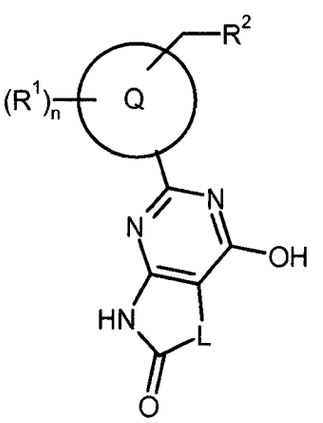
Als Halogen-Quelle bei der Umsetzung (II) → (III) eignen sich beispielsweise Diiodmethan, eine Mischung aus Cäsiumiodid, Iod und Kupfer-(I)-iodid oder Kupfer –(II)-bromid.

Inerte Lösungsmittel für den Verfahrensschritt (III) + (IV) → (I) sind beispielsweise Ether wie Diethylether, Dioxan, Dimethoxyethan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder andere Lösungsmittel wie Dimethylformamid (DMF), Dimethylsulfoxid (DMSO), *N,N'*-Dimethylpropylenharnstoff (DMPU), *N*-Methylpyrrolidon (NMP), Pyridin, Acetonitril oder Sulfolan. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösungsmittel einzusetzen. Bevorzugt ist NMP.

Im Fall von R^3 = -OR^4 erfolgt die Reaktion (III) + (IV) → (I) bevorzugt ohne Lösungsmittel.

Im Fall von R^3 = -OR^4 erfolgt die Umsetzung (III) + (IV) → (I) in Gegenwart eines geeigneten Kupfer-Katalysators wie beispielsweise Kupfer-(I)-iodid, unter Zusatz von 3,4,7,8-Tetramethyl-1,10-Phenanthrolin, sowie einer geeigneten Base wie beispielsweise Erdalkalicarbonate wie Lithium-, Natrium-, Kalium-, Calcium- oder Cäsiumcarbonat, bevorzugt Cäsiumcarbonat.

Alternativ kann im Fall von R^3 = -OR^4 die Darstellung der Verbindungen der Formel (I) auch unter Mitsunobu-Bedingungen [siehe: a) Hughes, D. L. "The Mitsunobu Reaction," *Organic Reactions*; John Wiley & Sons, Ltd, 1992, vol. 42, p. 335. b) Hughes, D. L. *Org. Prep. Proceed. Int.* 1996, *28*, 127.] ausgehend von einer Verbindung der Formel (I-A)



(I-A),

in welcher n, L, Q, R^1 und R^2 jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

erfolgen.

Hierbei erfolgt die Mitsunobu-Reaktion unter Verwendung von Triphenylphosphin, oder Tri-n-butylphosphin, 1,2-Bis(diphenylphosphino)ethan (DPPE), Diphenyl(2-pyridyl)phosphin (Ph2P-Py), (p-Dimethylaminophenyl)diphenylphosphin (DAP-DP), tris(4-Dimethylaminophenyl)-phosphin

(tris-DAP) und eines geeigneten Dialkylazodicarboxylats, wie beispielsweise Diethylazodicarboxylat (DEAD), Diisopropylazodicarboxylat (DIAD), Di-tert-butyl-azodicarboxylat, N,N,N'N'-Tetramethylazodicarboxamid (TMAD), 1,1'-(Azodicarbonyl)-dipiperidin (ADDP) oder 4,7-Dimethyl-3,5,7-hexahydro-1,2,4,7-tetrazocin-3,8-dion (DHTD). Bervorzugt werden Triphenylphosphin und Diisopropylazodicarboxylat (DIAD) verwendet, oder eines geeigneten Azodicarbonamides, wie beispielsweise N,N,N',N'-Tetramethyldiazen-1,2-dicarboxamid.

Inerte Lösungsmittel für die Mitsunobu-Reaktion (I-A) + (IV) → (I) sind beispielsweise Ether wie Tetrahydrofuran, Diethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol, Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Dichlorethan oder andere Lösungsmittel wie Acetonitril, DMF oder NMP. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösungsmittel einzusetzen. Bevorzugt wird THF verwendet.

Die Mitsunobu-Reaktion (III) + (IV) → (I) erfolgt im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von -78°C bis +180°C, bevorzugt bei 0°C bis +50°C, gegebenenfalls in einer Mikrowelle. Die Umsetzungen können bei normalem, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z.B. von 0.5 bis 5 bar).

Alternativ kann im Fall von R^3 = -OR^4 die Darstellung der Verbindungen der Formel (I) auch unter Alkylierungsbedingungen ausgehend von einer Verbindung der Formel (I-A) hergestellt werden. Hierzu wird ein Alkylhalogenid, bevorzugt Alkyliodid unter Basenzusatz mit (I-A) in einem inerten Lösungsmittel umgesetzt.

Als Basen für den Verfahrensschritt (I-A) → (I) eignen sich die üblichen anorganischen oder organischen Basen. Hierzu gehören bevorzugt Alkalihydroxide wie beispielsweise Lithium-, Natrium- oder Kaliumhydroxid, Alkali- oder Erdalkalicarbonate wie Lithium-, Natrium-, Kalium-, Calcium- oder Cäsiumcarbonat, Alkali-Alkoholate wie Natrium- oder Kaliummethanolat, Natrium- oder Kaliumethanolat oder Natrium- oder Kalium-tert.-butylat, Alkalihydride wie Natrium- oder Kaliumhydrid oder Amide wie Natriumamid, Lithium- oder Kalium-bis(trimethylsilyl)amid oder Lithiumdiisopropylamid. Bevorzugt wird Cäsiumcarbonat verwendet.

Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Ether wie Tetrahydrofuran, Diethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol, sowie andere Lösungsmittel wie DMF oder NMP. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösungsmittel einzusetzen. Bevorzugt wird DMF verwendet.

Die Alkylierungsreaktion erfolgt im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von -78°C bis +180°C, bevorzugt bei 0°C bis +130°C, gegebenenfalls in einer Mikrowelle. Die Umsetzungen

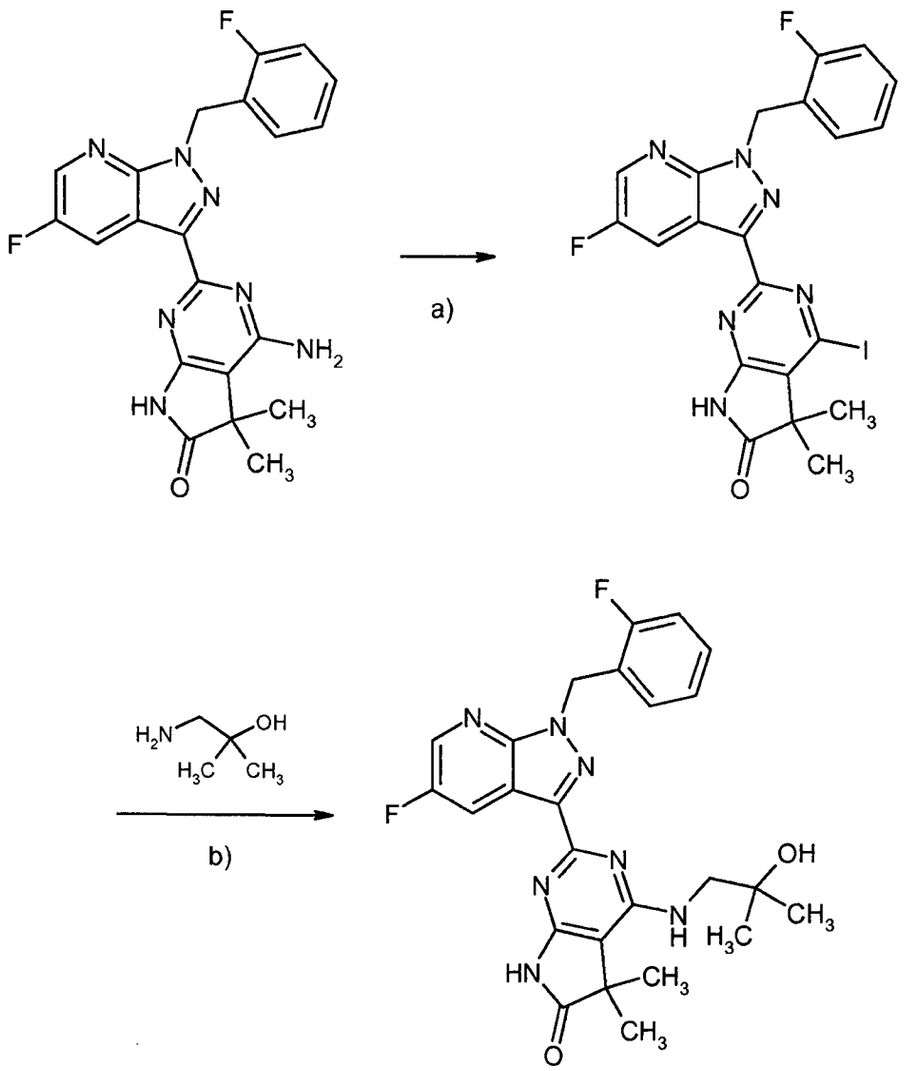
können bei normalem, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z.B. von 0.5 bis 5 bar).

Im Fall von $R^3 = -NR^5R^6$, wenn R^5 und R^6 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, ein 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl bilden, das im oben angegebenen Bedeutungsumfang substituiert sein kann, erfolgt die Umsetzung (III) + (IV) → (I) in Gegenwart eines geeigneten Kupfer-Katalysators wie beispielsweise Kupfer-(I)-oxid, unter Zusatz von 2-Hydroxybenzaldehydoxim, sowie einer geeigneten Base wie beispielsweise Erdalkalicarbonate wie Lithium-, Natrium-, Kalium-, Calcium- oder Cäsiumcarbonat, bevorzugt Cäsiumcarbonat.

Die Reaktion (III) + (IV) → (I) wird im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von +20°C bis +200°C, bevorzugt bei +150°C bis +200°C, bevorzugt in einer Mikrowelle, durchgeführt. Die Umsetzung kann bei normalem, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck erfolgen (z.B. von 0.5 bis 5 bar).

Das beschriebene Herstellverfahren kann durch das folgende Syntheseschema (Schema 1) beispielhaft verdeutlicht werden:

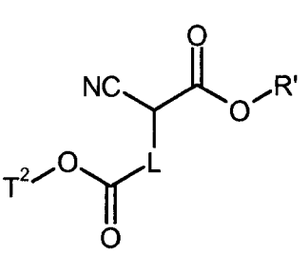
Schema 1



[a): Diiodmethan, iso-Pentylnitrit; b): NMP, Mikrowelle, 150°C].

Verbindungen der Formel (I-A) werden als Nebenprodukte bei der Herstellung der Verbindungen der Formel (III) erhalten.

Verbindungen der Formel (I-A) können alternativ auch ausgehend von Verbindungen der Formel (V) durch Umsetzung mit Verbindungen der Formel (VIII)



(VIII),

in welcher L die oben angegebene Bedeutung hat,

T^2 für (C_1-C_4)-Alkyl steht und

R' für (C_1-C_4)-Alkyl steht,

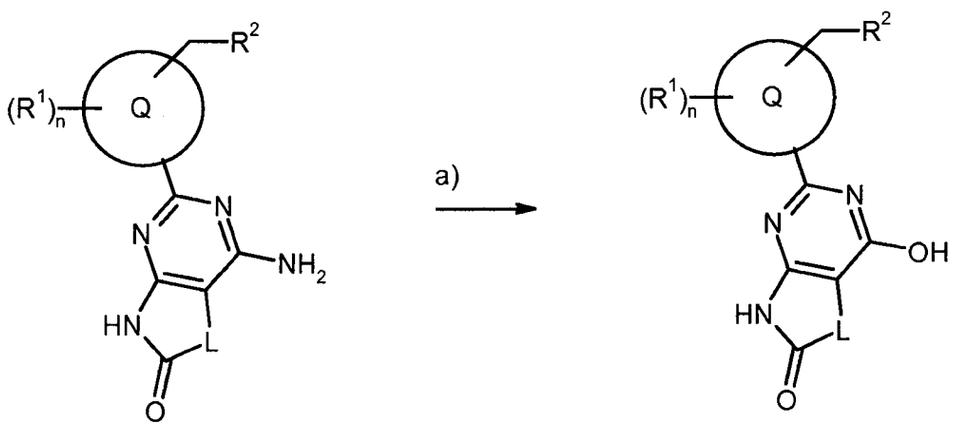
erhalten verden, wie z.B. bei Foeldi, et al., Chemische Berichte, 1942 , vol. 75, p. 760 beschrieben.

Verbindungen der Formel (I-A) können in einem weiteren Alternativverfahren auch ausgehend von Verbindungen der Formel (II) durch Umsetzung mit Nitriten in Säuren, ggf unter Zusatz von Wasser hergestellt werden. Bevorzugt ist Natriumnitrit in einer Mischung aus Trifluoressigsäure und Wasser.

Die Reaktion (II)) → (I-A) wird im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von -15°C bis +70°C, bevorzugt bei 0°C bis +40°C, unter portionsweiser Zugabe des Nitrites durchgeführt. Die Umsetzung kann bei normalem, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck erfolgen (z.B. von 0.5 bis 5 bar).

Das zuvor beschriebene Herstellverfahren kann durch das nachfolgende Syntheseschema (Schema 2) beispielhaft verdeutlicht werden:

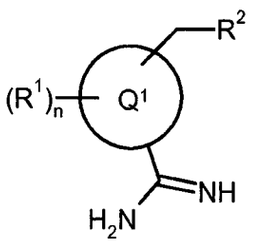
Schema 2



[a): Natriumnitrit, Trifluoressigsäure, Wasser, 0°C - RT].

Die Verbindungen der Formel (II) sind literaturbekannt (siehe z.B. WO 2010/065275, WO 2011/115804 und WO 2011/149921) oder können in Analogie zu literaturbekannten Verfahen hergestellt werden.

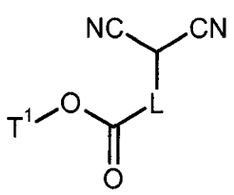
Die Verbindungen der Formel (II) können hergestellt werden, indem man eine Verbindung der Formel (V)



(V),

in welcher n, Q^1, R^1 und R^2 jeweils die zuvor genannten Bedeutungen haben,

in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart einer geeigneten Base mit einer Verbindung der Formel (VI)

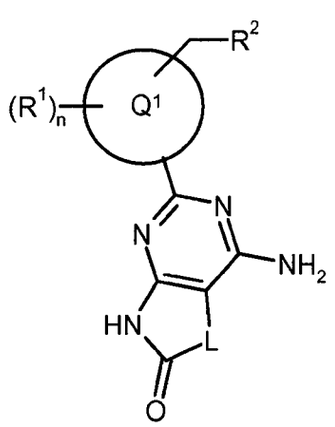


(VI),

in welcher L die oben genannte Bedeutung hat und

T^1 für (C_1-C_4)-Alkyl steht,

zu einer Verbindung der Formel (II)



(II),

in welcher n, L, Q^1, R^1 und R^2 jeweils die oben genannten Bedeutungen haben,

umsetzt.

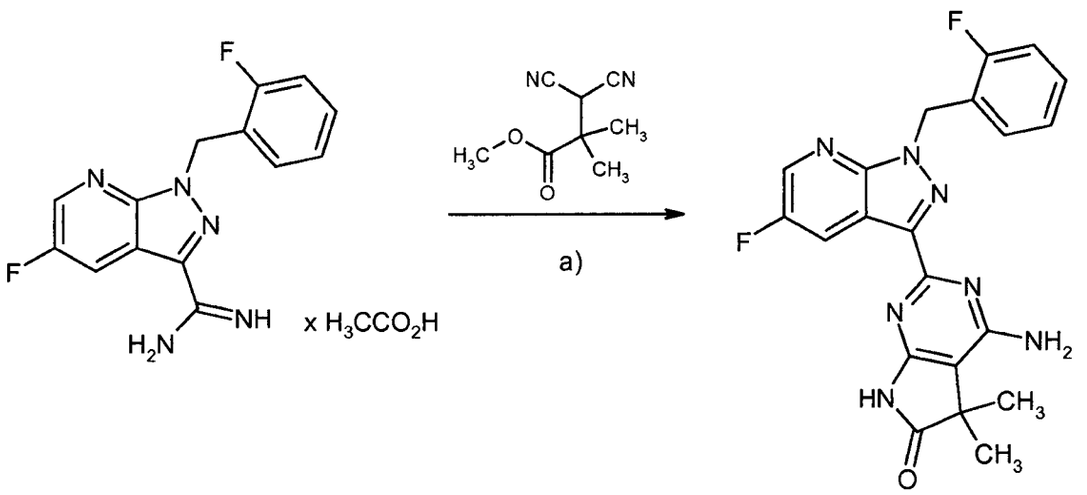
Inerte Lösungsmittel für den Verfahrensschritt (V) + (VI) → (II) sind beispielsweise Alkohole wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, Isopropanol, n-Butanol oder tert.-Butanol, Ether wie Diethylether, Dioxan, Dimethoxyethan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder andere Lösungsmittel wie Dimethylformamid (DMF), Dimethylsulfoxid (DMSO), *N,N'*-Dimethylpropylenharnstoff (DMPU), *N*-Methylpyrrolidon (NMP), Pyridin, Acetonitril, Sulfolan oder auch Wasser. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösungsmittel einzusetzen. Bevorzugt ist tert.-Butanol oder Methanol.

Geeignete Basen für den Verfahrensschritt (V) + (VI) → (II) sind Alkalihydroxide wie beispielsweise Lithium-, Natrium- oder Kaliumhydroxid, Alkalicarbonate wie Lithium-, Natrium-, Kalium- oder Cäsiumcarbonat, Alkalihydrogencarbonate wie Natrium- oder Kaliumhydrogencarbonat, Alkalialkoholate wie Natrium- oder Kaliummethanolat, Natrium- oder Kaliumethanolat oder Kalium-tert.-butylat, oder organische Amine wie Triethylamin, Diisopropylethylamin, Pyridin, 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU) oder 1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-en (DBN). Bevorzugt ist Kalium-tert.-butylat oder Natriummethanolat.

Die Reaktion (V) + (VI) → (II) wird im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von +20°C bis +150°C, bevorzugt bei +75°C bis +100°C, gegebenenfalls in einer Mikrowelle, durchgeführt. Die Umsetzung kann bei normalem, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck erfolgen (z.B. von 0.5 bis 5 bar). Im Allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

Das zuvor beschriebene Herstellverfahren kann durch das nachfolgende Syntheseschema (Schema 3) beispielhaft verdeutlicht werden:

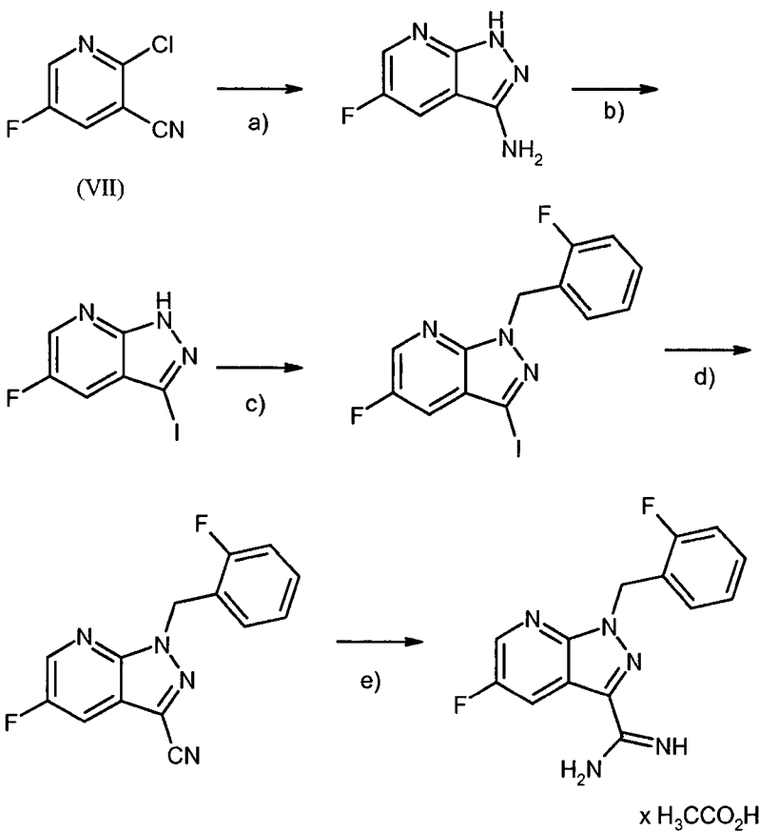
Schema 3



[a): KOt-Bu, tert.-Butanol;].

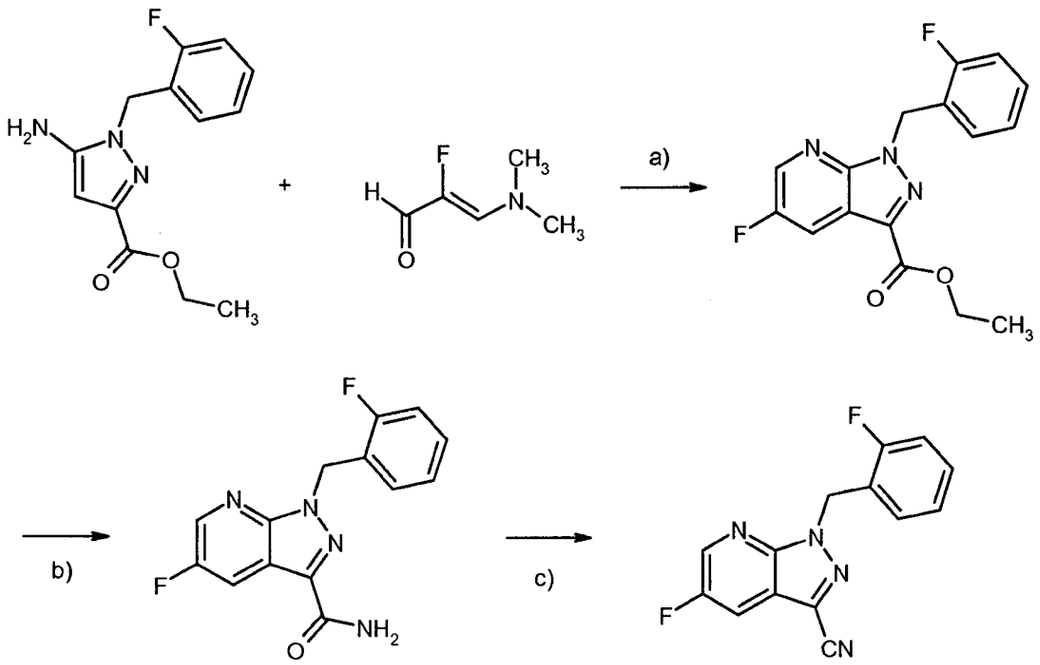
Die Verbindungen der Formel (V) sind literaturbekannt (siehe z.B. WO 03/095451, Beispiel 6A) oder können wie in den nachfolgenden Syntheseschemata (Schema 4 bis 6) hergestellt werden

Schema 4



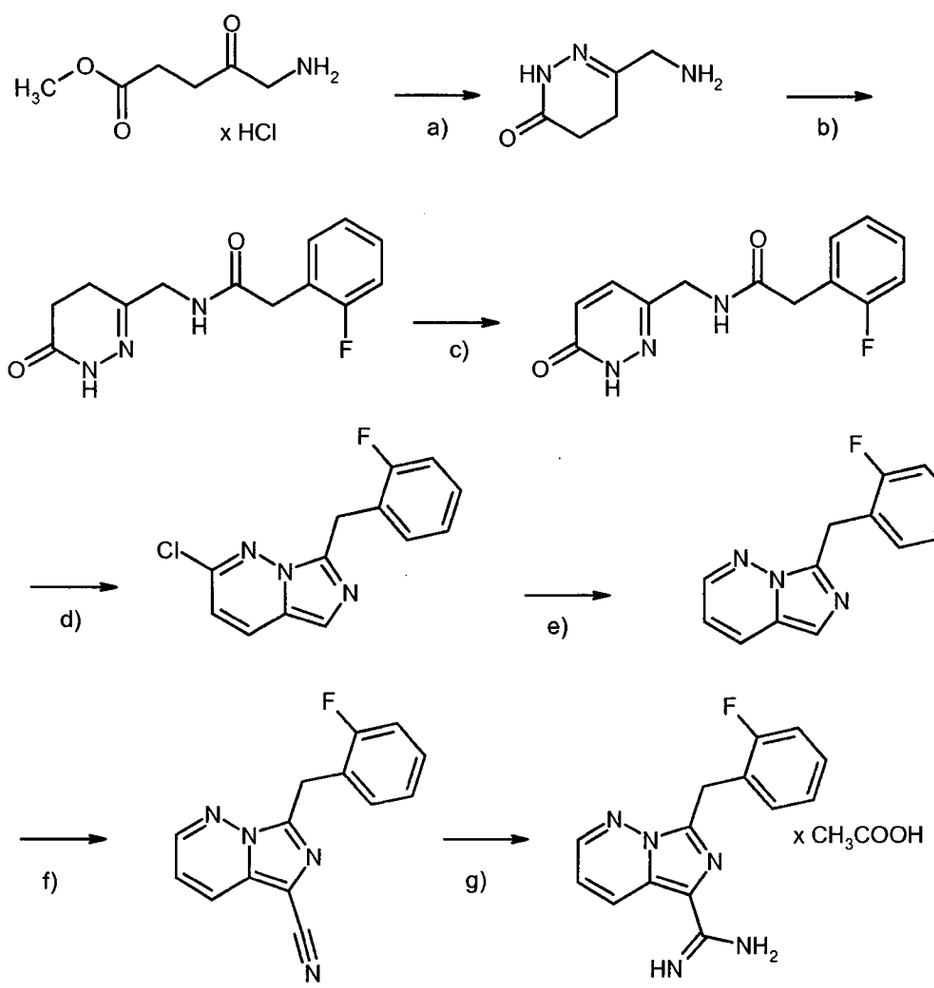
[a): Hydrazinhydrat, 1,2-Ethandiol; b): iso-Pentylnitrit, NaI, THF; b): 2-Fluorbenzylbromid, Cs_2CO_3, DMF; d): CuCN, DMSO, e): 1. NaOMe, MeOH, 2. NH_4Cl, Essigsäure].

Schema 5



[a): TFA, Dioxan; b) NH_3; c) Trifluoressigsäureanhydrid].

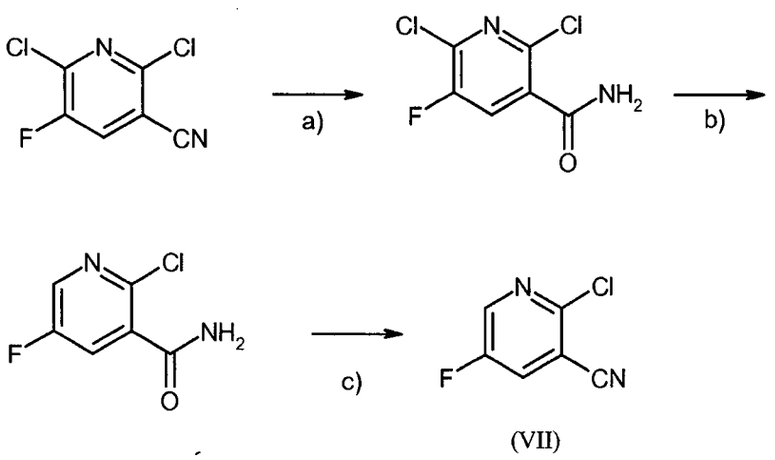
Schema 6



[a): Hydrazinhydrat, Triethylamin, Ethanol, Rückfluss; b): (2-Fluorphenyl)acetylchlorid, Triethylamin, Acetonitril; c): Brom, Essigsäure, 50°C; d): Phosphoroxychlorid, Sulfolan, 100°C; e): Palladium auf Kohle (5%), Triethylamin, Wasserstoff, Essigsäureethylester; f): 1. N-Bromsuccinimid, Dichlormethan; 2. Kupfer-(I)-cyanid, DMSO, 170°C; g): 1. Natriummethanolat, Methanol, 2. NH_4Cl, Essigsäure, Rückfluss].

Die Verbindung der Formel (VII) ist literaturbekannt [vgl. z.B. Winn M., *J. Med. Chem.* 1993, **36**, 2676-7688; EP 634 413-A1; CN 1613849-A; EP 1626045-A1; WO 2009/018415], kann in Analogie zu literaturbekannten Verfahren oder wie im nachstehenden Syntheseschema gezeigt (Schema 7) hergestellt werden:

Schema 7



(VII)

[a): Schwefelsäure; b): Zink, Methanol, Eisessig; c): Trifluoressigsäureanhydrid, Dichlormethan].

Die Verbindungen der Formel (IV) und (VI) sind kommerziell erhältlich, literaturbekannt oder können in Analogie zu literaturbekannten Verfahren hergestellt werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen wirken als potente Stimulatoren der löslichen Guanylatcyclase und Inhibitoren von Phosphodiesterase-5, besitzen wertvolle pharmakologische Eigenschaften, und weisen ein verbessertes therapeutisches Profil auf, wie beispielsweise hinsichtlich ihrer *in-vivo* Eigenschaften und/oder ihres pharmakokinetischen Verhaltens und/oder metabolischen Profils. Sie eignen sich daher zur Behandlung und/ oder Prophylaxe von Erkrankungen bei Menschen und Tieren.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen bewirken eine Gefäßrelaxation und eine Hemmung der Thrombozytenaggregation und führen zu einer Blutdrucksenkung sowie zu einer Steigerung des koronaren Blutflusses. Diese Wirkungen sind über eine direkte Stimulation der löslichen Guanylatcyclase und einen intrazellulären cGMP-Anstieg vermittelt. Außerdem verstärken die erfindungsgemäßen Verbindungen die Wirkung von Substanzen, die den cGMP-Spiegel steigern, wie beispielsweise EDRF (endothelium-derived relaxing factor), NO-Donatoren, Protoporphyrin IX, Arachidonsäure oder Phenylhydrazin-Derivate.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich zur Behandlung und/oder Prophylaxe von kardiovaskulären, pulmonalen, thromboembolischen und fibrotischen Erkrankungen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können daher in Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von kardiovaskulären Erkrankungen wie beispielsweise Bluthochdruck (Hypertonie), resistente Hypertonie, akute und chronische Herzinsuffizienz, koronare Herzerkrankung, stabile und instabile Angina pectoris, periphere und kardiale Gefäßerkrankungen, Arrhythmien, Rhythmusstörungen der Vorhöfe und der Kammern sowie Überleitungsstörungen wie

beispielsweise atrio-ventrikuläre Blockaden Grad I-III (AB-Block I-III), supraventrikuläre Tachyarrhythmie, Vorhofflimmern, Vorhoffflattern, Kammerflimmern, Kammerflattern, ventrikuläre Tachyarrhytmie, Torsade de pointes-Tachykardie, Extrasystolen des Vorhoffs und des Ventrikels, AV-junktionale Extrasystolen, Sick-Sinus Syndrom, Synkopen, AV-Knoten-Reentrytachykardie, Wolff-Parkinson-White-Syndrom, von akutem Koronarsyndrom (ACS), autoimmune Herzerkrankungen (Perikarditis, Endokarditis, Valvolitis, Aortitis, Kardiomyopathien), Schock wie kardiogenem Schock, septischem Schock und anaphylaktischem Schock, Aneurysmen, Boxerkardiomyopathie (premature ventricular contraction (PVC)), zur Behandlung und/oder Prophylaxe von thromboembolischen Erkrankungen und Ischämien wie myokardiale Ischämie, Myokardinfarkt, Hirnschlag, Herzhypertrophie, transistorischen und ischämischen Attacken, Präeklampsie, entzündliche kardiovaskuläre Erkrankungen, Spasmen der Koronararterien und peripherer Arterien, Ödembildung wie beispielsweise pulmonales Ödem, Hirnödem, renales Ödem oder Herzinsuffizienz-bedingtes Ödem, peripheren Durchblutungsstörungen, Reperfusionsschäden, arterielle und venöse Thrombosen, Mikroalbuminurie, Herzmuskelschwäche, endotheliale Dysfunktion, zur Verhinderung von Restenosen wie nach Thrombolysetherapien, percutan-transluminalen Angioplastien (PTA), transluminalen Koronarangioplastien (PTCA), Herztransplantationen und Bypass-Operationen, sowie mikro- und makrovaskuläre Schädigungen (Vasculitis), erhöhte Spiegel von Fibrinogen und von LDL geringer Dichte sowie erhöhte Konzentrationen von Plasminogenaktivator-Inhibitor 1 (PAI-1), sowie zur Behandlung und/oder Prophylaxe von erektiler Dysfunktion und weiblicher sexueller Dysfunktion eingesetzt werden.

Im Sinne der vorliegenden Erfindung umfasst der Begriff Herzinsuffizienz sowohl akute als auch chronische Erscheinungsformen der Herzinsuffizienz, wie auch spezifischere oder verwandte Krankheitsformen wie akut dekompensierte Herzinsuffizienz, Rechtsherzinsuffizienz, Linksherzinsuffizienz, Globalinsuffizienz, ischämische Kardiomyopathie, dilatative Kardiomyopathie, hypertrophe Kardiomyopathie, idiopathische Kardiomyopathie, angeborene Herzfehler, Herzinsuffizienz bei Herzklappenfehlern, Mitralklappenstenose, Mitralklappeninsuffizienz, Aortenklappenstenose, Aortenklappeninsuffizienz, Trikuspidalstenose, Trikuspidalinsuffizienz, Pulmonalklappenstenose, Pulmonalklappeninsuffizienz, kombinierte Herzklappenfehler, Herzmuskelentzündung (Myokarditis), chronische Myokarditis, akute Myokarditis, virale Myokarditis, diabetische Herzinsuffizienz, alkoholtoxische Kardiomyopathie, kardiale Speichererkrankungen, diastolische Herzinsuffizienz sowie systolische Herzinsuffizienz und akute Phasen der Verschlechterung einer bestehenden chronischen Herzinsuffizienz (worsening heart failure).

Darüber hinaus können die erfindungsgemäßen Verbindungen auch zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Arteriosklerose, Lipidstoffwechselstörungen, Hypolipoproteinämien, Dyslipidämien, Hypertriglyceridämien, Hyperlipidämien, Hypercholesterolämien, Abetelipoproteinämie,

Sitosterolämie, Xanthomatose, Tangier Krankheit, Fettsucht (Adipositas), Fettleibigkeit (Obesitas) und von kombinierten Hyperlipidämien sowie des Metabolischen Syndroms eingesetzt werden.

Außerdem können die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung und/oder Prophylaxe von primärem und sekundärem Raynaud-Phänomen, von Mikrozirkulationsstörungen, Claudicatio peripheren und autonomen Neuropathien, diabetischen Mikroangiopathien, diabetischer Retinopathie, diabetischen Geschwüren an den Extremitäten, Gangren, CREST-Syndrom, Erythematose, Onychomykose, rheumatischen Erkrankungen sowie zur Förderung der Wundheilung verwendet werden.

Weiterhin eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung urologischer Erkrankungen wie beispielsweise benignes Prostata-Syndrom (BPS), benigne Prostata-Hyperplasie (BPH), benigne Prostata Vergrösserung (BPE), Blasenentleerungsstörung (BOO), untere Harnwegssyndrome (LUTS, einschließlich Felines Urologisches Syndrom (FUS)), Erkrankungen des Urogenital-Systems einschliesslich neurogene überaktive Blase (OAB) und (IC), Inkontinenz (UI) wie beispielsweise Misch-, Drang-, Stress-, oder Überlauf-Inkontinenz (MUI, UUI, SUI, OUI), Beckenschmerzen, benigne und maligne Erkrankungen der Organe des männlichen und weiblichen Urogenital-Systems.

Weiterhin eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Nierenerkrankungen, insbesondere von aktuer und chronischer Niereninsuffizienz, sowie von akutem und chronischem Nierenversagen. Im Sinne der vorliegenden Erfindung umfasst der Begriff Niereninsuffizienz sowohl akute als auch chronische Erscheinungsformen der Niereninsuffizienz, wie auch zugrundeliegende oder verwandte Nierenerkrankungen wie renale Hypoperfusion, intradialytische Hypotonie, obstruktive Uropathie, Glomerulopathien, Glomerulonephritis, akute Glomerulonephritis, Glomerulosklerose, tubulointerstitielle Erkrankungen, nephropathische Erkrankungen wie primäre und angeborene Nierenerkrankung, Nierenentzündung, immunologische Nierenerkrankungen wie Nierentransplantatabstoßung, Immunkomplex-induzierte Nierenerkrankungen, durch toxische Substanzen induzierte Nephropathie, Kontrastmittel-induzierte Nephropathie, diabetische und nicht-diabetische Nephropathie, Pyelonephritis, Nierenzysten, Nephrosklerose, hypertensive Nephrosklerose und nephrotisches Syndrom, welche diagnostisch beispielsweise durch abnorm verminderte Kreatinin- und/oder Wasser-Ausscheidung, abnorm erhöhte Blutkonzentrationen von Harnstoff, Stickstoff, Kalium und/oder Kreatinin, veränderte Aktivität von Nierenenzymen wie z.B. Glutamylsynthetase, veränderte Urinosmolarität oder Urinmenge, erhöhte Mikroalbuminurie, Makroalbuminurie, Läsionen an Glomerula und Arteriolen, tubuläre Dilatation, Hyperphosphatämie und/oder die Notwendigkeit zur Dialyse charakterisiert werden können. Die vorliegende Erfindung umfasst auch die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Folgeerscheinungen einer Niereninsuffizienz, wie beispielsweise Lungenödem, Herzinsuffizienz, Urämie, Anämie,

Elektrolytstörungen (z.B. Hyperkalämie, Hyponaträmie) und Störungen im Knochen- und Kohlenhydrat-Metabolismus.

Weiterhin eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen auch zur Behandlung und/oder Prophylaxe von asthmatischen Erkrankungen, pulmonaler arterieller Hypertonie (PAH) und anderen Formen der pulmonalen Hypertonie (PH), umfassend mit Linksherzerkrankung, HIV, Sichelzellanämie, Thromboembolien (CTEPH), Sarkoidose, COPD oder Lungenfibrose assoziierte pulmonale Hypertonie, der chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (COPD), des akuten Atemwegssyndrom (ARDS), der akuten Lungenschädigung (ALI), der alpha-1-Antitrypsin-Defizienz (AATD), der Lungenfibrose, des Lungenemphysem (z.B. durch Zigarettenrauch induziertes Lungenemphysem) und der zystischen Fibrose (CF).

Die in der vorliegenden Erfindung beschriebenen Verbindungen stellen auch Wirkstoffe zur Bekämpfung von Krankheiten im Zentralnervensystem dar, die durch Störungen des NO/cGMP-Systems gekennzeichnet sind. Insbesondere sind sie geeignet zur Verbesserung der Wahrnehmung, Konzentrationsleistung, Lernleistung oder Gedächtnisleistung nach kognitiven Störungen, wie sie insbesondere bei Situationen/Krankheiten/Syndromen auftreten wie "Mild cognitive impairment", altersassoziierten Lern- und Gedächtnisstörungen, altersassoziierten Gedächtnisverlusten, vaskulärer Demenz, Schädel-Hirn-Trauma, Schlaganfall, Demenz, die nach Schlaganfällen auftritt ("post stroke dementia"), post-traumatischem Schädel-Hirn-Trauma, allgemeinen Konzentrationsstörungen, Konzentrationsstörungen bei Kindern mit Lern- und Gedächtnisproblemen, Alzheimer'scher Krankheit, Demenz mit Lewy-Körperchen, Demenz mit Degeneration der Frontallappen einschliesslich des Pick's-Syndroms, Parkinson'scher Krankheit, progressiver nuclear palsy, Demenz mit corticobasaler Degeneration, Amyolateralsklerose (ALS), Huntington'scher Krankheit, Demyelinisation, Multipler Sklerose, Thalamischer Degeneration, Creutzfeld-Jacob-Demenz, HIV-Demenz, Schizophrenie mit Demenz oder Korsakoff-Psychose. Sie eignen sich auch zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen des Zentralnervensystems wie Angst-, Spannungs- und Depressionszuständen, zentral-nervös bedingten Sexualdysfunktionen und Schlafstörungen sowie zur Regulierung krankhafter Störungen der Nahrungs-, Genuss- und Suchtmittelaufnahme.

Weiterhin eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen auch zur Regulation der cerebralen Durchblutung und stellen wirkungsvolle Mittel zur Bekämpfung von Migräne dar. Auch eignen sie sich zur Prophylaxe und Bekämpfung der Folgen cerebraler Infarktgeschehen (Apoplexia cerebri) wie Schlaganfall, cerebraler Ischämien und des Schädel-Hirn-Traumas. Ebenso können die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Bekämpfung von Schmerzzuständen und Tinnitus eingesetzt werden.

Zudem besitzen die erfindungsgemäßen Verbindungen antiinflammatorische Wirkung und können daher als entzündungshemmende Mittel zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Sepsis (SIRS), multiplem Organversagen (MODS, MOF), entzündlichen Erkrankungen der Niere, chronischen Darmentzündungen (IBD, Crohn's Disease, UC), Pankreatitis, Peritonitis, rheumatoiden Erkrankungen, entzündlichen Hauterkrankungen sowie entzündlichen Augenerkrankungen eingesetzt werden.

Des weiteren können die erfindungsgemäßen Verbindungen ebenfalls zur Behandlung und/ oder Prophylaxe von Autoimmunerkrankungen eingesetzt werden.

Weiterhin sind die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung und/oder Prophylaxe fibrotischer Erkrankungen der inneren Organe, wie beispielsweise der Lunge, des Herzens, der Niere, des Knochenmarks und insbesondere der Leber, sowie dermatologischer Fibrosen und fibrotischer Erkrankungen des Auges, geeignet. Im Sinne der vorliegenden Erfindungen umfasst der Begriff fibrotischer Erkrankungen insbesondere die folgenden Begriffe Leberfibrose, Leberzirrhose, Lungenfibrose, Endomyocardfibrose, Nephropathie, Glomerulonephritis, interstitielle Nierenfibrose, fibrotische Schäden in Folge von Diabetes, Knochenmarksfibrose und ähnliche fibrotische Erkrankungen, Sklerodermie, Morphaea, Keloide, hypertrophe Narbenbildung (auch nach chirurgischen Eingriffen), Naevi, diabetische Retinopathie, proliferative Vitroretinopathie und Erkrankungen des Bindegewebes (z.B. Sarkoidose).

Weiterhin eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Bekämpfung postoperativer Narbenbildung, z.B. in Folge von Glaukom-Operationen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können ebenfalls kosmetisch bei alternder und verhornender Haut eingesetzt werden.

Außerdem sind die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung und/ oder Prophylaxe von Hepatitis, Neoplasma, Osteoporose, Glaukom und Gastroparese geeignet.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, insbesondere der zuvor genannten Erkrankungen.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Herzinsuffizienz, Angina pectoris, Hypertonie, pulmonaler Hypertonie, Ischämien, Gefäßerkrankungen, Niereninsuffizienz, thromboembolischen Erkrankungen, fibrotischen Erkrankungen und Arteriosklerose.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Verwendung in einem Verfahren zur Behandlung und/ oder Prophylaxe von Herzinsuffizienz, Angina pectoris, Hypertonie, pulmonaler Hypertonie, Ischämien, Gefäßerkrankungen, Niereninsuffizienz, thromboembolischen Erkrankungen, fibrotischen Erkrankungen und Arteriosklerose.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, insbesondere der zuvor genannten Erkrankungen.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Herzinsuffizienz, Angina pectoris, Hypertonie, pulmonaler Hypertonie, Ischämien, Gefäßerkrankungen, Niereninsuffizienz, thromboembolischen Erkrankungen, fibrotischen Erkrankungen und Arteriosklerose.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, insbesondere der zuvor genannten Erkrankungen, unter Verwendung einer wirksamen Menge von mindestens einer der erfindungsgemäßen Verbindungen.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Herzinsuffizienz, Angina pectoris, Hypertonie, pulmonaler Hypertonie, Ischämien, Gefäßerkrankungen, Niereninsuffizienz, thromboembolischen Erkrankungen, fibrotischen Erkrankungen und Arteriosklerose, unter Verwendung einer wirksamen Menge von mindestens einer der erfindungsgemäßen Verbindungen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können allein oder bei Bedarf in Kombination mit anderen Wirkstoffen eingesetzt werden. Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel, enthaltend mindestens eine der erfindungsgemäßen Verbindungen und einen oder mehrere weitere Wirkstoffe, insbesondere zur Behandlung und/oder Prophylaxe der zuvor genannten Erkrankungen. Als geeignete Kombinationswirkstoffe seien beispielhaft und vorzugsweise genannt:

- organische Nitrate und NO-Donatoren, wie beispielsweise Natriumnitroprussid, Nitroglycerin, Isosorbidmononitrat, Isosorbiddinitrat, Molsidomin oder SIN-1, sowie inhalatives NO;

- Verbindungen, die den Abbau von cyclischem Guanosinmonophosphat (cGMP) inhibieren, wie beispielsweise Inhibitoren der Phosphodiesterasen (PDE) 1, 2 und/oder 5, insbesondere PDE 5-Inhibitoren wie Sildenafil, Vardenafil und Tadalafil;

- antithrombotisch wirkende Mittel, beispielhaft und vorzugsweise aus der Gruppe der Thrombozytenaggregationshemmer, der Antikoagulantien oder der profibrinolytischen Substanzen;

- den Blutdruck senkende Wirkstoffe, beispielhaft und vorzugsweise aus der Gruppe der Calcium-Antagonisten, Angiotensin AII-Antagonisten, ACE-Hemmer, Endothelin-Antagonisten, Renin-Inhibitoren, alpha-Rezeptoren-Blocker, beta-Rezeptoren-Blocker, Mineralocorticoid-Rezeptor-Antagonisten sowie der Diuretika; und/oder

- den Fettstoffwechsel verändernde Wirkstoffe, beispielhaft und vorzugsweise aus der Gruppe der Thyroidrezeptor-Agonisten, Cholesterinsynthese-Inhibitoren wie beispielhaft und vorzugsweise HMG-CoA-Reduktase- oder Squalensynthese-Inhibitoren, der ACAT-Inhibitoren, CETP-Inhibitoren, MTP-Inhibitoren, PPAR-alpha-, PPAR-gamma- und/oder PPAR-delta-Agonisten, Cholesterin-Absorptionshemmer, Lipase-Inhibitoren, polymeren Gallensäureadsorber, Gallensäure-Reabsorptionshemmer und Lipoprotein(a)-Antagonisten.

Unter antithrombotisch wirkenden Mittel werden vorzugsweise Verbindungen aus der Gruppe der Thrombozytenaggregationshemmer, der Antikoagulantien oder der profibrinolytischen Substanzen verstanden.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Thrombozytenaggregationshemmer, wie beispielhaft und vorzugsweise Aspirin, Clopidogrel, Ticlopidin oder Dipyridamol, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Thrombin-Inhibitor, wie beispielhaft und vorzugsweise Ximelagatran, Dabigatran, Melagatran, Bivalirudin oder Clexane, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem GPIIb/IIIa-Antagonisten, wie beispielhaft und vorzugsweise Tirofiban oder Abciximab, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Faktor Xa-Inhibitor, wie beispielhaft und vorzugsweise Rivaroxaban (BAY 59-7939), DU-176b, Apixaban, Otamixaban, Fidexaban, Razaxaban, Fondaparinux, Idraparinux, PMD-3112, YM-150, KFA-1982, EMD-503982, MCM-17, MLN-1021, DX 9065a, DPC 906, JTV 803, SSR-126512 oder SSR-128428, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit Heparin oder einem low molecular weight (LMW)-Heparin-Derivat verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Vitamin K-Antagonisten, wie beispielhaft und vorzugsweise Coumarin, verabreicht.

Unter den Blutdruck senkenden Mitteln werden vorzugsweise Verbindungen aus der Gruppe der Calcium-Antagonisten, Angiotensin AII-Antagonisten, ACE-Hemmer, Endothelin-Antagonisten, Renin-Inhibitoren, alpha-Rezeptoren-Blocker, beta-Rezeptoren-Blocker, Mineralocorticoid-Rezeptor-Antagonisten sowie der Diuretika verstanden.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Calcium-Antagonisten, wie beispielhaft und vorzugsweise Nifedipin, Amlodipin, Verapamil oder Diltiazem, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem alpha-1-Rezeptoren-Blocker, wie beispielhaft und vorzugsweise Prazosin, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem beta-Rezeptoren-Blocker, wie beispielhaft und vorzugsweise 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 oder Bucindolol, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Angiotensin AII-Antagonisten, wie beispielhaft und vorzugsweise Losartan, Candesartan, Valsartan, Telmisartan oder Embursatan, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem ACE-Hemmer, wie beispielhaft und vorzugsweise Enalapril, Captopril, Lisinopril, Ramipril, Delapril, Fosinopril, Quinopril, Perindopril oder Trandopril, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Endothelin-Antagonisten, wie beispielhaft und vorzugsweise Bosentan, Darusentan, Ambrisentan oder Sitaxsentan, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Renin-Inhibitor, wie beispielhaft und vorzugsweise Aliskiren, SPP-600 oder SPP-800, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Mineralocorticoid-Rezeptor-Antagonisten, wie beispielhaft und vorzugsweise Spironolacton oder Eplerenon, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Schleifendiuretikum, wie beispielsweise Furosemid, Torasemid, Bumetanid und Piretanid, mit kaliumsparenden Diuretika wie beispielsweise Amilorid und Triamteren, mit Aldosteronantagonisten, wie beispielsweise Spironolacton, Kaliumcanrenoat und Eplerenon sowie Thiaziddiuretika, wie beispielsweise Hydrochlorothiazid, Chlorthalidon, Xipamid, und Indapamid, verabreicht.

Unter den Fettstoffwechsel verändernden Mitteln werden vorzugsweise Verbindungen aus der Gruppe der CETP-Inhibitoren, Thyroidrezeptor-Agonisten, Cholesterinsynthese-Inhibitoren wie HMG-CoA-Reduktase- oder Squalensynthese-Inhibitoren, der ACAT-Inhibitoren, MTP-Inhibitoren, PPAR-alpha-, PPAR-gamma- und/oder PPAR-delta-Agonisten, Cholesterin-Absorptionshemmer, polymeren Gallensäureadsorber, Gallensäure-Reabsorptionshemmer, Lipase-Inhibitoren sowie der Lipoprotein(a)-Antagonisten verstanden.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem CETP-Inhibitor, wie beispielhaft und vorzugsweise Dalcetrapib, BAY 60-5521, Anacetrapib oder CETP-vaccine (CETi-1), verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Thyroidrezeptor-Agonisten, wie beispielhaft und vorzugsweise D-Thyroxin, 3,5,3'-Triiodothyronin (T3), CGS 23425 oder Axitirome (CGS 26214), verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor aus der Klasse der Statine, wie beispielhaft und vorzugsweise Lovastatin, Simvastatin, Pravastatin, Fluvastatin, Atorvastatin, Rosuvastatin oder Pitavastatin, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Squalensynthese-Inhibitor, wie beispielhaft und vorzugsweise BMS-188494 oder TAK-475, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem ACAT-Inhibitor, wie beispielhaft und vorzugsweise Avasimibe, Melinamide, Pactimibe, Eflucimibe oder SMP-797, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem MTP-Inhibitor, wie beispielhaft und vorzugsweise Implitapide, BMS-201038, R-103757 oder JTT-130, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem PPAR-gamma-Agonisten, wie beispielhaft und vorzugsweise Pioglitazone oder Rosiglitazone, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem PPAR-delta-Agonisten, wie beispielhaft und vorzugsweise GW 501516 oder BAY 68-5042, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Cholesterin-Absorptionshemmer, wie beispielhaft und vorzugsweise Ezetimibe, Tiqueside oder Pamaqueside, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Lipase-Inhibitor, wie beispielhaft und vorzugsweise Orlistat, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem polymeren Gallensäureadsorber, wie beispielhaft und vorzugsweise Cholestyramin, Colestipol, Colesolvam, CholestaGel oder Colestimid, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Gallensäure-Reabsorptionshemmer, wie beispielhaft und vorzugsweise ASBT (= IBAT)-Inhibitoren wie z.B. AZD-7806, S-8921, AK-105, BARI-1741, SC-435 oder SC-635, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Lipoprotein(a)-Antagonisten, wie beispielhaft und vorzugsweise Gemcabene calcium (CI-1027) oder Nicotinsäure, verabreicht.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel, die mindestens eine erfindungsgemäße Verbindung, üblicherweise zusammen mit einem oder mehreren inerten, nichttoxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoffen enthalten, sowie deren Verwendung zu den zuvor genannten Zwecken.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können systemisch und/oder lokal wirken. Zu diesem Zweck können sie auf geeignete Weise appliziert werden, wie z.B. oral, parenteral, pulmonal,

nasal, sublingual, lingual, buccal, rectal, dermal, transdermal, conjunctival, otisch oder als Implantat bzw. Stent.

Für diese Applikationswege können die erfindungsgemäßen Verbindungen in geeigneten Applikationsformen verabreicht werden.

Für die orale Applikation eignen sich nach dem Stand der Technik funktionierende, die erfindungsgemäßen Verbindungen schnell und/oder modifiziert abgebende Applikationsformen, die die erfindungsgemäßen Verbindungen in kristalliner und/oder amorphisierter und/oder gelöster Form enthalten, wie z.B. Tabletten (nicht-überzogene oder überzogene Tabletten, beispielsweise mit magensaftresistenten oder sich verzögert auflösenden oder unlöslichen Überzügen, die die Freisetzung der erfindungsgemäßen Verbindung kontrollieren), in der Mundhöhle schnell zerfallende Tabletten oder Filme/Oblaten, Filme/Lyophylisate, Kapseln (beispielsweise Hart- oder Weichgelatinekapseln), Dragees, Granulate, Pellets, Pulver, Emulsionen, Suspensionen, Aerosole oder Lösungen.

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

Für die sonstigen Applikationswege eignen sich z.B. Inhalationsarzneiformen (u.a. Pulverinhalatoren, Nebulizer), Nasentropfen, -lösungen oder -sprays, lingual, sublingual oder buccal zu applizierende Tabletten, Filme/Oblaten oder Kapseln, Suppositorien, Ohren- oder Augenpräparationen, Vaginalkapseln, wäßrige Suspensionen (Lotionen, Schüttelmixturen), lipophile Suspensionen, Salben, Cremes, transdermale therapeutische Systeme (z.B. Pflaster), Milch, Pasten, Schäume, Streupuder, Implantate oder Stents.

Bevorzugt sind die orale oder parenterale Applikation, insbesondere die orale Applikation.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in die angeführten Applikationsformen überführt werden. Dies kann in an sich bekannter Weise durch Mischen mit inerten, nichttoxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoffen geschehen. Zu diesen Hilfsstoffen zählen u.a. Trägerstoffe (beispielsweise mikrokristalline Cellulose, Lactose, Mannitol), Lösungsmittel (z.B. flüssige Polyethylenglycole), Emulgatoren und Dispergier- oder Netzmittel (beispielsweise Natriumdodecylsulfat, Polyoxysorbitanoleat), Bindemittel (beispielsweise Polyvinylpyrrolidon), synthetische und natürliche Polymere (beispielsweise Albumin), Stabilisatoren (z.B. Antioxidantien wie beispielsweise Ascorbinsäure), Farbstoffe (z.B. anorganische Pigmente wie beispielsweise Eisenoxide) und Geschmacks- und/oder Geruchskorrigentien.

Im Allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei parenteraler Applikation Mengen von etwa 0.001 bis 1 mg/kg, vorzugsweise etwa 0.01 bis 0.5 mg/kg Körpergewicht zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen. Bei oraler Applikation beträgt die Dosierung etwa 0.001 bis 2 mg/kg, vorzugsweise etwa 0.001 bis 1 mg/kg Körpergewicht.

Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit von Körpergewicht, Applikationsweg, individuellem Verhalten gegenüber dem Wirkstoff, Art der Zubereitung und Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Applikation erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muss. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

Die nachfolgenden Ausführungsbeispiele erläutern die Erfindung. Die Erfindung ist nicht auf die Beispiele beschränkt.

Die Prozentangaben in den folgenden Tests und Beispielen sind, sofern nicht anders angegeben, Gewichtsprozente; Teile sind Gewichtsteile. Lösungsmittelverhältnisse, Verdünnungsverhältnisse und Konzentrationsangaben von flüssig/flüssig-Lösungen beziehen sich jeweils auf das Volumen.

A. Beispiele

Abkürzungen und Akronyme:

aq.	wässrige Lösung
ber.	Berechnet
DCI	direkte chemische Ionisation (bei MS)
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
d. Th.	der Theorie (bei Ausbeute)
eq.	Äquivalent(e)
ESI	Elektrospray-Ionisation (bei MS)
Et	Ethyl
gef.	Gefunden
h	Stunde(n)
HPLC	Hochdruck-, Hochleistungsflüssigchromatographie
HRMS	hochaufgelöste Massenspektrometrie
konz.	konzentriert
LC/MS	Flüssigchromatographie-gekoppelte Massenspektrometrie
LiHMDS	Lithiumhexamethyldisilazid
Me	Methyl
min	Minute(n)
MS	Massenspektrometrie
NMR	Kernresonanzspektrometrie
Pd/C	Palladium auf Aktivkohle (10%-ig)
Ph	Phenyl
qt	Quartett vom Triplett (NMR)
RT	Raumtemperatur
R_t	Retentionszeit (bei HPLC)
t-Bu	tert.-Butyl
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
UV	Ultraviolett-Spektrometrie
v/v	Volumen zu Volumen-Verhältnis (einer Lösung)
XPHOS	Dicyclohexyl-(2',4',6'-triisopropylbiphenyl-2-yl)-phosphin

HPLC- und LC/MS-Methoden:

Methode 1 (LC-MS):

Instrument: Waters ACQUITY SQD UPLC System; Säule: Waters Acquity UPLC HSS T3 1.8 µ 50 x 1 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.25 ml 99%ige Ameisensäure , Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.25 ml 99%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90% A → 1.2 min 5% A → 2.0 min 5% A Ofen: 50 °C; Fluss: 0.40 ml/min; UV-Detektion: 210 – 400 nm.

Methode 2 (LC-MS):

Gerätetyp MS: Waters ZQ; Gerätetyp HPLC: Agilent 1100 Series; UV DAD; Säule: Thermo Hypersil GOLD 3 µ 20 mm x 4 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 100% A → 3.0 min 10% A → 4.0 min 10% A, Ofen: 55°C; Fluss 2ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 3 (LC-MS):

Instrument: Waters ACQUITY SQD UPLC System; Säule: Waters Acquity UPLC HSS T3 1.8 µ 30 x 2 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.25 ml 99%ige Ameisensäure , Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.25 ml 99%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90% A → 1.2 min 5% A → 2.0 min 5% A Ofen: 50°C; Fluss: 0.60 ml/min; UV-Detektion: 208 – 400 nm.

Methode 4 (LC-MS):

Instrument: Micromass Quattro Premier mit Waters UPLC Acquity; Säule: Thermo Hypersil GOLD 1.9 µ 50 x 1 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 97% A → 0.5 min 97% A → 3.2 min 5% A → 4.0 min 5% A Ofen: 50°C; Fluss: 0.3 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 5 (LC-MS):

Instrument MS: Waters SQD; Instrument HPLC: Waters UPLC; Säule: Zorbax SB-Aq (Agilent), 50 mm x 2.1 mm, 1.8 µm; Eluent A: Wasser + 0.025% Ameisensäure, Eluent B: Acetonitril (ULC) + 0.025% Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 98%A - 0.9 min 25%A – 1.0 min 5%A - 1.4 min 5%A – 1.41 min 98%A – 1.5 min 98%A; Ofen: 40°C; Fluss: 0.600 ml/min; UV-Detektion: DAD; 210 nm

Methode 6 (präp. HPLC):

Instrument MS: Waters, Instrument HPLC: Waters (Säule Phenomenex Luna 5µ C18(2) 100A, AXIA Tech. 50 x 21.2 mm, Eluent A: Wasser + 0.05% Ameisensäure, Eluent B: Methanol (ULC) + 0.05% Ameisensäure, mit Gradient, Fluss: 40 ml/min; UV-Detektion: DAD; 210 – 400 nm).

Methode 7 (LC-MS):

Instrument MS: Waters (Micromass) Quattro Micro; Instrument HPLC: Agilent 1100 Serie; Säule : YMC-Triart C18 3 µ 50 x 3 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.01 mol Ammoniumcarbonat, Eluent B: 1 l Acetonitril; Gradient: 0.0 min 100% A → 2.75 min 5% A → 4.5 min 5% A; Ofen: 40°C; Fluss: 1.25 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

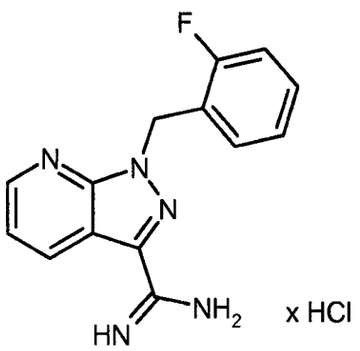
Methode 8 (LC-MS): Methode: MCW_SQ-HSST3_long

Instrument: Waters ACQUITY SQD UPLC System; Säule: Waters Acquity UPLC HSS T3 1.8 µ 50 x 1 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.25 ml 99%ige Ameisensäure , Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.25 ml 99%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 95% A → 6.0 min 5% A → 7.5 min 5% A Ofen: 50°C; Fluss: 0.35 ml/min; UV-Detektion: 210 – 400 nm.

Ausgangsverbindungen und Intermediate:

Beispiel 1A

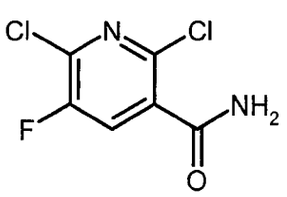
1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carboximidamid-Hydrochlorid



Die Synthese dieser Verbindung ist beschrieben in WO 03/095451, Beispiel 6A.

Beispiel 2A

2,6-Dichlor-5-fluornicotinamid



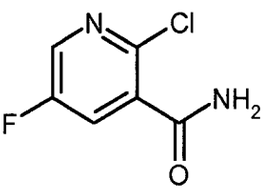
Eine Suspension aus 25 g (130.90 mmol) 2,6-Dichlor-5-fluor-3-cyanopyridin in konz. Schwefelsäure (125 ml) wurde 1 h bei 60-65°C gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde der Kolbeninhalt auf Eiswasser gegossen und dreimal mit Essigsäureethylester (je 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (100 ml) und anschliessend mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (100 ml) gewaschen, getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Das erhaltene Material wurde am Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 24.5 g (90% d. Theorie)

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7.95 (br s, 1H), 8.11 (br s, 1H), 8.24 (d, 1H).

Beispiel 3A

2-Chlor-5-fluornicotinamid



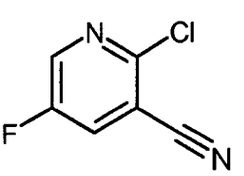
Zu einer Suspension von 21.9 g (335.35 mmol) Zink in Methanol (207 ml) wurden bei RT 44 g (210.58 mmol) 2,6-Dichlor-5-fluornicotinamid gegeben. Danach wurde mit Essigsäure (18.5 ml) versetzt und unter Rühren für 24 h zum Rückfluss erhitzt. Danach wurde der Kolbeninhalt vom Zink dekantiert und Essigsäureethylester (414 ml) sowie gesättigte wässrige Natriumhydrogencarbonat-Lösung(414 ml) zugegeben und intensiv ausgerührt. Anschliessend wurde über Kieselgur abgesaugt und dreimal mit Essigsäureethylester (je 517 ml) nachgewaschen. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit Essigsäureethylester (258 ml) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden einmal mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (414 ml) gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingeengt. Die so erhaltenen Kristalle wurden mit Dichlormethan (388 ml) versetzt und 20 min ausgerührt. Es wurde erneut abgesaugt und mit Diethylether nachgewaschen und trockengesaugt.

Ausbeute: 20.2 g (53% d. Theorie)

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7.87 (br s, 1H), 7.99 (dd, 1H), 8.10 (br s, 1H), 8.52 (d, 1H).

Beispiel 4A

2-Chlor-5-fluornicotinonitril



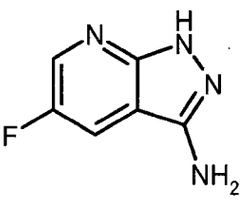
Eine Suspension von 46.2 g (264.66 mmol) 2-Chlor-5-fluornicotinamid in Dichlormethan (783 ml) wurde mit 81.2 ml (582.25 mmol) Triethylamin versetzt und auf 0°C gekühlt. Unter Rühren wurden dann 41.12 ml (291.13 mmol) Trifluoressigsäureanhydrid langsam zugetropft und 1.5 h bei 0°C nachgerührt. Die Reaktionslösung wurde danach zweimal mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (je 391 ml) gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingeengt.

Ausbeute: 42.1 g (90% d. Theorie).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.66 (dd, 1H), 8.82 (d, 1H).

Beispiel 5A

5-Fluor-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-amin



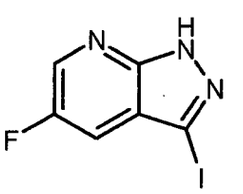
Eine Suspension aus 38.5 g (245.93 mmol) 2-Chlor-5-fluornicotinonitril wurde in 1,2-Ethandiol (380 ml) vorgelegt und danach mit Hydrazinhydrat (119.6 ml) versetzt. Es wurde unter Rühren für 4 h zum Rückfluss erhitzt. Beim Abkühlen fiel das Produkt aus. Die Kristalle wurden mit Wasser (380 ml) versetzt und 10 min bei RT ausgerührt. Anschliessend wurde die Suspension über eine Fritte abgesaugt, mit Wasser (200 ml) und mit -10°C-kaltem THF (200 ml) nachgewaschen. Trocknung im Hochvakuum über Phosphorpentoxid.

Ausbeute: 22.8 g (61 % d. Theorie)

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 5.54 (s, 2H), 7.96 (dd, 1H), 8.38 (m, 1H), 12.07(m, 1H).

Beispiel 6A

5-Fluor-3-iod-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin



In THF (329 ml) wurden 10 g (65.75 mmol) 5-Fluor-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-amin vorgelegt und auf 0°C abgekühlt. Anschliessend wurden 16.65 ml (131.46 mmol) Bortrifluorid-Diethylether-Komplex langsam zugesetzt. Die Reaktionsmischung wurde weiter auf -10°C abgekühlt. Danach wurde eine Lösung von 10.01 g (85.45 mmol) Isopentylnitrit in THF (24.39 ml) langsam zugefügt und weitere 30 min nachgerührt. Die Mischung wurde mit kaltem Diethylether (329 ml) verdünnt und der entstandene Feststoff abfiltriert. Das so hergestellte Diazoniumsalz wurde portionsweise in eine 0°C kalte Lösung von 12.81 g (85.45 mmol) Natriumiodid in Aceton (329 ml) gegeben und die Mischung 30 min bei RT nachgerührt. Die Reaktionsmischung wurde auf Eiswasser (1.8 l) gegeben und zweimal mit Essigsäureethylester (je 487 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung (244 ml) gewaschen, getrocknet,

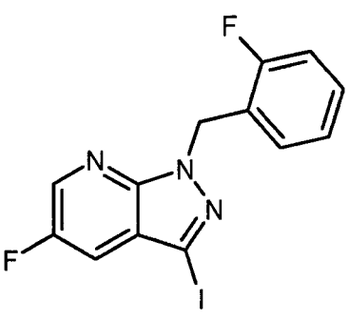
filtriert und eingeengt. Man erhielt 12.1 g (86%-ige Reinheit, 60 % d. Th.) der Titelverbindung als Feststoff. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung umgesetzt.

LC-MS (Methode 2): R_t = 1.68 min

MS (ESIpos): m/z = 264 $[M+H]^+$

Beispiel 7A

5-Fluor-1-(2-fluorbenzyl)-3-iod-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin



In DMF (217 ml) wurden 12.1 g (ca. 39.65 mmol) der Verbindung aus Beispiel 6A vorgelegt und anschließend 8.25 g (43.62 mmol) 2-Fluorbenzylbromid sowie 14.21 g (43.62 mmol) Cäsiumcarbonat zugefügt. Die Mischung wurde zwei Stunden bei RT gerührt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung auf Wasser (1.17 l) gegeben und zweimal mit Essigsäureethylester (502 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung (335 ml) gewaschen, getrocknet, filtriert und eingeengt. Der Rückstand wurde an Kieselgel (Laufmittel: Petrolether/ Essigsäureethylester 97:3) chromatographiert und die Produktfraktionen eingeengt. Man erhielt 9.0 g (61 % d. Th.) der Titelverbindung als Feststoff. Der Feststoff wurde in Essigsäureethylester aufgenommen und mit 10%-iger wässriger Natriumthiosulfatlösung und danach mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, getrocknet und eingeengt.

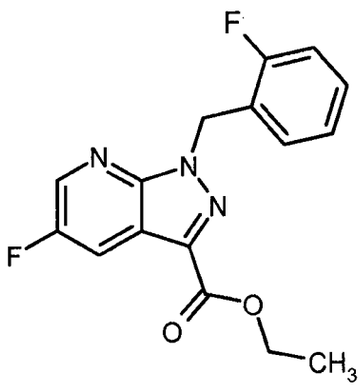
LC-MS (Methode 2): R_t = 2.57 min

MS (ESIpos): m/z = 372 $[M+H]^+$

1H-NMR (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).

Beispiel 8A

Ethyl-5-fluor-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carboxylat



13.487 g (51.228 mmol) Ethyl-5-amino-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazol-3-carboxylat (Darstellung beschrieben für Beispiel 20A in WO 00/06569) wurden in 300 ml Dioxan vorgelegt und bei RT mit 6 g (51.228 mmol) 3-(Dimethylamino)-2-fluoracrylaldehyd (Darstellung beschrieben in *Justus Liebigs Annalen der Chemie* **1970**; 99 – 107) versetzt. Anschliessend wurden 4.736 ml (61.473 mmol) Trifluoressigsäure zugegeben und der Ansatz wurde für 3 Tage unter Rühren zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen wurde im Vakuum eingeengt und der Rückstand mit Wasser und Essigsäureethylester versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die organische Phase wurde zweimal mit Wasser gewaschen. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden anschliessend zweimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand (22 g) wurde anschliessend durch Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan) gereinigt. Man erhielt 5.67 g (35 % d. Th.) der Titelverbindung.

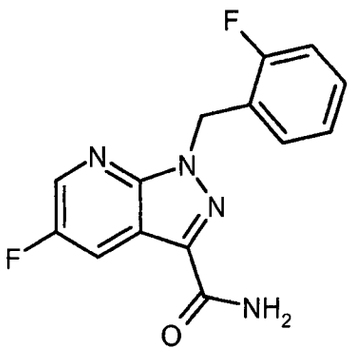
LC-MS (Methode 1): R_t = 1.17 min

MS (ESIpos): m/z = 318 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.37 (t, 3H), 4.40 (q, 2H), 5.86 (s, 2H), 7.15 - 7.27 (m, 3H), 7.36 - 7.41 (m, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.78 (s br., 1H).

Beispiel 9A

5-Fluor-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carboxamid



1.00 g (3.152 mmol) der unter Beispiel 8A erhaltenen Verbindung wurden in 10 ml einer 7N Lösung von Ammoniak in Methanol bei RT für drei Tage gerührt. Anschliessend wurde im Vakuum eingeengt. Man erhielt 908 mg (99 % d. Th.) der Titelverbindung.

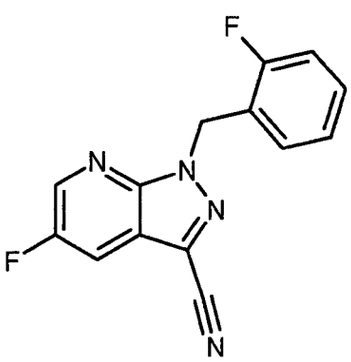
LC-MS (Methode 1): R_t = 0.85 min

MS (ESIpos): m/z = 289 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 5.87 (s, 2H), 7.12 - 7.26 (m, 3H), 7.34 - 7.40 (m, 1H), 7.60 (s br., 1H), 7.87 (s br., 1H), 8.28 (dd, 1H), 8.72 (dd, 1H).

Beispiel 10A

5-Fluor-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carbonitril



Variante A:

Eine Suspension aus 16.03 g (43.19 mmol) 5-Fluor-1-(2-fluorbenzyl)-3-iod-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin (Beispiel 7A) und 4.25 g (47.51 mmol) Kupfer-(I)-cyanid wurden in DMSO (120 ml) vorgelegt und 2 h bei 150°C gerührt. Nach Abkühlen wurde der Kolbeninhalt auf ca. 40°C abgekühlt, auf eine Lösung aus konz. Ammoniakwasser (90 ml) und Wasser (500 ml) gegossen, mit Essigsäureethylester (200 ml) versetzt und kurz ausgerührt. Die wässrige Phase wurde abgetrennt und noch zweimal mit Essigsäureethylester (je 200 ml) extrahiert. Die vereinigten

organischen Phasen wurden zweimal mit 10%-iger wässriger Natriumchlorid-Lösung (je 100 ml) gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingeengt. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung umgesetzt.

Ausbeute: 11.1 g (91 % d. Theorie)

Variante B:

900 mg (3.122 mmol) der unter Beispiel 9A erhaltenen Verbindung wurden in THF (14 ml) gelöst und mit 0.646 ml (7.993 mmol) Pyridin versetzt. Danach wurden unter Rühren 1.129 ml (7.993 mmol) Trifluoressigsäureanhydrid langsam zugetropft und anschliessend über Nacht bei RT gerührt. Danach wurde das Reaktionsgemisch auf Wasser gegossen und dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung und 1N Salzsäure extrahiert und danach mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeengt. Man erhielt 850 mg (99 % d. Th.) der Titelverbindung.

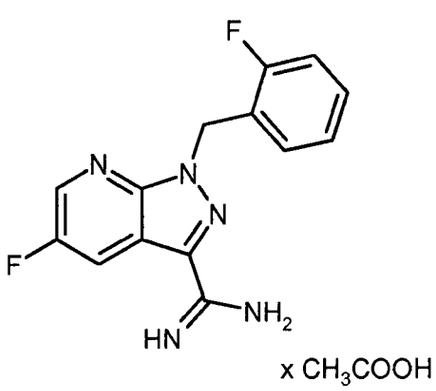
LC-MS (Methode 1): R_t = 1.06 min

MS (ESIpos): m/z = 271 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 5.87 (s, 2H), 7.17 - 7.42 (m, 4H), 8.52 (dd, 1H), 8.87 (dd, 1H).

Beispiel 11A

5-Fluor-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carboximidamid-Acetat



Zu 2.22 g (41.07 mmol) Natriummethanolat in Methanol (270 ml) wurden 11.1 g (41.07 mmol) 5-Fluor-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carbonitril (Beispiel 10A) gegeben und 2 h bei RT gerührt. Danach wurden 2.64 g (49.29 mmol) Ammoniumchlorid und Essigsäure (9.17 ml)

zugegeben und über Nacht zum Rückfluss erhitzt. Danach wurde das Reaktionsgemisch bis zur Trockene eingeengt und der Rückstand in Wasser (100 ml) und Essigsäureethylester (100 ml) aufgenommen und mit 2N Natronlauge auf pH 10 gestellt. Es wurde für ca. 1 h bei RT intensiv gerührt. Die erhaltene Suspension wurde abgesaugt und mit Essigsäureethylester (100 ml), Wasser (100 ml) und nochmals Essigsäureethylester (100 ml) nachgewaschen. Der Rückstand wird über Phosphorpentoxid im Hochvakuum getrocknet.

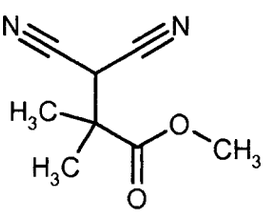
Ausbeute: 9.6 g (78 % d. Theorie)

MS (ESIpos): m/z = 288 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 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).

Beispiel 12A

Methyl-3,3-dicyan-2,2-dimethylpropanoat



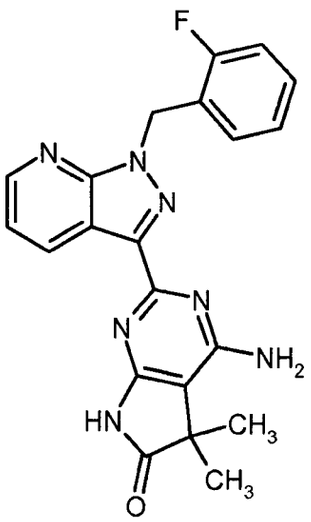
In THF (91 ml) wurden 1.816 g (45.411 mmol) Natriumhydrid (60% in Mineralöl) langsam mit 3 g (45.411 mmol) Malonsäuredinitril versetzt. Anschliessend wurden 5.876 ml (45.411 mmol) Methyl-2-brom-2-methylpropanoat zugegeben und es wurde über Nacht bei RT gerührt. Danach wurden nochmals 5.876 ml (45.411 mmol) Methyl-2-brom-2-methylpropanoat zugegeben und es wurde über Nacht auf 50°C erhitzt. Dann wurden abermals 1.762 ml (13.623) mmol) Methyl-2-brom-2-methylpropanoat zugegeben und es wurde weitere 4h auf 50°C erhitzt. Der Ansatz wurde dann mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt und dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und bis zur Trockene eingeengt. Man erhielt 8.9 g Rohprodukt, welches per Chromatographie an Kieselgel (Cyclohexan-Essigsäureethylester 4:1) gereinigt wurde.

Ausbeute: 6.47 g (85% d. Th.)

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.40 (s, 6H), 3.74 (s, 3H), 5.27 (s, 1H).

Beispiel 13A

4-Amino-2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5,5-dimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on



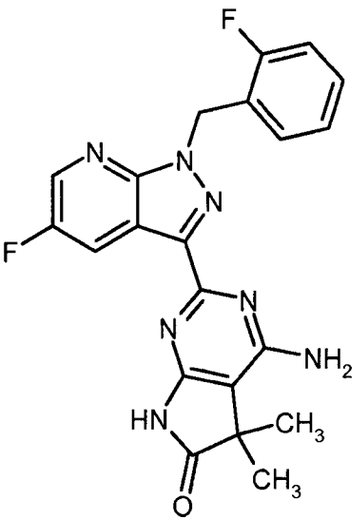
5.887 g (19.256 mmol) Beispiel 1A wurden in tert.-Butanol (50 ml) vorgelegt und mit 2.593 g (23.107 mmol) Kalium-tert.-butylat versetzt. Anschliessend wurden 3.2 g (19.256 mmol) Beispiel 12A in tert.-Butanol (25 ml) zugetropft und die Mischung über Nacht zum Rückfluss erhitzt. Am nächsten Tag wurden nochmal 0.64 g (3.851 mmol) Beispiel 12A zugegeben und es wurde für einen weiteren Tag zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen wurde ein Niederschlag abfiltriert, welcher mit Diethylether nachgewaschen wurde. Anschliessend wurde in Wasser aufgeschlämmt und ein weiteres Mal abfiltriert und mit Diethylether nachgewaschen. Nach Trocknung im Hochvakuum konnten 6.65 g der Titelverbindung erhalten (85 % d. Th.) werden.

LC-MS (Methode 1): R_t = 0.90 min; MS (ESIpos): m/z = 404 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.35 (s, 6H), 5.82 (s, 2H), 6.82 (br s, 2H), 7.14-7.25 (m, 3H), 7.33-7.40 (m, 2H), 8.63 (dd, 1H), 9.03 (dd, 1H), 10.98 (s br, 1H).

Beispiel 14A

4-Amino-2-[5-fluor-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5,5-dimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on



In Analogie zur Darstellung von Beispiel 13A wurden 4.18 g (12.035 mmol) Beispiel 11A mit 2.20 g (13.239 mmol) Beispiel 12A umgesetzt. Es wurden 3.72 g der Titelverbindung erhalten (73 % d. Th.).

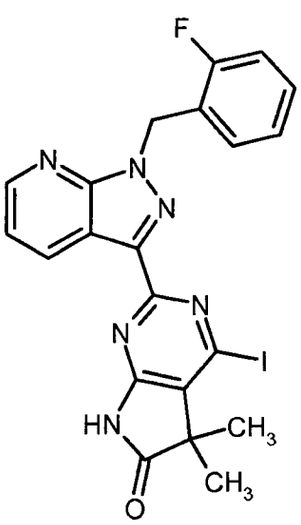
LC-MS (Methode 1): R_t = 0.98 min; MS (ESIpos): m/z = 422 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.34 (s, 6H), 5.81 (s, 2H), 6.85 (br s, 2H), 7.13-7.25 (m, 3H), 7.36 (m, 1H), 8.69 (dd, 1H), 8.84 (dd, 1H), 10.96 (s br, 1H).

Alternativ kann zur Herstellung auch Beispiel 73A anstelle von Beispiel 11A verwendet werden.

Beispiel 15A

2-[1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-4-iod-5,5-dimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on



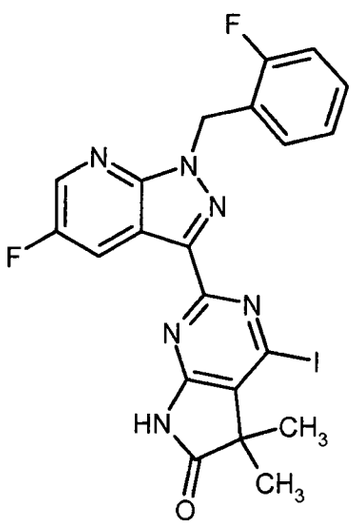
5.00 g (12.394 mmol) von Beispiel 13A wurden in iso-Pentylnitrit (35.87 ml) und Diiodmethan (1.16 mol, 93.71 ml) vorgelegt und und für 12 h auf 85°C erhitzt. Nach Abkühlen wurde von Feststoffen filtriert, das Filtrat eingeengt und der Rückstand anschliessend durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: erst Cyclohexan-Dichlormethan Gradient, dann Dichlormethan-Methanol Gradient). Es wurden 5.50 g der Titelverbindung erhalten (67% d. Th.).

LC-MS (Methode 1): R_t = 1.19 min; MS (ESIpos): m/z = 515 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.42 (s, 6H), 5.88 (s, 2H), 7.13-7.26 (m, 3H), 7.34-7.38 (m, 1H), 7.48 (dd, 1H), 8.69 (dd, 1H), 8.79 (dd, 1H), 11.78 (s br, 1H).

Beispiel 16A

2-[5-Fluor-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-4-iod-5,5-dimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on



3.325 g (7.890 mmol) von Beispiel 14A wurden in Analogie zu Beispiel 15A umgesetzt. Es wurden 3.65 g der Titelverbindung erhalten (87 % d. Th., ca. 61 % Reinheit laut LC/MS).

LC-MS (Methode 1): R_t = 1.26 min; MS (ESIpos): m/z = 533 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (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 br, 1H).

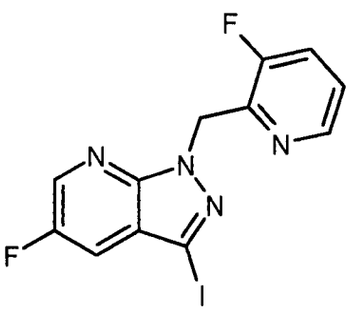
Verbessertes Protokoll für grössere Ansätze:

52.6 g (113.585 mmol, 91 %ige Reinheit) Beispiel 14A wurden in Dioxan (239 ml) mit 91.26 g (340.75 mmol) Diiodmethan und 39.91 g (340.75 mmol) Isopentylnitrit für 2h bei 85°C gerührt.

Danach wurde eingeengt und der Rückstand an Kieselgel mit Dichlormethan:Aceton (95:5) als Eluent chromatographiert. . Es wurden 29.90 g der Titelverbindung erhalten (49 % d. Th.).

Beispiel 17A

5-Fluor-1-[(3-fluorpyridin-2-yl)methyl]-3-iod-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin



In DMF (10 ml) wurden 6.291 g (23.921 mmol) 5-Fluor-3-iod-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin und 8.573 g (26.313 mmol) Cäsiumcarbonat vorgelegt und anschließend 5.00 g (26.313 mmol) 2-(Brommethyl)-3-fluorpyridin in DMF (20 ml) gelöst zugetropft. Die Mischung wurde über Nacht bei RT gerührt. Anschließend wurde abgekühlt und auf 200 ml Wasser gegossen. Es wurde von einem Niederschlag abgesaugt, mit Wasser nachgewaschen und über Nacht im Hochvakuum getrocknet. Es wurden 6.28 g (70 % d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

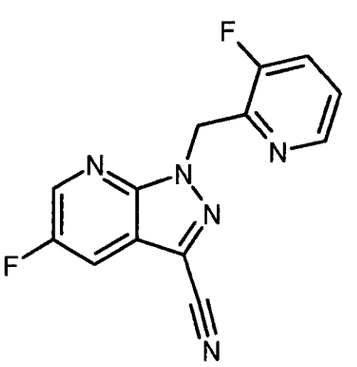
LC-MS (Methode 4): R_t = 2.17 min

MS (ESIpos): m/z = 373 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 5.88 (s, 2H), 7.42-7.46 (m, 1H), 7.77 (dd, 1H), 7.93 (dd, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.67 (t, 1H).

Beispiel 18A

5-Fluor-1-[(3-fluorpyridin-2-yl)methyl]-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carbonitril



6.280 g (16.876 mmol) Beispiel 17A und 1.663 g (18.564 mmol) Kupfer-(I)-cyanid wurden in DMSO (100 ml) vorgelegt und 3 h bei 150°C gerührt. Nach Abkühlen wurde das Reaktionsgemisch über Celite filtriert und es wurde mit Essigsäureethylester nachgewaschen. Das Filtrat wurde viermal mit gesättigter wässriger Ammoniumchloridlösung und konz. Ammoniakwasser (3:1 v/v) extrahiert und die organische Phase abgetrennt. Diese wurde danach mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeengt. Es wurden 3.97 g (86 % d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

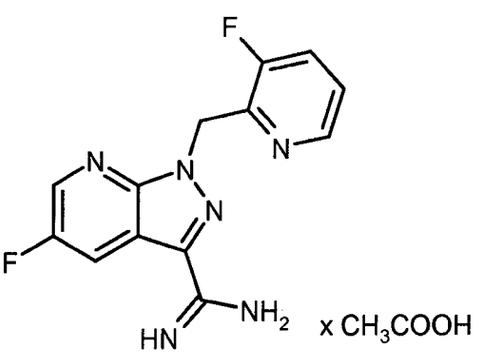
LC-MS (Methode 1): R_t = 0.92 min

MS (ESIpos): m/z = 272 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 6.04 (s, 2H), 7.44-7.48 (m, 1H), 7.61 (t, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.52 (dd, 1H), 8.83 (dd, 1H).

Beispiel 19A

5-Fluor-1-[(3-fluorpyridin-2-yl)methyl]-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carboximidamid-Acetat



Zu 777 mg (14.379 mmol) Natriummethanolat in Methanol (20 ml) wurden 3.900 g (14.379 mmol) Beispiel 18A in Methanol (40 ml) gegeben und 2 h bei RT gerührt. Danach wurden 932 mg (17.255 mmol) Ammoniumchlorid und Essigsäure (3.210 ml) zugegeben und über Nacht zum Rückfluss erhitzt. Danach wurde das Reaktionsgemisch bis zur Trockene eingeengt und der Rückstand mit Essigsäureethylester und mit 1N Natronlauge versetzt und für 2h bei RT gerührt. Es wurde dann von einem Feststoff abfiltriert, welcher mit Essigsäureethylester und Wasser nachgewaschen wurde. Der Feststoff wurde über Nacht am Hochvakuum getrocknet. Es wurden 0.56 g (11 % d. Th.) der Titelverbindung erhalten. Die Phasen des Filtrats wurden getrennt, und die wässrige Phase wurde zweimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Es wurden weitere 1.86 g (14 % d. Th., 39%ige Reinheit) der Titelverbindung erhalten. Die wässrige Phase wurde ebenfalls eingeengt, der Rückstand mit DMF versetzt und 30 min bei RT gerührt. Es wurde von einem Niederschlag

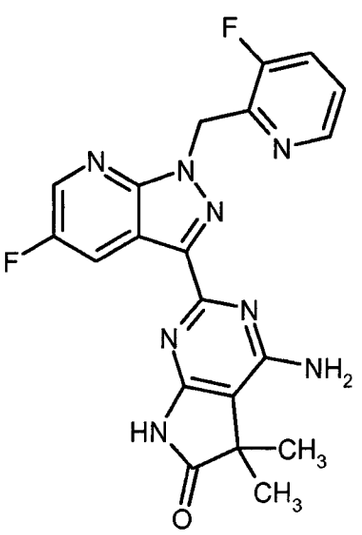
abgesaugt, mit DMF nachgewaschen, das Filtrat eingeengt und über Nacht im Hochvakuum getrocknet. Es wurden weitere 1.77 g (35 % d. Th.) der Titelverbindung erhalten werden.

LC-MS (Methode 4): R_t = 1.25 min

MS (ESIpos): m/z = 289 $[M+H]^+$

Beispiel 20A

4-Amino-2-{5-fluor-1-[(3-fluorpyridin-2-yl)methyl]-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl}-5,5-dimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on



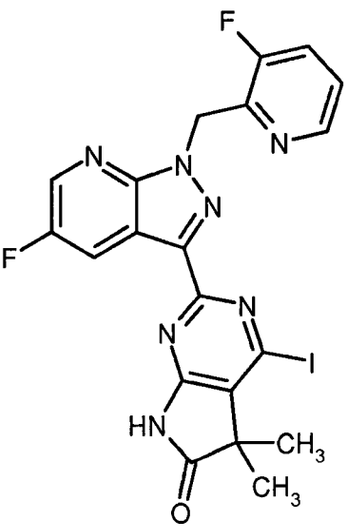
567 mg (1.628 mmol) Beispiel 19A wurden in tert.-Butanol (10 ml) vorgelegt und mit 274 mg (2.442 mmol) Kalium-tert.-butylat versetzt. Anschliessend wurden 324 mg (1.953 mmol) Beispiel 12A in tert.-Butanol (5 ml) zugegeben und die Mischung über Nacht zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen wurde das Reaktionsgemisch mit Wasser und Ethanol versetzt, und für 1 h gerührt. Der entstandene Niederschlag wurde abgesaugt und mit wenig Ethanol nachgewaschen. Der Feststoff wurde am Hochvakuum getrocknet. Es wurden 568 mg der Titelverbindung erhalten (80 % d. Th.).

LC-MS (Methode 3): R_t = 0.82 min; MS (ESIpos): m/z = 423 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.34 (s, 6H), 5.94 (s, 2H), 6.87 (br s, 2H), 7.42-7.46 (m, 1H), 7.75-7.80 (m, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.67 (dd, 1H), 8.83 (dd, 1H), 10.95 (br s, 1H).

Beispiel 21A

2-{5-Fluor-1-[(3-fluorpyridin-2-yl)methyl]-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl}-4-iod-5,5-dimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on

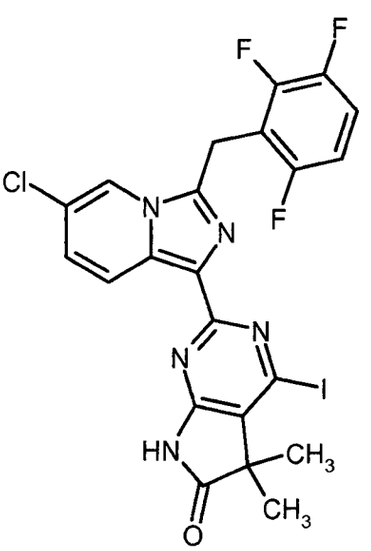


2.040 g (4.830 mmol) von Beispiel 20A wurden in iso-Pentylnitrit (14 ml) und Diiodmethan (37 ml) vorgelegt und für 1h auf 85°C erhitzt. Nach Abkühlen wurde ein Feststoff abfiltriert, welcher mit wenig Acetonitril gewaschen wurde. Anschliessend wurde der Feststoff über Nacht im Hochvakuum getrocknet. Es wurden 1.83 g der Titelverbindung erhalten (39% d. Th., 55%ige Reinheit). Die Rohverbindung wurde ohne weitere Reinigung in den nächsten Schritten eingesetzt.

LC-MS (Methode 1): R_t = 1.12 min; MS (ESIpos): m/z = 534 $[M+H]^+$

Beispiel 22A

2-[6-Chlor-3-(2,3,6-trifluorbenzyl)imidazo[1,5-a]pyridin-1-yl]-4-iod-5,5-dimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on



556 mg (1.176 mmol) 4-Amino-2-[6-chlor-3-(2,3,6-trifluorbenzyl)imidazo[1,5-a]pyridin-1-yl]-5,5-dimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on (beschrieben in WO 2010/065275) wurden

in 1,2-Dimethoxyethan (14 ml) vorgelegt und bei Raumtemperatur mit 305 mg (1.176 mmol) Cäsiumiodid, 149 mg (0.588 mmol) Iod und 67 mg (0.353 mmol) Kupfer-(I)-iodid versetzt. Anschliessend wurde iso-Pentylnitrit (0.933 ml) zugegeben und es wurde über Nacht auf 60°C erhitzt. Am nächsten Tag wurden nochmals 305 mg (1.176 mmol) Cäsiumiodid, 149 mg (0.588 mmol) Iod und 67 mg (0.353 mmol) Kupfer-(I)-iodid, sowie iso-Pentylnitrit (0.933 ml) zugegeben und es wurde für 3 Tage auf 60°C erhitzt. Nach Abkühlen wurde mit einem kleineren Ansatz vereinigt (ausgehend von 50 mg 4-Amino-2-[6-chlor-3-(2,3,6-trifluorbenzyl)imidazo[1,5-a]pyridin-1-yl]-5,5-dimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on). Es wurde mit Essigsäureethylester und gesättigter wässriger Natriumthiosulfat extrahiert und die Phasen getrennt. Die organische Phase wurde noch zweimal mit gesättigter wässriger Natriumthiosulfat extrahiert. Anschliessend wurde die organische Phase mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert, eingeengt und der Rückstand mittels präparativer HPLC gereinigt (Acetonitril:Wasser (+0.05 % Ameisensäure) - Gradient). Es wurden 236 mg der Titelverbindung erhalten (31% d. Th.).

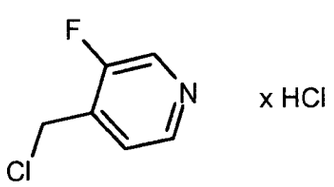
LC-MS (Methode 1): R_t = 1.28 min; MS (ESIpos): m/z = 584 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.37 (s, 6H), 4.57 (s, 2H), 7.19-7.25 (m, 1H), 7.30 (dd, 1H), 7.48-7.56 (m, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.87 (s, 1H), 11.58 (s, 1H).

Neben der Titelverbindung wurden ausserdem 27 mg (5% d. Th., 90%ige Reinheit) 2-[6-Chlor-3-(2,3,6-trifluorbenzyl)imidazo[1,5-a]pyridin-1-yl]-4-hydroxy-5,5-dimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on erhalten.

Beispiel 23A

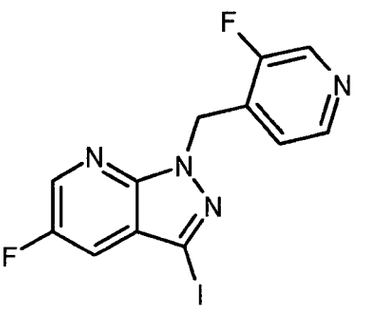
4-(Chlormethyl)-3-fluorpyridin-Hydrochlorid



6.710 g (52.785 mmol) (3-Fluorpyridin-4-yl)methanol wurden in 29 ml Acetonitril vorgelegt und auf 50°C erhitzt. Danach wurde eine Lösung von 7.701 ml Thionylchlorid in 14.5 ml Acetonitril zugetropft und die Reaktionsmischung wurde 4 h bei 50 °C gerührt. Danach wurde der Ansatz eingeengt und dreimal mit Dichlormethan kodestilliert. Nach Trocknung im Hochvakuum erhielt man 10.27 g der Titelverbindung, die ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt wurde.

Beispiel 24A

5-Fluor-1-[(3-fluorpyridin-4-yl)methyl]-3-iod-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin



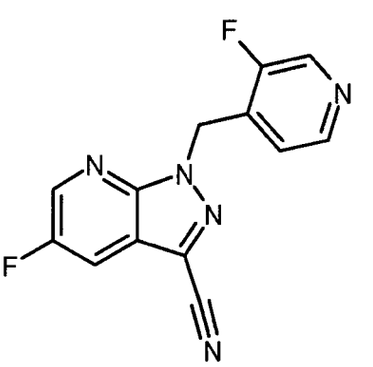
12.225 g (46.482 mmol) 5-Fluor-3-iod-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin wurden in Analogie zur Vorschrift unter Beispiel 7A mit Beispiel 23A umgesetzt. Es wurden 11.34 g (65 % d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 3): R_t = 1.01 min

MS (ESIpos): m/z = 373 $[M+H]^+$

Beispiel 25A

5-Fluor-1-[(3-fluorpyridin-4-yl)methyl]-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carbonitril



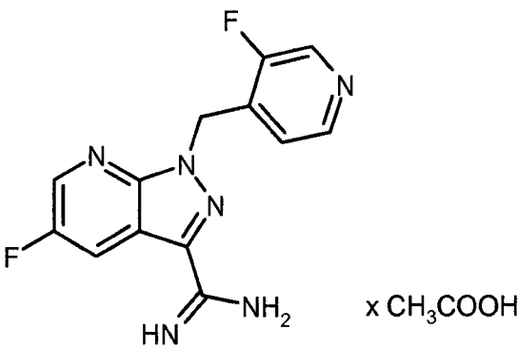
11.340 g (30.474 mmol) Beispiel 24A wurden in Analogie zur Vorschrift unter Beispiel 10A, Variante A umgesetzt. Es wurden 6.31 g (76 % d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 3): R_t = 0.89 min

MS (ESIpos): m/z = 272 $[M+H]^+$

Beispiel 26A

5-Fluor-1-[(3-fluorpyridin-4-yl)methyl]-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carboximidamid-Acetat



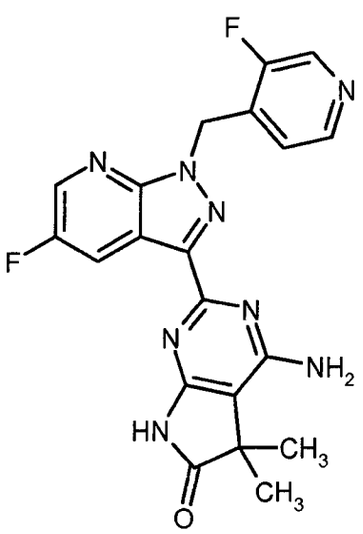
6.310 g (23.264 mmol) Beispiel 25A wurden in Analogie zur Vorschrift unter Beispiel 11A umgesetzt. Es wurden 6.12 g (75 % d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 1): R_t = 0.45 min

MS (ESIpos): m/z = 289 $[M+H]^+$

Beispiel 27A

4-Amino-2-{5-fluor-1-[(3-fluorpyridin-4-yl)methyl]-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl}-5,5-dimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on



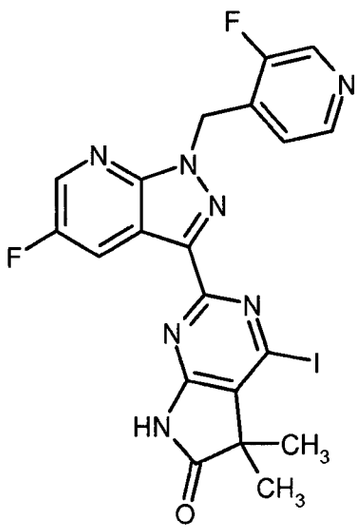
3.050 g (8.756 mmol) Beispiel 26A wurden in Analogie zur Vorschrift unter Beispiel 13A umgesetzt. Reinigung mittels präparativer Chromatographie an Kieselgel (Dichlormethan:Methanol - Gradient). Es wurden 528 mg der Titelverbindung erhalten (14 % d. Th,).

LC-MS (Methode 1): R_t = 0.80 min; MS (ESIpos): m/z = 423 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.35 (s, 6H), 5.90 (s, 2H), 6.89 (br s, 2H), 7.11 (t, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.70 (dd, 1H), 8.87 (dd, 1H), 10.99 (br s, 1H).

Beispiel 28A

2-{5-Fluor-1-[(3-fluorpyridin-4-yl)methyl]-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl}-4-iod-5,5-dimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on

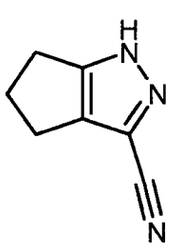


527 mg (1.248 mmol) Beispiel 27A wurden in Analogie zur Vorschrift unter Beispiel 21A umgesetzt. Es wurden 395 mg der Titelverbindung erhalten (39% d. Th., 66 % Reinheit). Die Rohverbindung wurde ohne weitere Reinigung in den nächsten Schritten eingesetzt.

LC-MS (Methode 3): R_t = 1.09 min; MS (ESIpos): m/z = 534 $[M+H]^+$

Beispiel 29A

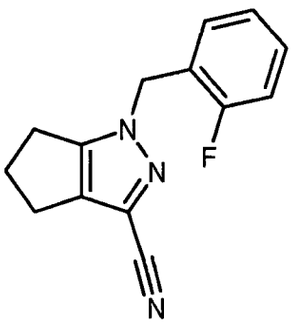
1,4,5,6-Tetrahydrocyclopenta[c]pyrazol-3-carbonitril



Die Darstellung der Verbindung ist beschrieben in: *Org. Process Res. Dev.* **2009**, *13*, 543.

Beispiel 30A

1-(2-Fluorbenzyl)-1,4,5,6-tetrahydrocyclopenta[c]pyrazol-3-carbonitril

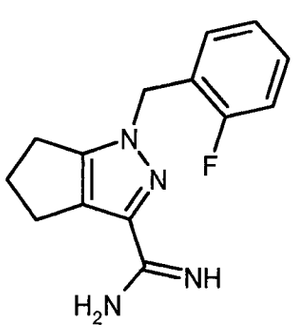


10.320 g (77.50 mmol) 1,4,5,6-Tetrahydrocyclopenta[c]pyrazol-3-carbonitril wurden in 100 ml DMF gelöst, mit 30.304 g (93.01 mmol) Cäsiumcarbonat und 16.116 g (85.26 mmol) 2-Fluorbenzylbromid versetzt und bei RT über Nacht gerührt. Der Ansatz wurde eingeengt und in Dichlormethan aufgenommen und mit Wasser versetzt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase zwei mal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über einen Siliconfilter filtriert und eingeengt. Der Rückstand wurde durch Flashchromatographie an Kieselgel (Eluent: Hexan/Essigsäureethylester, Gradient) gereinigt. Es wurden 11.37 g (60% d. Th.) der Zielverbindung erhalten.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 2.59-2.64 (m, 4H), 5.33 (s, 2H), 7.15-7.23 (m, 2H), 7.27-7.33 (m, 1H), 7.36-7.43 (m, 1H).

Beispiel 31A

1-(2-Fluorbenzyl)-1,4,5,6-tetrahydrocyclopenta[c]pyrazol-3-carboximidamid



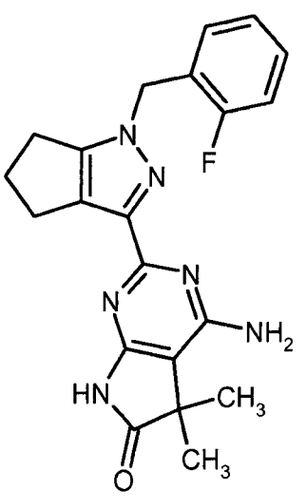
Unter Stickstoffatmosphäre wurden 3.600 g (14.92 mmol) 1-(2-Fluorbenzyl)-1,4,5,6-tetrahydrocyclopenta[c]pyrazol-3-carbonitril in 37 ml absolutem Methanol gelöst. Es wurden 1.306 (24.17 mmol) Natriummethylat zugegeben und 4 h bei RT gerührt. Es wurden 1.452 g (24.17 mmol) Essigsäure sowie 1.197 g (22.38 mmol) Ammoniumchlorid addiert und die Suspension über Nacht bei 50°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde eingeengt und der Rückstand in 100 ml Wasser und 25 ml 1N Salzsäure suspendiert. Das Gemisch wurde mit Dichlormethan extrahiert.

Die wässrige Phase wurde mit 2N Natronlauge basisch gestellt (pH = 12) und dreimal mit einem Gemisch aus Dichlormethan/Methanol (v/v = 8:2) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Natriumsulfat getrocknet, eingeengt, mit Toluol versetzt und erneut zur Trockne eingeengt. Es wurden 1.94 g (50% d. Th.) der Zielverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 7): R_t = 2.52 min; MS (ESIpos): m/z = 259 $[M+H]^+$

Beispiel 32A

4-Amino-2-[1-(2-fluorbenzyl)-1,4,5,6-tetrahydrocyclopenta[c]pyrazol-3-yl]-5,5-dimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on

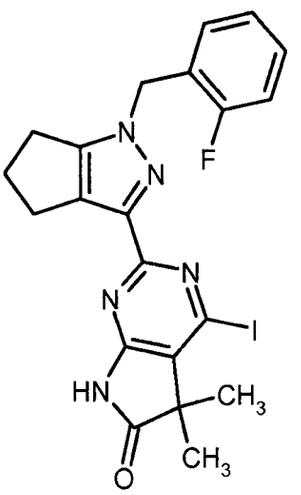


300 mg (1.15 mmol) 1-(2-Fluorbenzyl)-1,4,5,6-tetrahydrocyclopenta[c]pyrazol-3-carboximidamid wurden mit 2 ml *tert.*-Butanol, 287 mg (1.38 mmol) Methyl-3,3-dicyan-2,2-dimethylpropanoat gelöst in 2 ml *tert.*-Butanol sowie 181 mg (1.61 mmol) Kalium-*tert.*-butylat versetzt und 72 h unter Rückfluss erhitzt. Es wurde zur Trockne eingeengt und der Rückstand mit Wasser/Isopropanol (v/v = 3:1) verrührt. Der Feststoff wurde abfiltriert und im Hochvakuum getrocknet. Es wurden 385 mg (80% d. Th.) der Zielverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 1): R_t = 0.83 min; MS (ESIpos): m/z = 393 $[M+H]^+$

Beispiel 33A

2-[1-(2-Fluorbenzyl)-1,4,5,6-tetrahydrocyclopenta[c]pyrazol-3-yl]-4-iod-5,5-dimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on

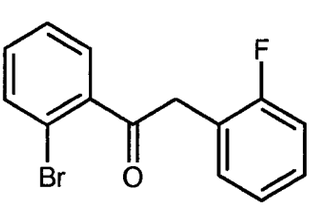


285 mg (0.68 mmol) 4-Amino-2-[1-(2-fluorbenzyl)-1,4,5,6-tetrahydrocyclopenta[c]pyrazol-3-yl]-5,5-dimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on wurden in absolutem Dimethoxyethan vorgelegt und mit 800 mg (6.83 mmol) Isopentylnitrit, 87 mg (0.34 mmol) Iod, 39 mg (0.21 mmol) Kupfer(I)iodid sowie 177 mg (0.68 mmol) Cäsiumiodid versetzt. Das Gemisch wurde 40 min bei 100 °C gerührt. Das Gemisch wurde am Rotationsverdampfer eingeengt, der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen und mit 5%-iger wässriger Natriumthiosulfat-Lösung und gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, eingeengt und mittels päparativer HPLC gereinigt (Eluent: Acetonitril/Wasser mit 0.1% Ameisensäure, Gradient 20:80 → 100:0). Es wurden 148 mg (40% d. Th.) der Zielverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 1): R_t = 1.23 min; MS (ESIpos): m/z = 504 $[M+H]^+$

Beispiel 34A

1-(2-Bromphenyl)-2-(2-fluorphenyl)ethanon



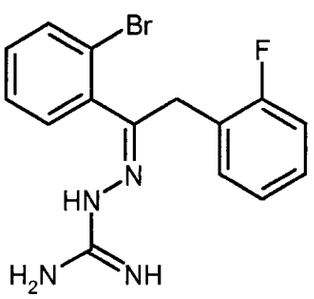
15.0 g (69.8 mmol) 2-Brombenzoesäuremethylester und 11.8 g (76.7 mmol) 2-Fluorphenylessigsäure wurden unter Argonatmosphäre in THF (278 ml) bei -70°C vorgelegt und 174 ml einer 1M Lösung von Natriumhexamethyldisilazan in THF über 20 min zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde auf 0°C erwärmt, 30 min bei dieser Temperatur gerührt und 1N Salzsäure (278 ml) hinzugefügt. Nach 1 h kräftigem Rühren unter Gasentwicklung (CO_2-Abspaltung) wurde

das Reaktionsgemisch mit Essigsäureethylester (500 ml) extrahiert. Die organische Phase wurde zweimal mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung, einmal mit Wasser und einmal mit gesättigter, wässriger Natriumchloridlösung gewaschen. Nach dem Trocknen und dem Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wurden 16.8 g Rückstand (55%ige Reinheit) erhalten. Der Rückstand wurde in THF (140 ml) gelöst, mit 1N Natronlauge (70 ml) versetzt und 4 h bei RT gerührt, um überschüssigen Ester zu verseifen. Das THF wurde am Rotationsverdampfer entfernt, die wässrige Phase mit Diethylether extrahiert und die organische Phase mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung sowie gesättigter, wässriger Natriumchloridlösung gewaschen. Nach der Trocknung und dem Entfernen des Lösungsmittels wurden 12.2 g Rückstand erhalten (ca 80%ige Reinheit). Der Rückstand wurde in THF (100 ml) gelöst, mit 1N Natronlauge (40 ml) versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Das THF wurde am Rotationsverdampfer entfernt, die wässrige Phase mit Diethylether extrahiert und die organische Phase mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung sowie gesättigter, wässriger Natriumchloridlösung gewaschen. Nach der Trocknung und dem Entfernen des Lösungsmittels wurden 7.90 g (37 % d. Th.) der Titelverbindung isoliert.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 4.35 (s, 2H), 7.14 - 7.22 (m, 2H), 7.30 - 7.39 (m, 2H), 7.41 - 7.47 (m, 1H), 7.49 - 7.55 (m, 1H), 7.70 - 7.78 (m, 2H).

Beispiel 35A

2-[1-(2-Bromphenyl)-2-(2-fluorphenyl)ethyliden]hydrazincarboximidamid



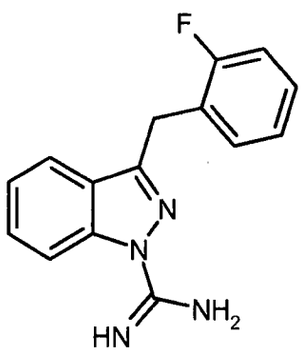
7.80 g (26.6 mmol) Beispiel 34A und 5.88 g (53.2 mmol) Aminoguanidin-Hydrochlorid wurden in Ethylenglykol (193 ml) vorgelegt und 8.50 g (59.9 mmol) Bortrifluorid-Diethylether-Komplex hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 2 h bei 120°C an einer Destillationsbrücke erhitzt. Nach Abkühlung wurden nochmals 5.88 g (53.2 mmol) Aminoguanidin-Hydrochlorid sowie 8.50 g (59.9 mmol) Bortrifluorid-Diethylether-Komplex hinzugegeben und 3h bei 120°C gerührt. Nach dem Abkühlen wurde mit Wasser (750 ml) versetzt und mit 1N Natronlauge ein pH Wert von 11-12 eingestellt. Nach beginnender Kristallbildung wurden 300 g Eis hinzugegeben, 5 min gerührt und der Feststoff dann abfiltriert. Der Rückstand wurde zuerst mit Wasser, dann mit Pentan

gewaschen und im Vakuum getrocknet. Es wurden 8.30 g (87 % d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 1): R_t = 0.78 min; MS (ESIpos): m/z (Br-Isotop 1 + 2) = 349 + 351 $[M+H]^+$

Beispiel 36A

3-(2-Fluorbenzyl)-1H-indazol-1-carboximidamid

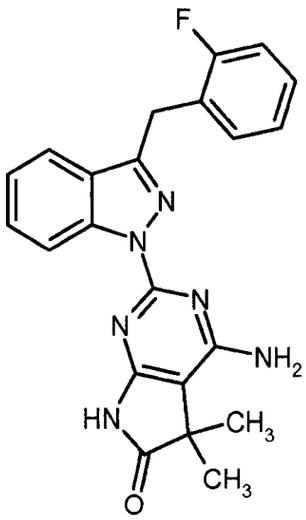


320 ml N-Methylpyrrolidon wurden auf 140°C erhitzt, 8.20 g (23.5 mmol) Beispiel 35A und 4.47 g (23.5 mmol) Kupfer-(I)-iodid hinzugegeben und 14 min bei 170° Badtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde anschließend langsam auf 1 L Eiswasser gegeben und konzentrierte wäßrige Ammoniak-Lösung (350 mL) hinzugegeben. Nach 5 minütigem Rühren wurde 1 L Essigsäureethylester hinzugegeben und das Gemisch 10 min gerührt. Die wässrige Phase wurde einmal mit Essigsäureethylester extrahiert und die vereinigten organischen Phasen dreimal mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen und dem Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wurden 7.10 g (74 % d. Th., 66%ige Reinheit) der Titelverbindung erhalten. Das Rohprodukt wurde ohne Reinigung weiter umgesetzt.

LC-MS (Methode 1): R_t = 0.68 min; MS (ESIpos): m/z = 269 $[M+H]^+$

Beispiel 37A

4-Amino-2-[3-(2-fluorbenzyl)-1H-indazol-1-yl]-5,5-dimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on



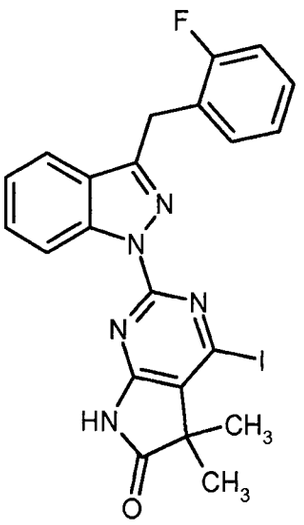
7.00 g (ca. 17.2 mmol, 66 %-ige Reinheit) des Rohprodukts von Beispiel 36A und 5.72 g (34.4 mmol) Beispiel 12A wurden in tert.-Butanol (77.0 ml) vorgelegt und 3.29 g (29.3 mmol) Kalium-tert.-Butylat hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 18 h zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das Reaktionsgemisch mit Essigsäureethylester verdünnt und mit ca. 7%-iger wässriger Ammoniumchlorid-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde mit gesättigter, wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde an 600 ml Kieselgel mit Cyclohexan / Essigsäureethylester 2:3 chromatographisch gereinigt. Es wurden 2.20 g (29 % d. Th.) der Titelverbindung als Feststoff erhalten.

LC-MS (Methode 4): R_t = 2.19 min; MS (ESIpos): m/z = 403 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.35 (s, 6H), 4.39 (s, 2H), 6.97 (br. s., 2H), 7.11 - 7.18 (m, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.24 - 7.33 (m, 2H), 7.36 (t, 1H), 7.50 (t, 1H), 7.70 (d, 1H), 8.82 (d, 1H), 11.10 (s, 1H).

Beispiel 38A

2-[3-(2-Fluorbenzyl)-1H-indazol-1-yl]-4-iod-5,5-dimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on



500 mg (1.242 mmol) von Beispiel 37A wurden in iso-Pentylnitrit (3.552 ml) und Diiodmethan (9.430 ml) vorgelegt und über Nacht auf 85°C erhitzt. Nach Abkühlen wurde das Reaktionsgemisch über Kieselgel filtriert (Dichlormethan:Methanol – Gradient) und eingeengt. Der Rückstand wurde mit Dichlormethan und Methanol versetzt und für 10 min bei Raumtemperatur gerührt. Der gebildete Feststoff wurde abfiltriert und mit Dichlormethan und Methanol nachgewaschen. Das Filtrat wurde eingeengt. Dieser Rückstand wurde dann mit Methanol und Acetonitril versetzt. Es bildete sich erneut ein Niederschlag, welcher abgesaugt wurde und mit Acetontril nachgewaschen wurde. Nach Trocknung im Hochvakuum wurden 127 mg der Titelverbindung erhalten (18% d. Th.). Das Filtrat wurde eingeengt, so wurden weitere 334 mg der Titelverbindung in 57%iger Reinheit (30% d. Th.) erhalten werden.

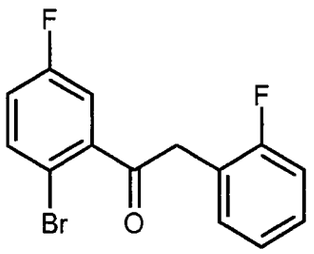
LC-MS (Methode 1): R_t = 1.31 min; MS (ESIpos): m/z = 514 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.42 (s, 6H), 4.43 (s, 2H), 7.13-7.23 (m, 2H), 7.29-7.41 (m, 3H), 7.62 (t, 1H), 7.74 (d, 1H), 8.58 (d, 1H), 11.89 (s, 1H).

Neben der Titelverbindung wurden 57 mg (9 % d. Th., 86%ige Reinheit) 2-[3-(2-Fluorbenzyl)-1H-indazol-1-yl]-4-hydroxy-5,5-dimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on (Beispiel 22) erhalten.

Beispiel 39A

1-(2-Brom-5-fluorphenyl)-2-(2-fluorphenyl)ethanon

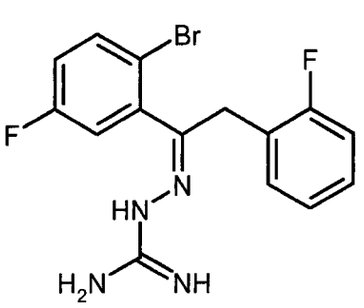


15.0 g (63.1 mmol) 2-Brom-5-fluorbenzoesäuremethylester und 11.7 g (75.7 mmol) 2-Fluorphenylessigsäure wurden unter Argonatmosphäre in THF (278 ml) bei -70°C vorgelegt und eine 1M Lösung von Natriumhexamethyldisilazan in THF (158 ml) über 20 min zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde 30 min bei dieser Temperatur gerührt, auf 0°C erwärmt, weitere 30 min bei 0°C gerührt und dann 1N Salzsäure (251 ml) hinzugefügt. Nach 1 h kräftigem Rühren unter Gasentwicklung (CO_2-Abspaltung) wurde das Reaktionsgemisch mit Essigsäureethylester (700 ml) extrahiert. Die organische Phase wurde zweimal mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung, einmal mit Wasser und einmal mit gesättigter, wässriger Natriumchloridlösung gewaschen. Nach dem Trocknen und dem Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wurden 16.9 g Rückstand erhalten (50%ige Reinheit). Der Rückstand wurde in THF (200 ml) gelöst, mit 1N Natronlauge (100 ml) versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Das THF wurde am Rotationsverdampfer entfernt, die wässrige Phase mit Diethylether extrahiert und die organische Phase mit gesättigter, wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung sowie gesättigter, wässriger Natriumchloridlösung gewaschen. Nach dem Trocknen und dem Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wurden 9.10 g (42 % d.Th.) der Titelverbindung isoliert.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 4.36 (s, 2H), 7.14 - 7.24 (m, 2H), 7.30 - 7.39 (m, 3H), 7.71 - 7.80 (m, 2H).

Beispiel 40A

2-[1-(2-Brom-5-fluorphenyl)-2-(2-fluorphenyl)ethyliden]hydrazincarboximidamid



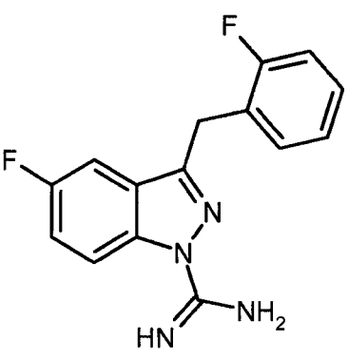
9.00 g (28.9 mmol) Beispiel 39A und 6.40 g (58.9 mmol) Aminoguanidin-Hydrochlorid wurden in Ethylenglykol (207 ml) vorgelegt und 9.24 g (65.1 mmol) Bortrifluorid-Diethylether-Komplex

hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 2 h bei 120°C an einer Destillationsbrücke erhitzt. Nach Abkühlung wurden nochmals 6.40 g (58.9 mmol) Aminoguanidin-Hydrochlorid sowie 9.24 g (65.1 mmol) Bortrifluorid-Diethylether-Komplex hinzugegeben und 3h bei 120°C gerührt. Nach dem Abkühlen wurde das Reaktionsgemisch langsam auf Wasser (800 ml) gegeben und mit 1N Natronlauge ein pH Wert von 11-12 eingestellt. Nach beginnender Niederschlagsbildung wurden 300 g Eis hinzugegeben und 15 min gerührt. Wegen der klebrigen Beschaffenheit des Niederschlags wurde das Wasser abdekantiert und der Rückstand noch zweimal mit je 200 ml Wasser ausgerührt. Der klebrige Niederschlag wurde in Diethylether gelöst, mit Wasser gewaschen, die organische Phase getrocknet, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und 6.00 g (54 % d. Th.) der Titelverbindung als Schaums isoliert.

LC-MS (Methode 1): R_t = 0.80 min; MS (ESIpos): m/z = 367 + 369 $[M+H]^+$

Beispiel 41A

5-Fluor-3-(2-fluorbenzyl)-1H-indazol-1-carboximidamid

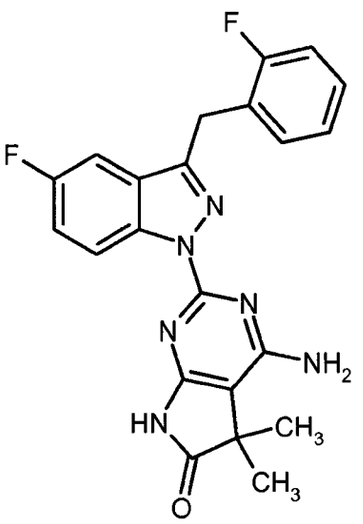


222 ml N-Methylpyrrolidon wurden auf 140°C erhitzt, 6.00 g (16.3 mmol) Beispiel 40A und 3.11 g (16.3 mmol) Kupfer-(I)-iodid hinzugegeben und 14 min bei 170°C Badtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde anschließend langsam auf 700 ml Eiswasser gegeben und konzentrierte, wäßrige Ammoniak-Lösung (230 mL) hinzugegeben. Nach 5 minütigem Rühren wurde 700 ml Essigsäureethylester hinzugegeben und 10 min gerührt. Die wässrige Phase wurde noch einmal mit Essigsäureethylester extrahiert und die vereinten organischen Phasen dreimal mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen und dem Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wurden 6.00 g (64 % d. Th., 50%ige Reinheit) Produkt erhalten. Das Rohprodukt wurde ohne Reinigung weiter umgesetzt.

LC-MS (Methode 3): R_t = 1.60 min; MS (ESIpos): m/z = 287 $[M+H]^+$

Beispiel 42A

4-Amino-2-[5-fluor-3-(2-fluorbenzyl)-1H-indazol-1-yl]-5,5-dimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on

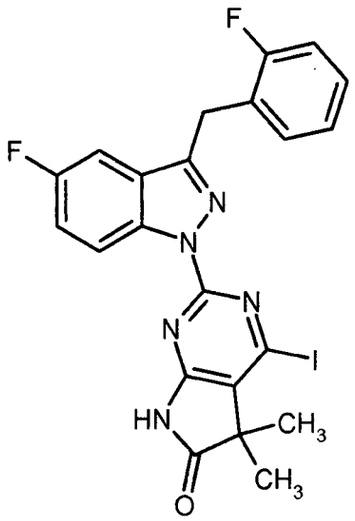


6.00 g (ca. 10.5 mmol, 50%-ige Reinheit) des Rohprodukts von Beispiel 41A und 5.22 g (31.4 mmol) Beispiel 12A wurden in tert.-Butanol (46.0 ml) vorgelegt und 2.00 g (17.8 mmol) Kalium-tert.-Butylat hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 18 h zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde mit Essigsäureethylester verdünnt und mit ca. 7%-iger wässriger Ammoniumchlorid-Lösung extrahiert. Die organische Phase wurde mit gesättigter, wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde an 600 ml Kieselgel mit Cyclohexan / Essigsäureethylester 2:3 chromatographisch gereinigt. Die produkthaltigen Fraktionen wurden eingeengt und mit ca. 20 ml Diethylether verrührt, abgesaugt und mit Diethylether gewaschen. Es wurden 1.80 g (37 % d. Th.) der Titelverbindung als Feststoff erhalten.

LC-MS (Methode 1): R_t = 1.00 min; MS (ESIpos): m/z = 421 $[M+H]^+$

Beispiel 43A

2-[5-Fluor-3-(2-fluorbenzyl)-1H-indazol-1-yl]-4-iod-5,5-dimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on



500 mg (1.189 mmol) von Beispiel 42A wurden in iso-Pentylnitrit (3.40 ml) und Diiodmethan (9.027 ml) vorgelegt und über Nacht auf 85°C erhitzt. Nach Abkühlen wurde über Kieselgel filtriert (Dichlormethan:Methanol – Gradient) und eingeengt. Der Rückstand wurde wurde mittels präparativer HPLC gereinigt (Acetonitril:Wasser (+0.05 % Ameisensäure) - Gradient). Es wurden 274 mg der Titelverbindung erhalten (43% d. Th.).

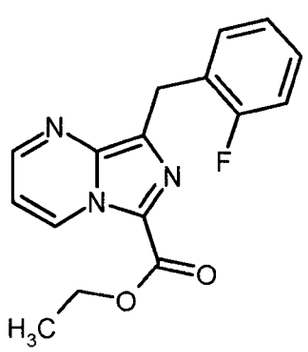
LC-MS (Methode 1): R_t = 1.33 min; MS (ESIpos): m/z = 532 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.41 (s, 6H), 4.41 (s, 2H), 7.14-7.23 (m, 2H), 7.29-7.35 (m, 1H), 7.39-7.43 (ddd, 1H), 7.52-7.61 (m, 2H), 8.58 (d, 1H), 11.91 (s, 1H).

Neben der Titelverbindung wurden 72 mg (14 % d. Th., 83%ige Reinheit) 2-[5-Fluor-3-(2-fluorbenzyl)-1H-indazol-1-yl]-4-hydroxy-5,5-dimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on (Beispiel 31) erhalten.

Beispiel 44A

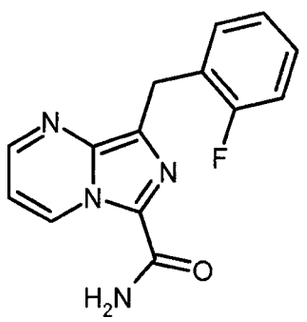
Ethyl-8-(2-fluorbenzyl)imidazo[1,5-a]pyrimidin-6-carboxylat



Die Darstellung der Verbindung ist beschrieben in: US 2010/29653, Seite 19, Beispiel 10A.

Beispiel 45A

8-(2-Fluorbenzyl)imidazo[1,5-a]pyrimidin-6-carboxamid

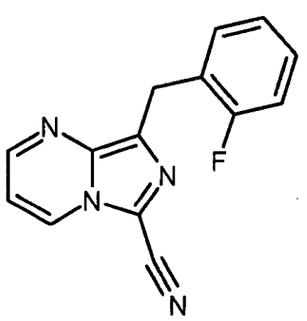


8.200 g (27.40 mmol) Ethyl-8-(2-fluorbenzyl)imidazo[1,5-a]pyrimidin-6-carboxylat wurden auf 8 Mikrowellengefäße verteilt. Jedes Gefäß wurde mit 10 ml einer 7N Lösung von Ammoniak in Methanol beschickt und 80 min bei 150°C in der Mikrowelle gerührt. Nach dem Abkühlen wurde der Inhalt der Gefäße vereinigt, der entstandene Niederschlag abgesaugt, mit wenig Methanol gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Es wurden 8.42 g (quant.) der Zielverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 1) R_t = 0.76 min; MS (ESIpos): m/z = 271 $[M+H]^+$

Beispiel 46A

8-(2-Fluorbenzyl)imidazo[1,5-a]pyrimidin-6-carbonitril

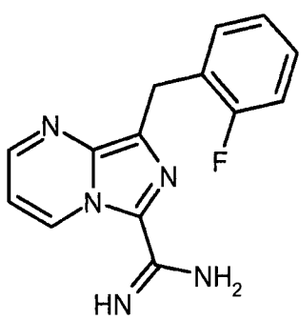


9.100 g (33.67 mmol) 8-(2-Fluorbenzyl)imidazo[1,5-a]pyrimidin-6-carboxamid wurden mit 150 ml Phosphorylchlorid versetzt und 2h bei 120°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde am Rotationsverdampfer eingeengt und der Rückstand mit Wasser verrührt. Der Feststoff wurde abgesaugt, mit wenig Wasser gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Es wurden 8.02 g (92% d. Th.) der Zielverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 1) R_t = 0.92 min; MS (ESIpos): m/z = 253 $[M+H]^+$

Beispiel 47A

8-(2-Fluorbenzyl)imidazo[1,5-a]pyrimidin-6-carboximidamid

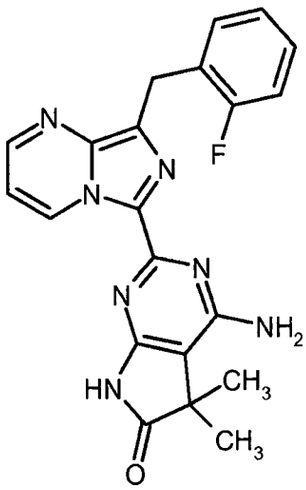


Unter Argonatmosphäre wurden 6.98 g (32.30 mmol) Natriummethylat (25%ige Lösung in Methanol) in 50 ml Methanol vorgelegt und mit 8.000 g (30.76 mmol) 8-(2-Fluorbenzyl)imidazo[1,5-a]pyrimidin-6-carbonitril gelöst in 40 ml absolutem Methanol versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 1 h bei RT gerührt. Es wurden 7.205 g (119.98 mmol) Essigsäure sowie 1.975 g (36.92 mmol) Ammoniumchlorid addiert und die Mischung 2h bei 50°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde eingeengt und der Rückstand zwischen 150 ml Wasser und 100 ml Essigsäureethylester verteilt. Die wässrige Phase wurde mit 2N Natronlauge basisch gestellt (pH = 10) und die Phasen 1h bei RT gerührt. Es wurde Wasser addiert und dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Natriumsulfat getrocknet, eingeengt und der Rückstand im Hochvakuum getrocknet. Es wurden 7.53 g (Reinheit 73%, 66% d. Th.) der Zielverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 1) R_t = 0.56 min; MS (ESIpos): m/z = 270 $[M+H]^+$

Beispiel 48A

4-Amino-2-[8-(2-fluorbenzyl)imidazo[1,5-a]pyrimidin-6-yl]-5,5-dimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on

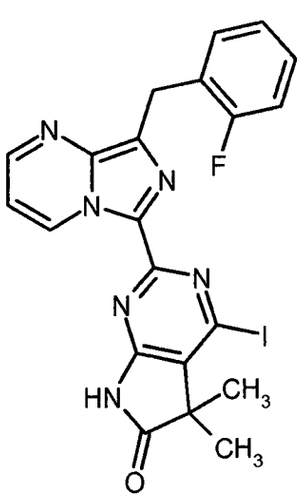


4.000 g (Reinheit 73%, 10.84 mmol) 8-(2-Fluorbenzyl)imidazo[1,5-a]pyrimidin-6-carboximidamid wurden in 25 ml *tert.*-Butanol vorgelegt, mit 2.162 g (13.01 mmol) Methyl-3,3-dicyan-2,2-dimethylpropanoat gelöst in 25 ml *tert.*-Butanol sowie 1.703 g (15.18 mmol) Kalium-*tert.*-butylat versetzt und 18 h unter Rückfluss erhitzt. Es wurden weitere 1.802 g (10.84 mmol) Methyl-3,3-dicyan-2,2-dimethylpropanoat zugegeben und für 5h unter Rückfluss gekocht. Es wurde zur Trockne eingeengt und der Rückstand mit Wasser/Isopropanol (v/v = 4:1) verrührt. Der Feststoff wurde abfiltriert und mit Methanol sowie Diethylether verrührt. Es wurde abgesaugt und der Rückstand im Hochvakuum getrocknet. Es wurden 1.90 g (Reinheit 90%, 39% d. Th.) der Zielverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 1): R_t = 0.84 min; MS (ESIpos): m/z = 404 $[M+H]^+$

Beispiel 49A

2-[8-(2-Fluorbenzyl)imidazo[1,5-a]pyrimidin-6-yl]-4-iod-5,5-dimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on

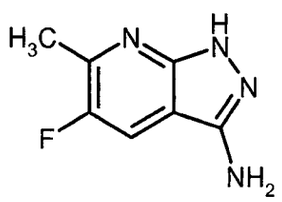


1.500 g (3.35 mmol) 4-Amino-2-[8-(2-fluorbenzyl)imidazo[1,5-a]pyrimidin-6-yl]-5,5-dimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on wurden in 6.00 ml (44.56 mmol) Isopentylnitrit sowie 4.00 ml (49.66 mmol) Diiodmethan suspendiert und 2d bei 85°C gerührt. Es wurden 4.00 ml Isopentylnitrit sowie 5 ml NMP addiert und die Lösung 4h bei 85°C gerührt. Das Gemisch wurde am Rotationsverdampfer bis auf das NMP eingeengt und mittels päparativer HPLC gereinigt (Eluent: Acetonitril/Wasser mit 0.1% Ameisensäure, Gradient 20:80 → 100:0). Es wurden 928 mg (Reinheit 69%, 37% d. Th.) der Zielverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 1): R_t = 1.11 min; MS (ESIpos): m/z = 515 $[M+H]^+$

Beispiel 50A

5-Fluor-6-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-amin

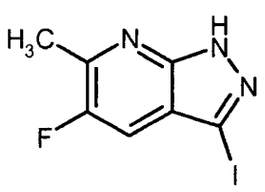


58 g (340.027 mmol) 2-Chlor-5-fluor-6-methylnicotinonitril (Darstellung beschrieben in WO2007/41052, Beispiel U-2, Seite 80) wurden in 1,2-Ethandiol (580 ml) vorgelegt und danach mit Hydrazinhydrat (24.813 ml) und 56.091 ml (340.027 mmol) Diisopropylethylamin versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde unter Rühren für 16 h auf 80°C und danach für 66 h auf 120°C erhitzt. Nach Abkühlen wurde mit Wasser (2.5 l) und Essigsäureethylester (2.5 l) versetzt und abgesaugt. Der erhaltene Feststoff wurde getrocknet. Man erhielt 28.4 g (47% d. Th.) der Zielverbindung.

LC-MS (Methode 7): R_t = 1.77 min; MS (ESIpos): m/z = 167 $[M+H]^+$

Beispiel 51A

5-Fluor-3-iod-6-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin

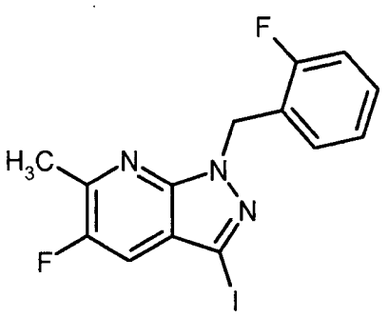


28 g (168.513 mmol) Beispiel 50A wurden in Analogie zu Beispiel 6A umgesetzt. Man erhielt nach Chromatographie an Kieselgel (Cyclohexan:Essigsäurethylester 9:1) 14.9 g (31 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): R_t = 0.84 min; MS (ESIpos): m/z = 278 $[M+H]^+$

Beispiel 52A

5-Fluor-1-(2-fluorbenzyl)-3-iod-6-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin

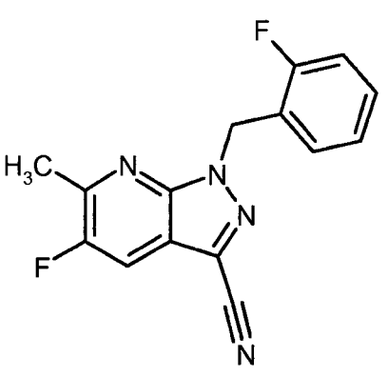


13 g (46.925 mmol) Beispiel 51A wurden in Analogie zu Beispiel 7A umgesetzt. Man erhielt nach Chromatographie an Kieselgel (Cyclohexan:Essigsäurethylester Gradient) 8.4 g (43 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): R_t = 1.32 min; MS (ESIpos): m/z = 386 $[M+H]^+$

Beispiel 53A

5-Fluor-1-(2-fluorbenzyl)-6-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carbonitril

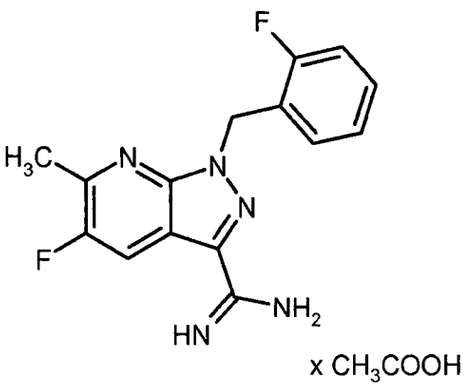


9.3 g (24.146 mmol) Beispiel 52A wurden in Analogie zu Beispiel 10A, Variante A, umgesetzt. Man erhielt nach Chromatographie an Kieselgel (Cyclohexan:Essigsäurethylester Gradient) 5.7 g (80 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): R_t = 1.20 min; MS (ESIpos): m/z = 285 $[M+H]^+$

Beispiel 54A

5-Fluor-1-(2-fluorbenzyl)-6-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carboximidamid-Acetat

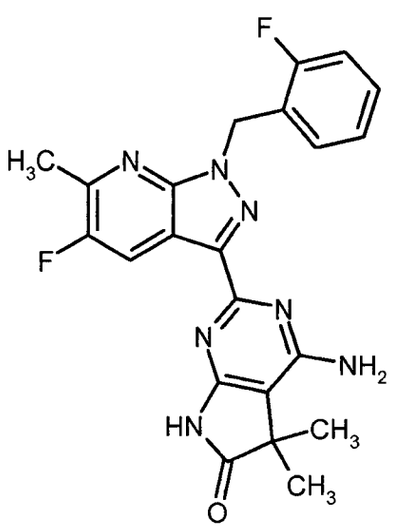


5.7 g (18.908 mmol, ca 95%ig) Beispiel 53A wurden in Analogie zu Beispiel 11A umgesetzt. Man erhielt 6.6 g (96 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): R_t = 0.66 min; MS (ESIpos): m/z = 302 $[M+H]^+$

Beispiel 55A

4-Amino-2-[5-fluor-1-(2-fluorbenzyl)-6-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5,5-dimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on

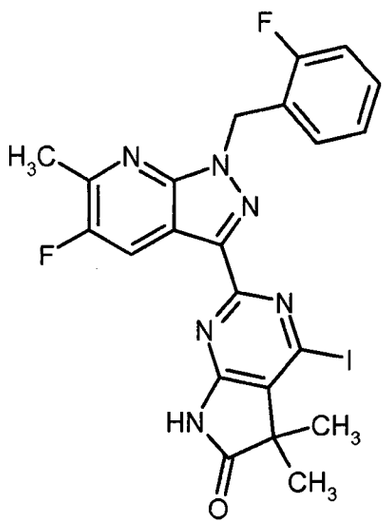


1 g (2.767 mmol) Beispiel 54A wurden in Analogie zu Beispiel 13A umgesetzt. Man erhielt 971 mg (80 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): R_t = 1.05 min; MS (ESIpos): m/z = 436 $[M+H]^+$

Beispiel 56A

2-[5-Fluor-1-(2-fluorbenzyl)-6-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-4-iod-5,5-dimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on



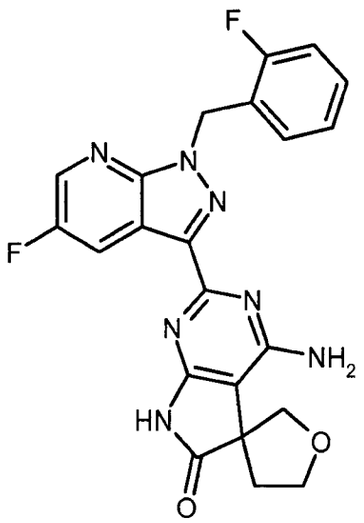
960 mg (2.205 mmol) Beispiel 55A wurden in Analogie zu Beispiel 15A umgesetzt. Man erhielt 749 mg (62 % d. Th., 84%-ige Reinheit) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): R_t = 1.35 min; MS (ESIpos): m/z = 547 $[M+H]^+$.

Neben der Titelverbindung wurden ausserdem 99 mg (10 % d.Th.) von 2-[5-Fluor-1-(2-fluorbenzyl)-6-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-4-hydroxy-5,5-dimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on in diesem Ansatz. erhalten.

Beispiel 57A

4'-Amino-2'-[5-fluor-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-4,5-dihydrospiro[furan-3,5'-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin]-6'(7'H)-on

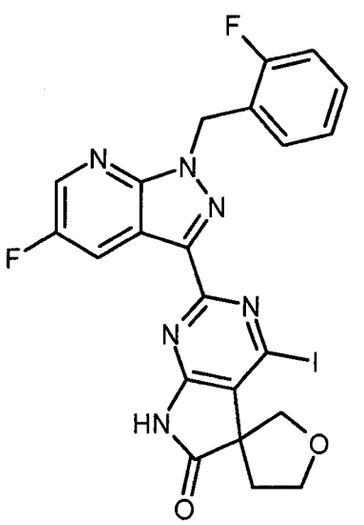


1.505 g (4.650 mmol) Beispiel 73A wurden in Analogie zu Beispiel 13A mit 0.903 g (4.650 mmol) Methyl-3-(dicyanmethyl)tetrahydrofuran-3-carboxylat (beschrieben in WO 2012/004259, Beispiel 12A, Seite 42) umgesetzt. Man erhielt 178 mg (8 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): R_t = 0.99 min; MS (ESIpos): m/z = 450 $[M+H]^+$

Beispiel 58A

2'-[5-Fluor-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-4'-iod-4,5-dihydrospiro[furan-3,5'-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin]-6'(7'H)-on

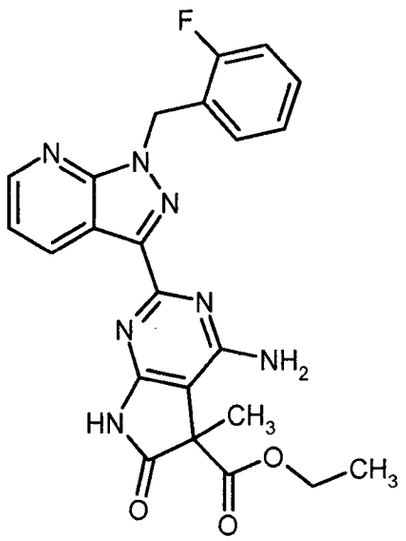


155 mg (0.345 mmol) Beispiel 57A wurden in Analogie zu WO 2012/004258, Beispiel 57A, Seite 97-98 umgesetzt. Man erhielt 86 mg (44 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): R_t = 1.16 min; MS (ESIpos): m/z = 561 $[M+H]^+$

Beispiel 59A

Ethyl-4-amino-2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxylat

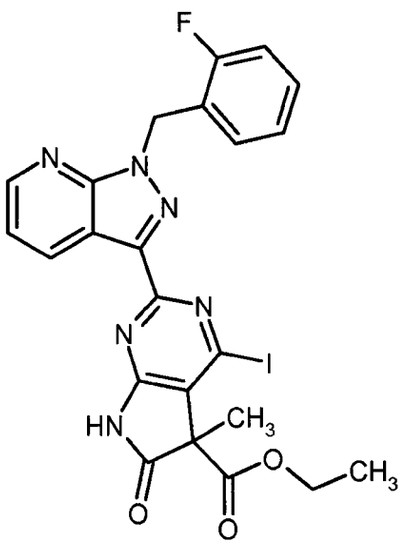


4.687 g (15.329 mmol) Beispiel 1A wurden in tert.-Butanol (120 ml) vorgelegt und mit 3.069 g (30.659 mmol) Kaliumhydrogencarbonat versetzt. Anschliessend wurden 4.2 g (17.629 mmol) Diethyl-(dicyanmethyl)(methyl)malonat zugegeben und die Mischung 5 h auf 85°C erhitzt. Anschliessend wurde mit Wasser versetzt, 30 min bei Raumtemperatur gerührt und danach ein Feststoff abgesaugt. Dieser wurde mit wenig Diethylether nachgewaschen. Nach Trocknung im Hochvakuum konnten 6.20 g der Titelverbindung erhalten (87 % d. Th.) werden.

LC-MS (Methode 1): R_t = 0.95 min; MS (ESIpos): m/z = 462 $[M+H]^+$

Beispiel 60A

Ethyl-2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-4-iod-5-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxylat



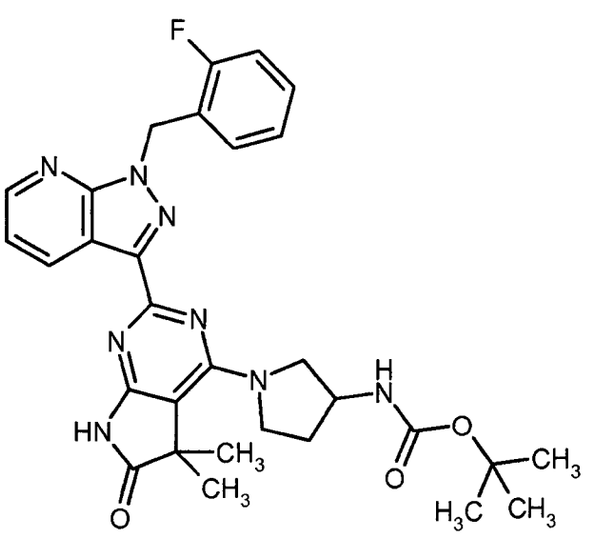
1.00 g (2.167 mmol) Beispiel 59A wurden in Analogie zur Vorschrift unter Beispiel 15A umgesetzt. Es wurden 0.887 g der Titelverbindung erhalten (71 % d. Th.).

LC-MS (Methode 1): R_t = 1.22 min; MS (ESIpos): m/z = 573 $[M+H]^+$

Neben der Titelverbindung wurden 173 mg (17 % d. Th.) Ethyl-2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-4-hydroxy-5-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxylat (Beispiel 101) erhalten.

Beispiel 61A

tert.-Butyl-(1-{2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5,5-dimethyl-6-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl}pyrrolidin-3-yl)carbamat (Racemat)

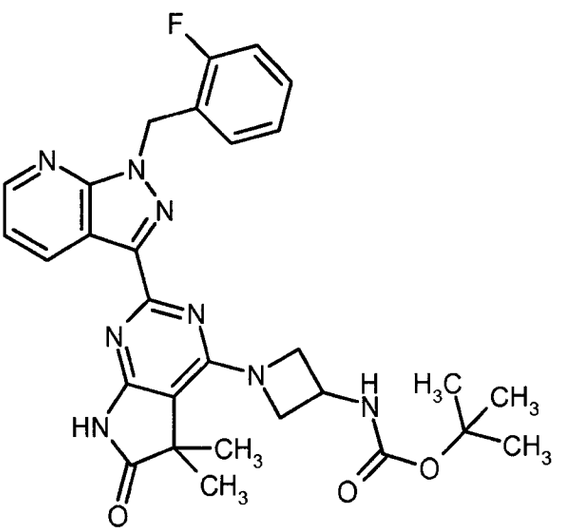


150 mg (0.21 mmol, Reinheit ca. 71%) 2-[1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-4-iod-5,5-dimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on (Beispiel 15A) wurden in einem mikrowellengeeigneten Reaktionsgefäß in 1-Methyl-2-pyrrolidon (3.1 ml) gelöst, mit 0.22 ml (1.24 mmol) N,N-Diisopropylethylamin und mit 154 mg (0.83 mmol) tert.-Butyl-pyrrolidin-3-ylcarbamat versetzt. Anschließend wurde das Reaktionsgefäß mit einem Septum verschlossen und für 6 h bei 150°C in der Mikrowelle erhitzt. Nach Abkühlen wurde das Reaktionsgemisch mit Wasser versetzt, und Trifluoressigsäuredreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, fitlriert und eingeengt. Der Rückstand wurde mittels präparativer HPLC gereinigt (Acetonitril:Wasser (+ 0.1 % Trifluoressigsäure) - Gradient). Es wurden 69 mg der Titelverbindung erhalten (59 % d. Th.).

LC-MS (Methode 1): R_t = 1.17 min; MS (EIpos): m/z = 573 $[M+H]^+$.

Beispiel 62A

tert.-Butyl-(1-{2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5,5-dimethyl-6-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl}azetidin-3-yl)carbamat



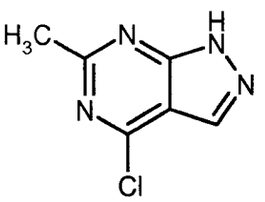
150 mg (0.21 mmol, Reinheit ca. 71%) 2-[1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-4-iod-5,5-dimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on (Beispiel 15A) wurden in einem mikrowellengeeigneten Reaktionsgefäß in 1-Methyl-2-pyrrolidon (3.1 ml) gelöst, mit 0.22 ml (1.24 mmol) N,N-Diisopropylethylamin und mit 143 mg (0.83 mmol) tert.-Butyl-azetidin-3-ylcarbamat versetzt. Anschließend wurde das Reaktionsgefäß mit einem Septum verschlossen und für 8 h bei 150°C in der Mikrowelle erhitzt. Anschließend wurden nochmals 0.15 ml (0.82 mmol) N,N-Diisopropylethylamin und 107 mg (0.62 mmol) tert.-Butyl-azetidin-3-ylcarbamat hinzugegeben und die Reaktionsmischung wurde für 3 h bei 150°C in der Mikrowelle erhitzt. Nach Abkühlen wurde das Reaktionsgemisch mit Wasser versetzt und mittels präparativer HPLC gereinigt

(Acetonitril:Wasser (+ 0.1 % Trifluoressigsäure) - Gradient). Es wurden 81 mg der Titelverbindung erhalten (64 % d. Th.; Reinheit 91%).

LC-MS (Methode 1): R_t = 1.15 min; MS (EIpos): m/z = 559 $[M+H]^+$.

Beispiel 63A

4-Chlor-6-methyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin



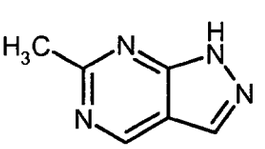
Die Darstellung der Verbindung erfolgte nach einer modifizierten Vorschrift aus : C.C. Cheng, R.K. Robins, *J. Org. Chem.* **1958**, *23*, 191.

4.878 g (33.2 mmol) 6-Methyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-ol (*J. Org. Chem.* **1958**, *23*, 191) wurden in 50 ml Toluol vorgelegt, mit 15.5 ml (165.8 mmol) Phosphorylchlorid und 12.7 ml (72.9 mmol) Diisopropylethylamin versetzt und 1h bei 80°C gerührt. Es wurde eingeengt und zwischen Essigsäureethylester und 1 M Salzsäure verteilt. Die Organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Der Rückstand (4.464 g, 92% Reinheit, 73% d.Th.) wurde roh weiterverarbeitet.

LC-MS (Methode 1): R_t = 0.53 min; MS (ESIpos): m/z = 169 $(M+H)^+$

Beispiel 64A

6-Methyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin



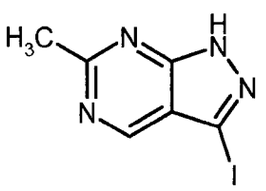
4.464 g (ca. 24.28 mmol, Reinheit 92%) 4-Chlor-6-methyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin wurden in 180 ml Dioxan gelöst und mit 2.948 g (29.14 mmol) Triethylamin sowie 5.629 g 20%-iges Palladiumhydroxid auf Kohle versetzt und bei 3 bar Wasserstoff-Druck und RT für 2 Tage hydriert. Es wurden 100 ml Essigsäureethylester, 2.948 g (29.14 mmol Triethylamin sowie 2.000 g 20%-iges Palladiumhydroxid auf Kohle addiert. Das Gemisch wurde mit Wasserstoff bei 3 bar Wasserstoff-Druck und RT für für 3 h hydriert. Das Reaktionsgemisch wurde über Celite filtriert

mit wenig Dioxan/Essigsäureethylester gewaschen und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingeengt. Es wurden 2.180 g (Reinheit 73%, 49% d. Th.) der Zielverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 4): R_t = 0.40 min; MS (ESIpos): m/z = 135 $(M+H)^+$

Beispiel 65A

3-Iod-6-methyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin

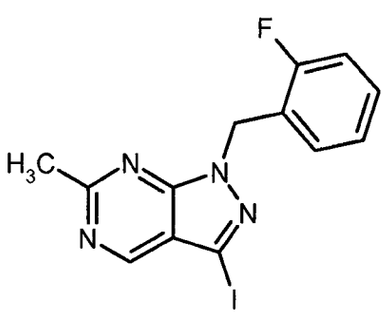


Es wurden 2.180 g (Reinheit 73%, ca. 11.82 mmol) 6-Methyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin und 3.987 g (17.72 mmol) N-Iodsuccinimid in 30 ml DMF gelöst und 2 h bei 80°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das Gemisch am Rotationsverdampfer eingeengt und der Rückstand mit Dichlormethan verrührt, abgesaugt und im Hochvakuum getrocknet. Es wurden 7.950 g (ca. 38%-ige Reinheit) der Zielverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 1): R_t = 0.52 min; MS (ESIpos): m/z = 261 $(M+H)^+$

Beispiel 66A

1-(2-Fluorbenzyl)-3-iod-6-methyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin

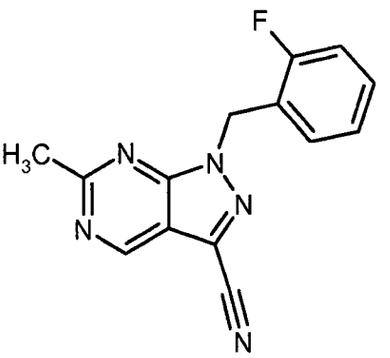


Es wurden 7.950 g (13.76 mmol) 3-Iod-6-methyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin und 4.930 g (15.13 mmol) Cäsiumcarbonat in 20 ml DMF vorgelegt und mit 2.860 g (15.13 mmol) 2-Fluorbenzylbromid gelöst in 5 ml DMF versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei RT gerührt, mit 100 ml Wasser verdünnt und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Der Rückstand wurde mittels präparativer HPLC (Eluent: Acetonitril/Wasser, Gradient 30:70 → 95:5) gereinigt. Es wurden 1.030 g der Zielverbindung erhalten (20% d. Th.).

LC-MS (Methode 4): R_t = 2.27 min; MS (ESIpos): m/z = 369 $(M+H)^+$

Beispiel 67A

1-(2-Fluorbenzyl)-6-methyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carbonitril

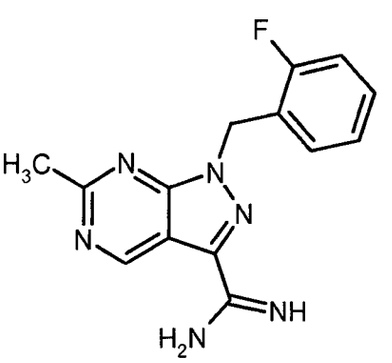


Es wurden 1.485 g (4.03 mmol) 1-(2-Fluorbenzyl)-3-iod-6-methyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin und 397 mg (4.44 mmol) Kupfer(I)cyanid in 11 ml absolutem DMSO vorgelegt und 2 h bei 150°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das Reaktionsgemisch über Celite filtriert und mit Essigsäureethylester sowie THF nachgewaschen. Die organische Phase wurde mit 25%-iger wässriger Ammoniak-Lösung, gesättigter wässriger Ammoniumchlorid-Lösung sowie gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Es wurden 994 mg (Reinheit 81%, 75 % d. Th.) der Zielverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 1): R_t = 0.96 min; MS (ESIpos): m/z = 268 $(M+H)^+$

Beispiel 68A

1-(2-Fluorbenzyl)-6-methyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboximidamid



Unter einer Argonatmosphäre wurden 994 mg (Reinheit 81%, ca. 3.01 mmol) 1-(2-Fluorbenzyl)-6-methyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carbonitril in 15 ml absolutem Methanol gelöst. Es wurden

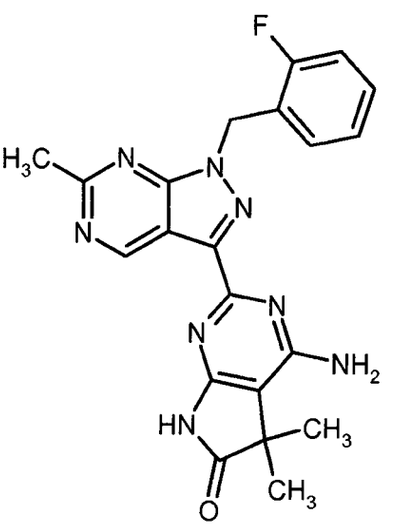
209 mg (3.72 mmol) Natriummethylat zugegeben und 1 h bei RT gerührt. Anschließend wurden weitere 31 mg (0.56 mmol) Natriummethylat zugegeben und 15 min bei RT gerührt. Es wurden 871 mg (14.50 mmol) Essigsäure sowie 489 mg (4.46 mmol) Ammoniumchlorid addiert und die Mischung für 45 min bei 45°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde eingeengt, der Rückstand mit 1N Natronlauge verrührt, der Niederschlag abgesaugt und im Hochvakuum getrocknet. Es wurden 918 mg (Reinheit 91%, 97% d. Th.) der Zielverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 2) R_t = 0.53 min; MS (ESIpos): m/z = 285 $(M+H)^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 2.75 (s, 3H), 5.65 - 5.73 (m, 1H), 5.71 (s, 2H), 7.10 - 7.18 (m, 2H), 7.19 - 7.29 (m, 1H), 7.33 - 7.43 (m, 1H), 9.51 (s, 1H).

Beispiel 69A

4-Amino-2-[1-(2-fluorbenzyl)-6-methyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-yl]-5,5-dimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on

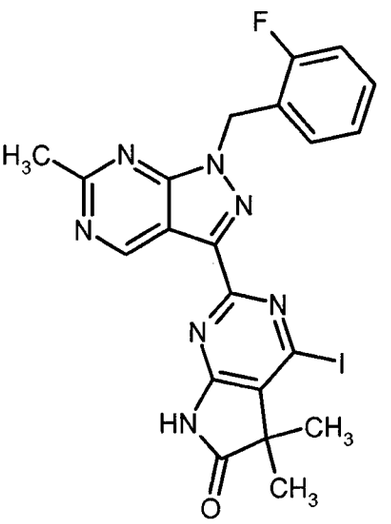


200 mg (0.70 mmol) 1-(2-Fluorbenzyl)-6-methyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboximidamid wurden mit 3 ml *tert.*-Butanol, eine Lösung von 146 mg (0.70 mmol) Methyl-3,3-dicyan-2,2-dimethylpropanoat in 1.5 ml *tert.*-Butanol sowie 94 mg (0.84 mmol) Kalium-*tert.*-butylat versetzt und 48 h zum Rückfluss erhitzt. Es wurde Wasser addiert und der Niederschlag abfiltriert. Das Filtrat wurde mit Dichlormethan extrahiert, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Der Rückstand wurde mit Wasser/Ethanol verrührt. Der Feststoff wurde abfiltriert und im Hochvakuum getrocknet. Es wurden 102 mg (34% d. Th.) der Zielverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 1): R_t = 0.81 min; MS (ESIpos): m/z = 419 $(M+H)^+$

Beispiel 70A

2-[1-(2-Fluorbenzyl)-6-methyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-yl]-4-iod-5,5-dimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on



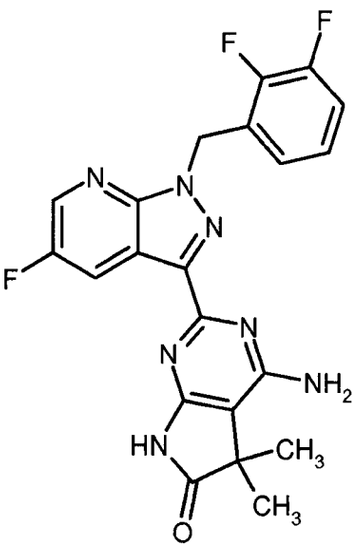
70 mg (0.17 mmol) 4-Amino-2-[1-(2-fluorbenzyl)-6-methyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-yl]-5,5-dimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on wurden mit 3.770 g (14.08 mmol) Diiodmethan sowie 411 mg (3.51 mmol) Isopentylnitrit versetzt. Das Gemisch wurde 8 h bei 85 °C gerührt. Nach dem Abkühlen wurde mit Acetonitril verdünnt und das Gemisch mittels päparativer HPLC gereinigt (Eluent: Acetonitril/Wasser mit, Gradient 30:70 → 95:5). Es wurden 35 mg (24% d. Th.) der Zielverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 4): R_t = 2.37 min; MS (ESIpos): m/z = 530 $(M+H)^+$

Ausserdem wurden 10 mg (14% d. Th.) 2-[1-(2-Fluorbenzyl)-6-methyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-yl]-4-hydroxy-5,5-dimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on erhalten.

Beispiel 71A

4-Amino-2-[1-(2,3-difluorbenzyl)-5-fluor-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5,5-dimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on

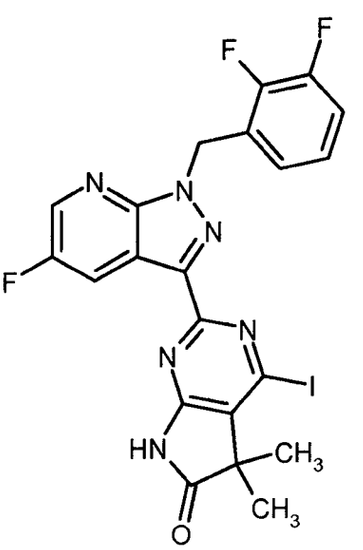


In Analogie zur Darstellung von Beispiel 13A wurden 5.00 g (13.687 mmol) 1-(2,3-Difluorbenzyl)-5-fluor-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carboximidamid-Acetat (Beispiel 64A aus WO 2012/004258, Seite 102-103) umgesetzt. Es wurden 5.13 g der Titelverbindung erhalten (85 % d. Th.).

LC-MS (Methode 1) R_t = 0.97 min; MS (ESIpos): m/z = 440 $[M+H]^+$

Beispiel 72A

2-[1-(2,3-Difluorbenzyl)-5-fluor-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-4-iod-5,5-dimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on



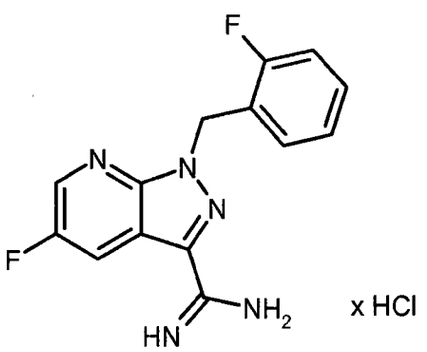
In Analogie zur Darstellung von Beispiel 16A wurden 5.11 g (11.629 mmol) Beispiel 71A umgesetzt. Es wurden 2.39 g der Titelverbindung erhalten (85 % d. Th.).

LC-MS (Methode 1) R_t = 1.25 min; MS (ESIpos): m/z = 551 $[M+H]^+$

Neben der Titelverbindung wurden 660 mg (12 % d. Th.) 2-[1-(2,3-Difluorbenzyl)-5-fluor-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-4-hydroxy-5,5-dimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on (Beispiel 116) erhalten.

Beispiel 73A

5-Fluor-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carboximidamid-Hydrochlorid



406.0 g (1.50 mol) der Verbindung aus Beispiel 10A wurden in 2.08 L Ethanol suspendiert. Anschließend wurden 54.1 g (0.30 mol) Natriummethanolat in Methanol (30%ig) zugegeben und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Es wurden 88.4 g (1.65 mol) Ammoniumchlorid zugegeben, auf 65°C erhitzt und 3.5 h bei 65°C gerührt. Die Lösemittel wurden abdestilliert und der Rückstand mit 1.6 L Ethylacetat über Nacht gerührt. Der ausgefallene Feststoff wurde abgesaugt, zweimal mit je 140 ml Ethylacetat gewaschen und im Vakuumtrockenschrank bei 50°C unter leichtem Stickstoffstrom getrocknet. Man erhielt 441.4 g (90.7 % d. Th.) der Titelverbindung.

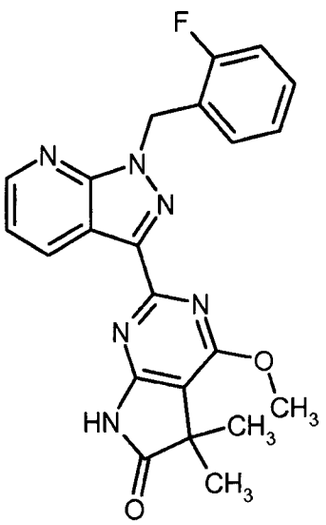
MS (ESIpos): m/z = 288 $(M+H)^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 5.90 (s, 2H), 7.15 - 7.20 (m, 1H), 7.22 - 7.28 (m, 1H), 7.29 - 7.35 (m, 1H), 7.36 - 7.43 (m, 1H), 8.48 (dd, 1H), 8.86 (dd, 1H), 9.35 (br. s, 3H) ppm.

Ausführungsbeispiele:

Beispiel 1

2-[1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-4-methoxy-5,5-dimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on



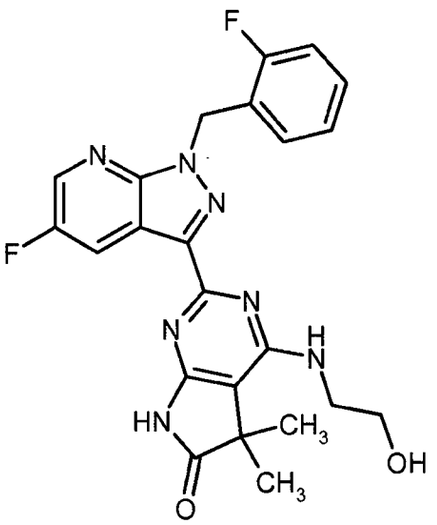
100 mg (0.194 mmol) Beispiel 15A wurden in einem mikrowellengeeigneten Reaktionsgefäß mit Methanol (3 ml), 126 mg (0.389 mmol) Cäsiumcarbonat, 3.7 mg (0.019 mmol) Kupfer-(I)-iodid und 9 mg (0.039 mmol) 3,4,7,8-Tetramethyl-1,10-Phenanthrolin versetzt. Es wurde unter Ultraschallbehandlung für 5 min mit Argon gespült und anschliessend mit einem entsprechenden Septum verschlossen. Danach wurde in 3 Zyklen für jeweils 2 h bei 140 °C in der Mikrowelle erhitzt. Nach Abkühlen wurde das Reaktionsgemisch filtriert, eingeengt und der Rückstand wurde mittels präparativer HPLC gereinigt (Acetonitril:Wasser (+0.05 % Ameisensäure) - Gradient). Es wurden 32 mg der Titelverbindung erhalten (39 % d. Th.).

LC-MS (Methode 1): R_t = 1.08 min; MS (EIpos): m/z = 419 $[M+H]^+$.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.35 (s, 6H), 4.15 (s, 3H), 5.87 (s, 2H), 7.13-7.26 (m, 3H), 7.34-7.38 (m, 1H), 7.45 (dd, 1H), 8.68 (dd, 1H), 8.91 (dd, 1H), 11.44 (s br, 1H).

Beispiel 2

2-[5-Fluor-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-4-[(2-hydroxyethyl)amino]-5,5-dimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on



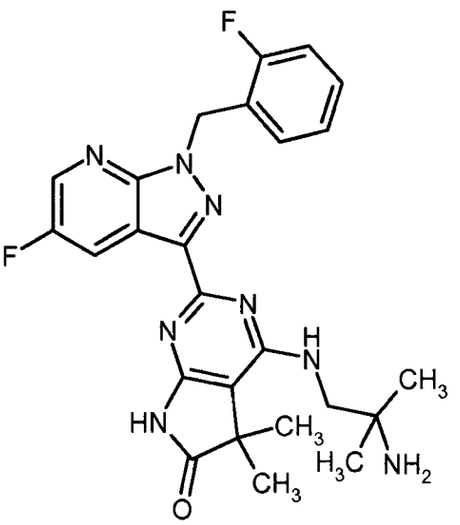
100 mg (0.115 mmol, ca. 61% Reinheit) Beispiel 16A wurden in einem mikrowellengeeigneten Reaktionsgefäß in 1-Methyl-2-pyrrolidon (2 ml) gelöst und mit 0.75 ml Aminoethanol versetzt. Anschliessend wurde mit einem entsprechenden Septum verschlossen und für 5 h bei 150 °C in der Mikrowelle erhitzt. Nach Abkühlen wurde das Reaktionsgemisch mittels präparativer HPLC gereinigt (Acetonitril:Wasser (+0.05 % Ameisensäure) - Gradient). Es wurden 68 mg der Titelverbindung erhalten (100 % d. Th., 94 %-ige Reinheit laut LC/MS).

LC-MS (Methode 3): R_t = 0.94 min; MS (ElPos): m/z = 466 $[M+H]^+$.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.36 (s, 6H), 3.29 (s, Signal überlagert von Wasser-Signal, 2H), 3.64 (s, 2H), 4.82 (t, 1H), 5.83 (s, 2H), 6.65 (t br, 1H), 7.13-7.25 (m, 3H), 7.33-7.39 (m, 1H), 8.55 (dd, 1H), 8.71 (dd, 1H), 11.00 (s br, 1H).

Beispiel 3

4-[(2-Amino-2-methylpropyl)amino]-2-[5-fluor-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5,5-dimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on



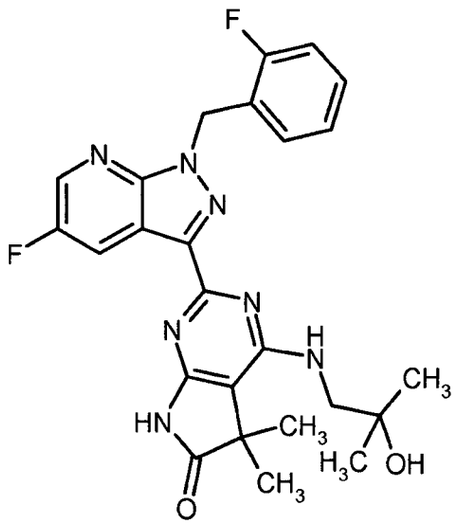
100 mg (0.115 mmol, ca. 61% Reinheit) Beispiel 16A wurden in einem mikrowellengeeigneten Reaktionsgefäß in 1-Methyl-2-pyrrolidon (2 ml) gelöst und mit 0.75 ml 2-Methylpropan-1,2-diamin versetzt. Anschliessend wurde mit einem entsprechenden Septum verschlossen und für 3 h bei 150 °C in der Mikrowelle erhitzt. Nach Abkühlen wurde das Reaktionsgemisch mittels präparativer HPLC gereinigt (Acetonitril:Wasser (+0.05 % Ameisensäure) - Gradient). Es wurden 57 mg der Titelverbindung erhalten (100 % d. Th.).

LC-MS (Methode 3): R_t = 0.82 min; MS (EIpos): m/z = 493 $[M+H]^+$.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.21 (s, 6H), 1.41 (s, 6H), 3.67 (Signal überlagert mit Wasser-Signal wahrscheinlich 2H), 5.84 (s, 2H), 6.98 (m br, 1H), 7.15 (t, 1H), 7.20-7.26 (m, 2H), 7.34-7.39 (m, 1H), 8.56 (dd, 1H), 8.73 (dd, 1H), Signale für -NH-C=O und -NH_2 nicht beobachtet.

Beispiel 4

2-[5-Fluor-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-4-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]-5,5-dimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on



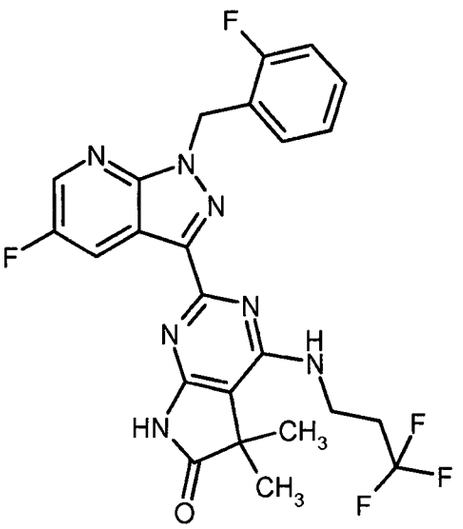
100 mg (0.115 mmol, ca. 61% Reinheit) Beispiel 16A wurden in einem mikrowellengeeigneten Reaktionsgefäß in 1-Methyl-2-pyrrolidon (2 ml) gelöst und mit 0.5 ml 1-Amino-2-methylpropan-2-ol versetzt. Anschliessend wurde mit einem entsprechenden Septum verschlossen und für 3 h bei 150 °C in der Mikrowelle erhitzt. Nach Abkühlen wurde das Reaktionsgemisch mittels präparativer HPLC gereinigt (Acetonitril:Wasser (+0.05 % Ameisensäure) - Gradient). Es wurden 56 mg der Titelverbindung erhalten (100 % d. Th.).

LC-MS (Methode 1): R_t = 1.06 min; MS (EIpos): m/z = 494 $[M+H]^+$.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.15 (s, 6H), 1.39 (s, 6H), 3.60 (d, 2H), 4.76 (s, 1H), 5.82 (s, 2H), 6.41 (t, 1H), 7.15 (t, 1H), 7.20-7.26 (m, 2H), 7.34-7.39 (m, 1H), 8.64 (dd, 1H), 8.72 (dd, 1H), 11.06 (s br, 1H).

Beispiel 5

2-[5-Fluor-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5,5-dimethyl-4-[(3,3,3-trifluorpropyl)amino]-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on



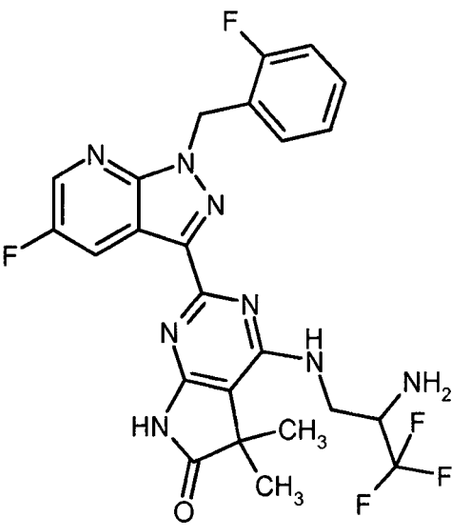
100 mg (0.115 mmol, ca. 61% Reinheit) Beispiel 16A wurden in einem mikrowellengeeigneten Reaktionsgefäß in 1-Methyl-2-pyrrolidon (2 ml) gelöst und mit 0.5 ml 3,3,3-Trifluorpropyl-1-amin versetzt. Anschliessend wurde mit einem entsprechenden Septum verschlossen und für 3 h bei 150 °C in der Mikrowelle erhitzt. Nach Abkühlen wurde das Reaktionsgemisch mittels präparativer HPLC gereinigt (Acetonitril:Wasser (+0.05 % Ameisensäure) - Gradient). Es wurden 60 mg der Titelverbindung erhalten (100 % d. Th.).

LC-MS (Methode 1): R_t = 1.21 min; MS (EIpos): m/z = 518 $[M+H]^+$.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.35 (s, 6H), 2.64-2.71 (m, 2H), 3.82 (q, 2H), 5.83 (s, 2H), 6.88 (t, 1H), 7.15 (t, 1H), 7.20-7.25 (m, 2H), 7.34-7.40 (m, 1H), 8.48 (dd, 1H), 8.72 (dd, 1H), 11.10 (s, 1H).

Beispiel 6

4-[(2-Amino-3,3,3-trifluorpropyl)amino]-2-[5-fluor-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5,5-dimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on



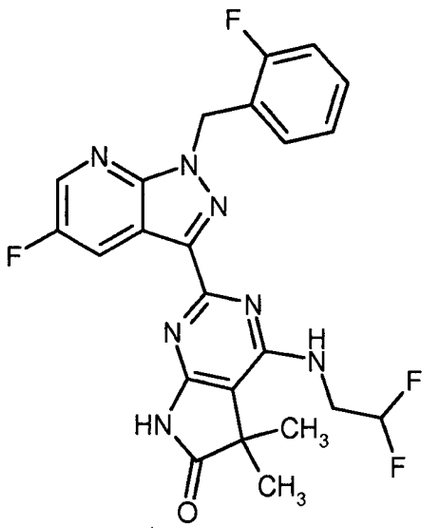
100 mg (0.115 mmol, ca. 61% Reinheit) Beispiel 16A wurden in einem mikrowellengeeigneten Reaktionsgefäß in 1-Methyl-2-pyrrolidon (2 ml) suspendiert, mit 1 ml Diisopropylethylamin und anschliessend mit 300 mg (1.492 mmol) 1-(Trifluormethyl)ethylen-1,2-diamin-Dihydrochlorid versetzt. Anschliessend wurde mit einem entsprechenden Septum verschlossen und für 3 h bei 150 °C in der Mikrowelle erhitzt. Nach Abkühlen wurde das Reaktionsgemisch mittels präparativer HPLC gereinigt (Acetonitril:Wasser (+0.05 % Ameisensäure) - Gradient). Es wurden 5.7 mg der Titelverbindung erhalten (9 % d. Th.).

LC-MS (Methode 1): R_t = 0.98 min; MS (EIpos): m/z = 534 $[M+H]^+$.

H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.37 (d, 6H), 3.47-3.45 (m, 1H), 3.62-3.73 (m, 1H), 3.94-4.00 (m, 1H), 5.83 (s, 2H), 6.82 (t, 1H), 7.15 (t, 1H), 7.20-7.26 (m, 2H), 7.34-7.39 (m, 1H), 8.56 (dd, 1H), 8.72 (br d, 1H), 11.11 (br s, 1H), -NH_2 nicht beobachtet

Beispiel 7

4-[(2,2-Difluorethyl)amino]-2-[5-fluor-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5,5-dimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on



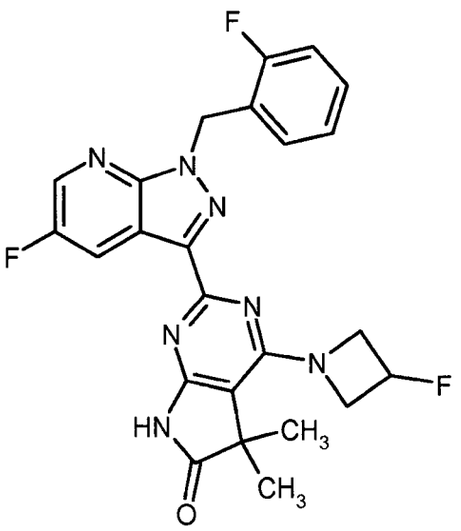
100 mg (0.115 mmol, ca. 61% Reinheit) Beispiel 16A wurden in einem mikrowellengeeigneten Reaktionsgefäß in 1-Methyl-2-pyrrolidon (2 ml) gelöst und mit 0.5 ml 2,2-Difluorethylamin versetzt. Anschliessend wurde mit einem entsprechenden Septum verschlossen und für 3 h bei 150 °C in der Mikrowelle erhitzt. Nach Abkühlen wurde das Reaktionsgemisch mittels präparativer HPLC gereinigt (Acetonitril:Wasser (+0.05 % Ameisensäure) - Gradient). Es wurden 30 mg der Titelverbindung erhalten (55 % d. Th., 100 %).

LC-MS (Methode 1): R_t = 1.15 min; MS (EIpos): m/z = 486 $[M+H]^+$.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.37(s, 6H), 3.91-4.00 (m, 2H), 5.83 (s, 2H), 6.13-6.43 (m, 1H), 7.04 (t, 1H), 7.15 (dd, 1H), 7.20-7.25 (m, 2H), 7.34-7.39 (m, 1H), 8.46 (dd, 1H), 8.72 (dd, 1H), 11.13 (s, 1H).

Beispiel 8

4-(3-Fluorazetidin-1-yl)-2-[5-fluor-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5,5-dimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on



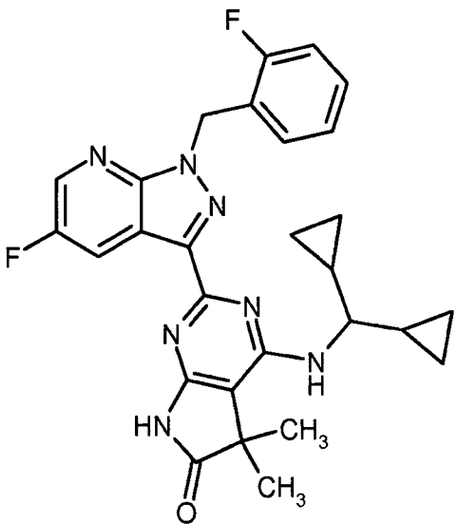
100 mg (0.115 mmol, ca. 61% Reinheit) Beispiel 16A wurden in einem mikrowellengeeigneten Reaktionsgefäß in 1-Methyl-2-pyrrolidon (2 ml) gelöst, mit 0.314 ml (1.800 mmol) N,N-Diisopropylethylamin und mit 200 mg (1.793 mmol) 3-Fluorazetidin-Hydrochlorid versetzt. Anschliessend wurde mit einem entsprechenden Septum verschlossen und für 3 h bei 150 °C in der Mikrowelle erhitzt. Nach Abkühlen wurde das Reaktionsgemisch mittels präparativer HPLC gereinigt (Acetonitril:Wasser (+0.05 % Ameisensäure) - Gradient). Es wurden 22 mg der Titelverbindung erhalten (41 % d. Th.).

LC-MS (Methode 1): R_t = 1.19 min; MS (EIpos): m/z = 480 $[M+H]^+$.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.35 (s, 6H), 4.34-4.42 (m, 2H), 4.63-4.73 (m, 2H), 5.48-5.66 (m, 1H), 5.84 (s, 2H), 7.13-7.25 (m, 3H), 7.34-7.40 (m, 1H), 8.52 (dd, 1H), 8.73 (dd, 1H), 11.27 (s, 1H).

Beispiel 9

4-[(Dicyclopropylmethyl)amino]-2-[5-fluor-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5,5-dimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on



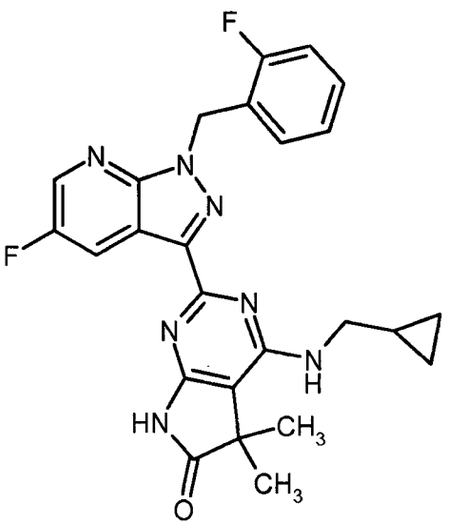
100 mg (0.115 mmol, ca. 61% Reinheit) Beispiel 16A wurden in einem mikrowellengeeigneten Reaktionsgefäß in 1-Methyl-2-pyrrolidon (2 ml) gelöst und mit 0.5 ml Dicyclopropylmethylamin versetzt. Anschliessend wurde mit einem entsprechenden Septum verschlossen und für 3 h bei 150 °C in der Mikrowelle erhitzt. Nach Abkühlen wurde das Reaktionsgemisch mittels präparativer HPLC gereinigt (Acetonitril:Wasser (+0.05 % Ameisensäure) - Gradient). Es wurden 25 mg der Titelverbindung erhalten (42 % d. Th.,).

LC-MS (Methode 1): R_t = 1.34 min; MS (EIpos): m/z = 516 $[M+H]^+$.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 0.28-0.41 (m, 6H), 0.49-0.58 (m, 2H), 1.25-1.34 (m, 2H), 1.40 (s, 6H), 3.49 (dd, 1H), 5.81 (s, 2H), 6.40 (d, 1H), 7.14 (t, 1H), 7.20-7.24(m, 2H), 7.34-7.39 (m, 1H), 8.37 (dd, 1H), 8.72 (m, 1H), 11.02 (s br, 1H).

Beispiel 10

4-[(Cyclopropylmethyl)amino]-2-[5-fluor-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5,5-dimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on



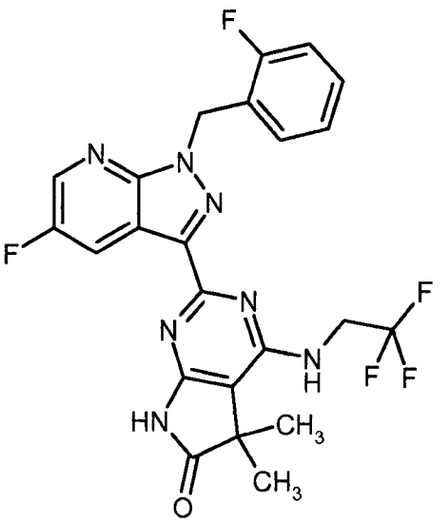
100 mg (0.115 mmol, ca. 61% Reinheit) Beispiel 16A wurden in einem mikrowellengeeigneten Reaktionsgefäß in 1-Methyl-2-pyrrolidon (2 ml) gelöst und mit 0.5 ml Aminomethylcyclopropan versetzt. Anschliessend wurde mit einem entsprechenden Septum verschlossen und für 3 h bei 150 °C in der Mikrowelle erhitzt. Nach Abkühlen wurde das Reaktionsgemisch mittels präparativer HPLC gereinigt (Acetonitril:Wasser (+0.05 % Ameisensäure) - Gradient). Es wurden 45 mg der Titelverbindung erhalten 82 % d. Th.).

LC-MS (Methode 1): R_t = 1.22 min; MS (EIpos): m/z = 476 $[M+H]^+$.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 0.31-0.34 (m, 2H), 0.42-0.46 (m, 2H), 1.21-1.26 (m, 1H), 1.37 (s, 6H), 3.45 (t, 2H), 5.83 (s, 2H), 6.88 (t, 1H), 7.15 (t, 1H), 7.21-7.25 (m, 2H), 7.34-7.39 (m, 1H), 8.57 (dd, 1H), 8.72 (m, 1H), 11.02 (s br, 1H).

Beispiel 11

2-[5-Fluor-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5,5-dimethyl-4-[(2,2,2-trifluorethyl)amino]-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on



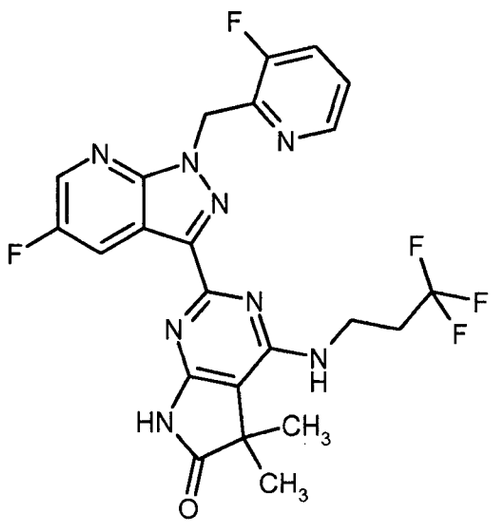
100 mg (0.115 mmol, ca. 61% Reinheit) Beispiel 16A wurden in einem mikrowellengeeigneten Reaktionsgefäß in 1-Methyl-2-pyrrolidon (2 ml) gelöst und mit 1 ml 2,2,2-Trifluorethylamin versetzt. Anschliessend wurde mit einem entsprechenden Septum verschlossen und für 20 h bei 150 °C in der Mikrowelle erhitzt. Nach Abkühlen wurde das Reaktionsgemisch mittels präparativer HPLC gereinigt (Acetonitril:Wasser (+0.05 % Ameisensäure) - Gradient). Es wurden 35 mg der Titelverbindung erhalten 61 % d. Th.).

LC-MS (Methode 1): R_t = 1.12 min; MS (EIpos): m/z = 504 $[M+H]^+$.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.39 (s, 6H), 4.35-4.43 (m, 2H), 5.84 (s, 2H), 7.15 (t, 1H), 7.20-7.25 (m, 3H), 7.34-7.40 (m, 1H), 8.46 (dd, 1H), 8.73 (m, 1H), 11.22 (s br, 1H).

Beispiel 12

2-{5-Fluor-1-[(3-fluorpyridin-2-yl)methyl]-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl}-5,5-dimethyl-4-[(3,3,3-trifluorpropyl)amino]-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on



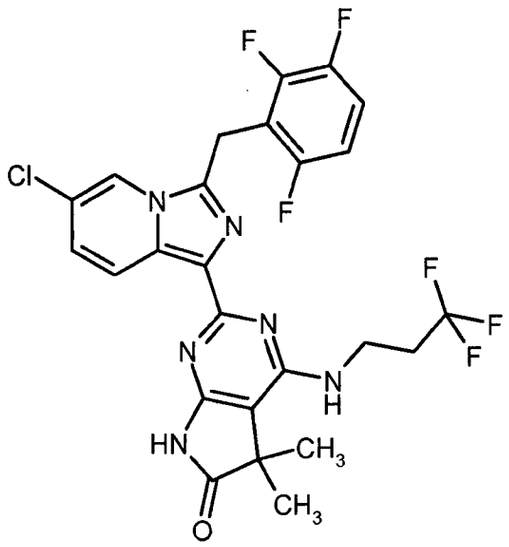
350 mg (0.361 mmol, ca. 55% Reinheit) Beispiel 21A wurden in einem mikrowellengeeigneten Reaktionsgefäß in 1-Methyl-2-pyrrolidon (4 ml) gelöst und mit 1.2 ml 3,3,3-Trifluorpropyl-1-amin versetzt. Anschliessend wurde mit einem entsprechenden Septum verschlossen und für 3 h bei 150 °C in der Mikrowelle erhitzt. Nach Abkühlen wurde das Reaktionsgemisch mittels präparativer HPLC gereinigt (Acetonitril:Wasser (+0.05 % Ameisensäure) - Gradient). Es wurden 108 mg der Titelverbindung erhalten (57 % d. Th.).

LC-MS (Methode 1): R_t = 1.08 min; MS (EIpos): m/z = 519 $[M+H]^+$.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.35 (s, 6H), 2.62-2.72 (m, 2H), 3.82 (q, 2H), 5.96 (s, 2H), 6.82 (t, 1H), 7.42-7.45 (m, 1H), 7.76 (t, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.48 (dd, 1H), 8.67 (br s, 1H), 11.03 (s, 1H).

Beispiel 13

2-[6-Chlor-3-(2,3,6-trifluorbenzyl)imidazo[1,5-a]pyridin-1-yl]-5,5-dimethyl-4-[(3,3,3-trifluorpropyl)amino]-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on



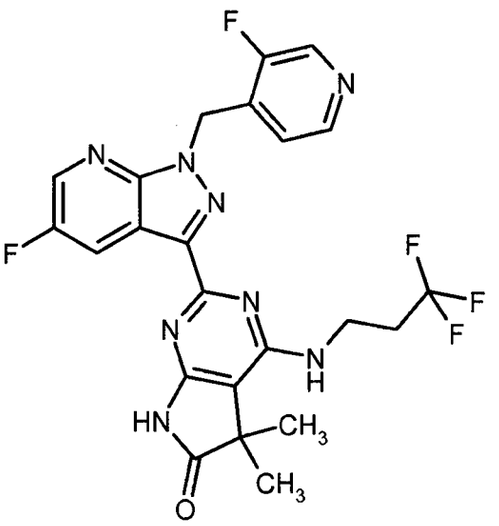
128 mg (0.219 mmol) Beispiel 22A wurden in einem mikrowellengeeigneten Reaktionsgefäß in 1-Methyl-2-pyrrolidon (2.334 ml) gelöst und mit 0.584 ml 3,3,3-Trifluorpropyl-1-amin versetzt. Anschliessend wurde mit einem entsprechenden Septum verschlossen und für 3 h bei 150 °C in der Mikrowelle erhitzt. Nach Abkühlen wurde das Reaktionsgemisch mittels präparativer HPLC gereinigt (Acetonitril:Wasser (+0.05 % Ameisensäure) - Gradient). Es wurden 57 mg der Titelverbindung erhalten (46 % d. Th.).

LC-MS (Methode 1): R_t = 1.21 min; MS (EIpos): m/z = 569 $[M+H]^+$.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.31 (s, 6H), 2.62-2.71 (m, 2H), 3.73 (q, 2H), 4.53 (s, 2H), 6.69 (t, 1H), 7.05 (dd, 1H), 7.17-7.24 (m, 1H), 7.46-7.55 (m, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.80 (s, 1H), 10.91 (s, 1H).

Beispiel 14

2-{5-Fluor-1-[(3-fluorpyridin-2-yl)methyl]-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl}-5,5-dimethyl-4-[(3,3,3-trifluorpropyl)amino]-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on



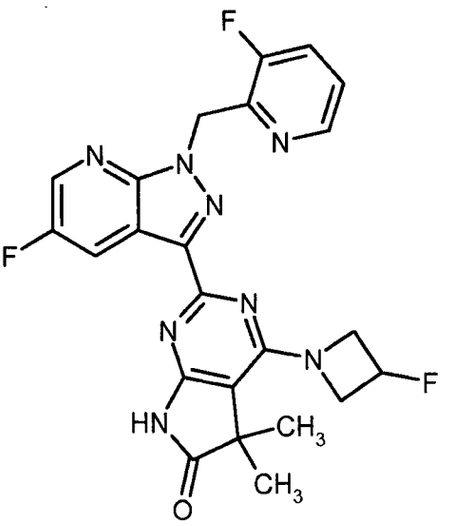
150 mg (0.186 mmol, ca. 66% Reinheit) der unter Beispiel 28A erhaltenen Verbindung wurden in einem mikrowellengeeigneten Reaktionsgefäß in 1-Methyl-2-pyrrolidon (3.6 ml) gelöst und mit 0.9 ml 3,3,3-Trifluorpropyl-1-amin versetzt. Anschliessend wurde mit einem entsprechenden Septum verschlossen und für 3 h bei 150 °C in der Mikrowelle erhitzt. Nach Abkühlen wurde das Reaktionsgemisch mittels präparativer HPLC gereinigt (Acetonitril:Wasser (+0.05 % Ameisensäure) - Gradient). Es wurden 33 mg der Titelverbindung erhalten (34 % d. Th.).

LC-MS (Methode 1): R_t = 1.00 min; MS (EIpos): m/z = 519 $[M+H]^+$.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.36 (s, 6H), 2.61-2.74 (m, 2H), 3.82 (q, 2H), 5.92 (s, 2H), 6.89 (t, 1H), 7.13 (t, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.50 (dd, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.73 (dd, 1H), 11.10 (s, 1H).

Beispiel 15

4-(3-Fluorazetidin-1-yl)-2-{5-fluor-1-[(3-fluorpyridin-2-yl)methyl]-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl}-5,5-dimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on



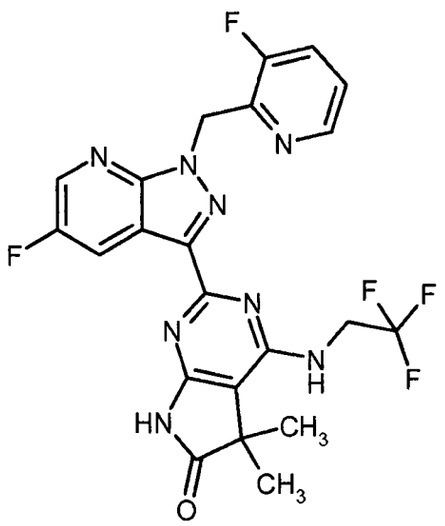
150 mg (0.155 mmol, ca. 55% Reinheit) der unter Beispiel 21A erhaltenen Verbindung wurden in einem mikrowellengeeigneten Reaktionsgefäß in 1-Methyl-2-pyrrolidon (2.7 ml) gelöst, mit 0.423 ml (2.430 mmol) N,N-Diisopropylethylamin und mit 270 mg (2.420 mmol) 3-Fluorazetidin Hydrochlorid versetzt. Anschliessend wurde mit einem entsprechenden Septum verschlossen und für 3 h bei 150 °C in der Mikrowelle erhitzt. Nach Abkühlen wurde das Reaktionsgemisch mittels präparativer HPLC gereinigt (Acetonitril:Wasser (+0.05 % Ameisensäure) - Gradient). Es wurden 30 mg der Titelverbindung erhalten (40 % d. Th.).

LC-MS (Methode 1): R_t = 0.97 min; MS (EIpos): m/z = 481 $[M+H]^+$.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.35 (s, 6H), 4.34-4.42 (m, 2H), 4.63-4.73 (m, 2H), 5.48-5.65 (m, 1H), 5.98 (s, 2H), 7.41-7.45 (m, 1H), 7.74-7.79 (m, 1H), 8.24-8.28 (m, 1H), 8.52 (dd, 1H), 8.68 (dd, 1H), 11.22 (s, 1H).

Beispiel 16

2-{5-Fluor-1-[(3-fluorpyridin-2-yl)methyl]-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl}-5,5-dimethyl-4-[(2,2,2-trifluorethyl)amino]-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on



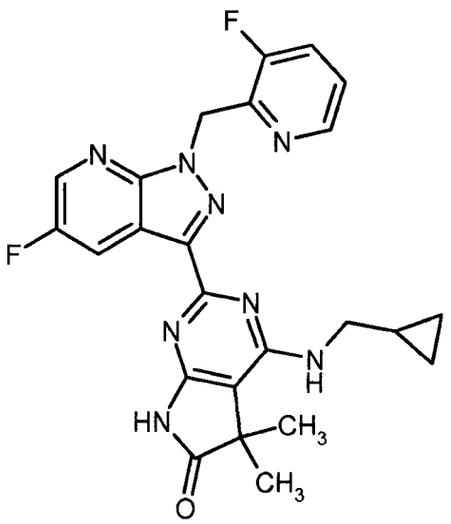
150 mg (0.155 mmol, ca. 55% Reinheit) der unter Beispiel 21A erhaltenen Verbindung wurden in einem mikrowellengeeigneten Reaktionsgefäß in 1-Methyl-2-pyrrolidon (2.7 ml) gelöst und mit 0.675 ml 2,2,2-Trifluorethylamin versetzt. Anschliessend wurde mit einem entsprechenden Septum verschlossen und für 21 h bei 150 °C in der Mikrowelle erhitzt. Nach Abkühlen wurde das Reaktionsgemisch mittels präparativer HPLC gereinigt (Acetonitril:Wasser (+0.05 % Ameisensäure) - Gradient). Es wurden 31 mg der Titelverbindung erhalten (39 % d. Th.).

LC-MS (Methode 1): R_t = 0.99 min; MS (EIpos): m/z = 505 $[M+H]^+$.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.39 (s, 6H), 4.35-4.44 (m, 2H), 5.98 (s, 2H), 7.19 (t, 1H), 7.41-7.45 (m, 1H), 7.74-7.79 (m, 1H), 8.24-8.28 (m, 1H), 8.46 (dd, 1H), 8.68 (dd, 1H), 11.16 (s br, 1H).

Beispiel 17

4-[(Cyclopropylmethyl)amino]-2-{5-fluor-1-[(3-fluorpyridin-2-yl)methyl]-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl}-5,5-dimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on



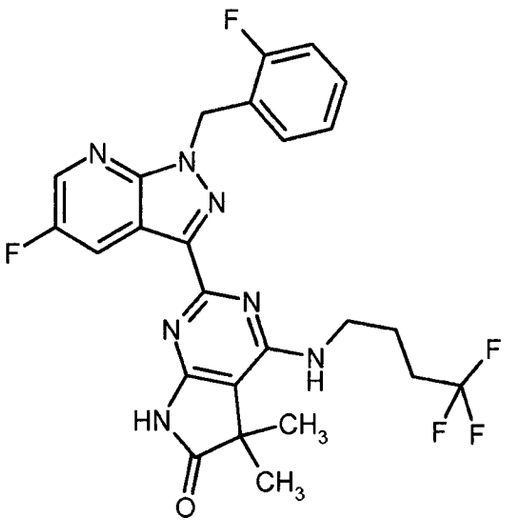
200 mg (0.206 mmol, ca. 55% Reinheit) der unter Beispiel 21A erhaltenen Verbindung wurden in einem mikrowellengeeigneten Reaktionsgefäß in 1-Methyl-2-pyrrolidon (4 ml) gelöst und mit 1 ml Aminomethylcyclopropan versetzt. Anschliessend wurde mit einem entsprechenden Septum verschlossen und für 3 h bei 150 °C in der Mikrowelle erhitzt. Nach Abkühlen wurde das Reaktionsgemisch mittels präparativer HPLC gereinigt (Acetonitril:Wasser (+0.05 % Ameisensäure) - Gradient). Es wurden 64 mg der Titelverbindung erhalten (65 % d. Th.).

LC-MS (Methode 1): R_t = 1.09 min; MS (Elpos): m/z = 477 $[M+H]^+$.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 0.30-0.33 (m, 2H), 0.42-0.46 (m, 2H), 1.21-1.27 (m, 1H), 1.37 (s, 6H), 3.46 (t, 2H), 5.96 (s, 2H), 6.78-6.85 (m, 1H), 7.41-7.45 (m, 1H), 7.76 (t, 1H), 8.24-8.28 (m, 1H), 8.57 (dd, 1H), 8.67 (dd, 1H), 10.95 (s br, 1H).

Beispiel 18

2-[5-Fluor-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5,5-dimethyl-4-[(4,4,4-trifluorbutyl)amino]-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on



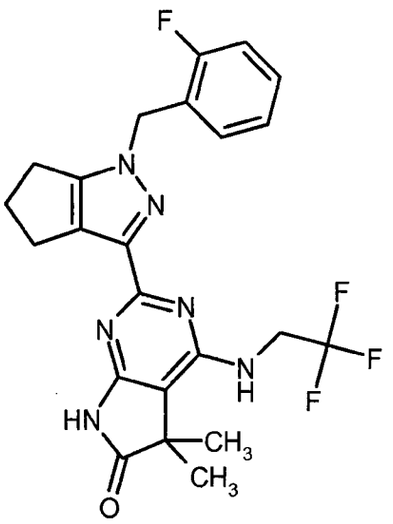
150 mg (0.186 mmol, ca. 66% Reinheit) der unter Beispiel 16A erhaltenen Verbindung wurden in einem mikrowellengeeigneten Reaktionsgefäß in 1-Methyl-2-pyrrolidon (3 ml) gelöst und mit 0.4 ml 4,4,4-Trifluorbutylamin versetzt. Anschliessend wurde mit einem entsprechenden Septum verschlossen und für 3 h bei 150 °C in der Mikrowelle erhitzt. Nach Abkühlen wurde das Reaktionsgemisch mittels präparativer HPLC gereinigt (Acetonitril:Wasser (+0.05 % Ameisensäure) - Gradient). Es wurden 47 mg der Titelverbindung erhalten (48 % d. Th.).

LC-MS (Methode 1): R_t = 1.19 min; MS (ElPos): m/z = 532 $[M+H]^+$.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.37 (s, 6H), 1.87-1.94 (m, 2H), 2.30-2.43 (m, 2H), 3.63 (q, 2H), 5.83 (s, 2H), 6.81 (t, 1H), 7.12-7.17 (m, 1H), 7.21-7.25 (m, 2H), 7.34-7.39 (m, 1H), 8.47 (dd, 1H), 8.72 (dd, 1H), 11.04 (s, 1H).

Beispiel 19

2-[1-(2-Fluorbenzyl)-1,4,5,6-tetrahydrocyclopenta[c]pyrazol-3-yl]-5,5-dimethyl-4-[(2,2,2-trifluorethyl)amino]-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on



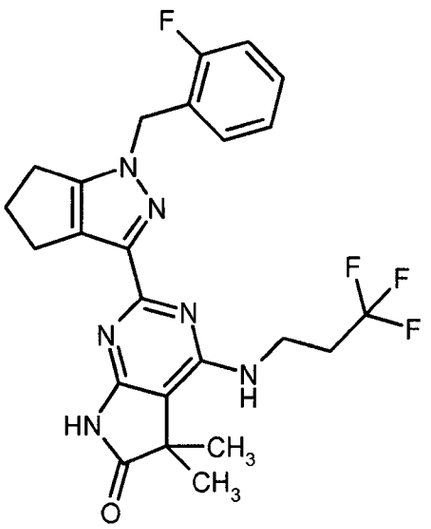
Es wurden 50 mg (0.09 mmol) 2-[1-(2-Fluorbenzyl)-1,4,5,6-tetrahydrocyclopenta[c]pyrazol-3-yl]-4-iod-5,5-dimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on (Beispiel 33A) in 1 ml absolutem NMP gelöst und mit 336 mg (3.70 mmol) 2,2,2-Trifluorethanamin versetzt. Das Gemisch wurde 2h bei 150°C, 18h bei 150°C, 2h bei 160°C, 2h bei 170°C und 5h bei 170°C in der Mikrowelle erhitzt. Die Reaktionslösung wurde filtriert und mittels päparativer HPLC gereinigt (Eluent: Acetonitril/Wasser mit 0.1% Ameisensäure, Gradient 20:80 → 100:0). Es wurden 18 mg (Reinheit 88%, 36% d. Th.) der Zielverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 1): R_t = 1.09 min; MS (ESIpos): m/z = 475 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.34 (s, 6H), 2.64 (t, 2H), 2.79 (t, 2H), 4.24-4.32 (m, 2H), 5.30 (s, 2H), 7.01 (t, 1H), 7.18-7.28 (m, 3H), 7.36-7.42 (m, 1H), 11.01 (s, 1H).

Beispiel 20

2-[1-(2-Fluorbenzyl)-1,4,5,6-tetrahydrocyclopenta[c]pyrazol-3-yl]-5,5-dimethyl-4-[(3,3,3-trifluorpropyl)amino]-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on



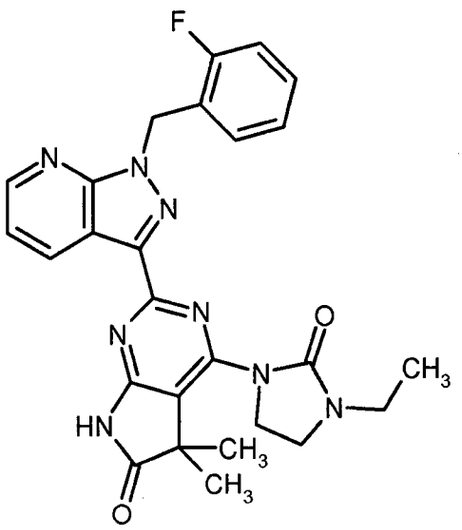
Es wurden 40 mg (0.07 mmol) 2-[1-(2-Fluorbenzyl)-1,4,5,6-tetrahydrocyclopenta[c]pyrazol-3-yl]-4-iod-5,5-dimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on (Beispiel 33A) in 1 ml absolutem NMP gelöst und mit 334 mg (2.96 mmol) 3,3,3-Trifluorpropan-1-amin versetzt. Das Gemisch wurde 2h bei 150°C und 1h bei 150°C in der Mikrowelle erhitzt. Die Reaktionslösung wurde filtriert und mittels päparativer HPLC gereinigt (Eluent: Acetonitril/Wasser mit 0.1% Salzsäure, Gradient 20:80 → 100:0). Es wurden 27 mg (Reinheit 93%, 70% d. Th.) der Zielverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 1): R_t = 1.17 min; MS (ESIpos): m/z = 489 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.32 (s, 6H), 2.57-2.67 (m, 4H), 2.80 (t, 2H), 3.68-3.73 (m, 2H), 5.32 (s, 2H), 6.85 (s br, 1H), 7.19-7.29 (m, 3H), 7.37-7.42 (m, 1H), 10.93 (s, 1H).

Beispiel 21

4-(3-Ethyl-2-oxoimidazolidin-1-yl)-2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5,5-dimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on



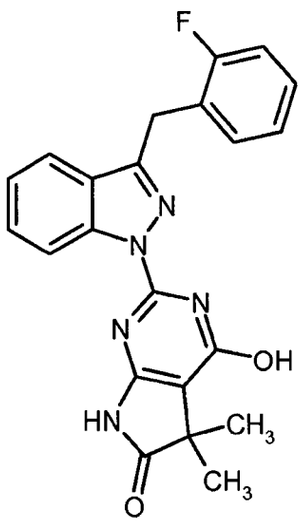
Unter Argonatmosphäre wurden 150 mg (Reinheit 62%, 0.18 mmol) 2-[1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-4-iod-5,5-dimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on (Beispiel 15A) in 2 ml absolutem Acetonitril suspendiert und mit 413 mg (3.62 mmol) 1-Ethylimidazolidin-2-on, 118 mg (0.36 mmol) Cäsiumcarbonat, 5 mg (0.04 mmol) Kupfer(I)oxid sowie 20 mg (0.15 mmol) 2-Hydroxybenzaldehydoxim versetzt. Das Gemisch wurde 1h bei 200°C in der Mikrowelle erhitzt. Die Reaktionslösung wurde filtriert und mittels päparativer HPLC gereinigt (Eluent: Acetonitril/Wasser, Gradient 20:80 → 100:0). Es wurden 35 mg (Reinheit 91%, 35% d. Th.) der Zielverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 1): R_t = 1.03 min; MS (ESIpos): m/z = 501 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.13 (t, 3H), 1.41 (s, 6H), 3.28 (q, 2H), 3.57 (t, 2H), 3.97 (t, 2H), 5.87 (s, 2H), 7.12-7.25 (m, 3H), 7.34-7.38 (m, 1H), 7.44 (dd, 1H), 8.67 (dd, 1H), 8.83 (dd, 1H), 11.63 (s, 1H).

Beispiel 22

2-[3-(2-Fluorbenzyl)-1H-indazol-1-yl]-4-hydroxy-5,5-dimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on



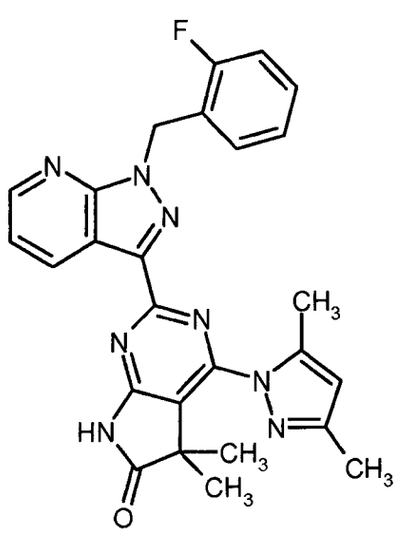
Die Titelverbindung wurde als Nebenkomponente bei der Versuchsdurchführung zu Beispiel 38A erhalten. Ausbeute: 57 mg (9 % d. Th., 86%-ige Reinheit)

LC-MS (Methode 1): R_t = 1.03 min; MS (ESIpos): m/z = 404 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.33 (s, 6H), 4.42 (s, 2H), 7.13-7.23 (m, 2H), 7.28-7.44 (m, 3H), 7.57-7.61 (m, 1H), 7.73 (d, 1H), 3H nicht eindeutig zuzuordnen.

Beispiel 23

4-(3,5-Dimethyl-1H-pyrazol-1-yl)-2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5,5-dimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on



Unter Argonatmosphäre wurden 150 mg (Reinheit 62%, 0.18 mmol) 2-[1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-4-iod-5,5-dimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on (Beispiel 15A) in 2 ml absolutem Acetonitril suspendiert und mit 26 mg (0.27 mmol) 3,5-

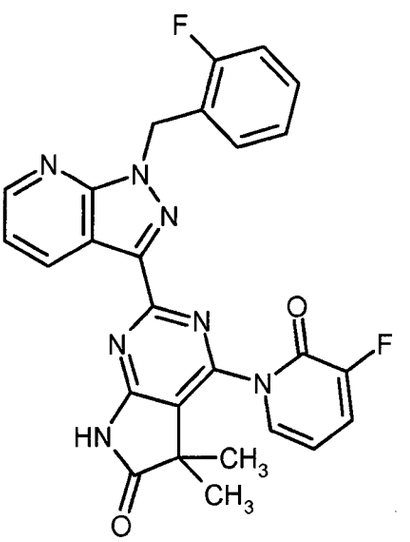
Dimethyl-1H-pyrazol, 118 mg (0.36 mmol) Cäsiumcarbonat, 5 mg (0.04 mmol) Kupfer(I)oxid sowie 20 mg (0.15 mmol) 2-Hydroxybenzaldehydoxim versetzt. Das Gemisch wurde 1h bei 150°C in der Mikrowelle erhitzt. Anschließend wurden 346 mg (3.62 mmol) 3,5-Dimethyl-1H-pyrazol addiert und das Gemisch für 45 min bei 200°C in der Mikrowelle erhitzt. Die Reaktionslösung wurde filtriert und mittels päparativer HPLC gereinigt (Eluent: Acetonitril/Wasser, Gradient 20:80 → 100:0). Es wurden 20 mg (23% d. Th.) der Zielverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 1): R_t = 1.23 min; MS (ESIpos): m/z = 483 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.43 (s, 6H), 2.27 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 5.87 (s, 2H), 6.22 (s, 1H), 7.16 (t, 1H), 7.21-7.30 (m, 2H), 7.35-7.39 (m, 1H), 7.46 (dd, 1H), 8.69 (dd, 1H), 8.79 (dd, 1H), 11.76 (s, 1H).

Beispiel 24

2-[1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-4-(3-fluor-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-5,5-dimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on



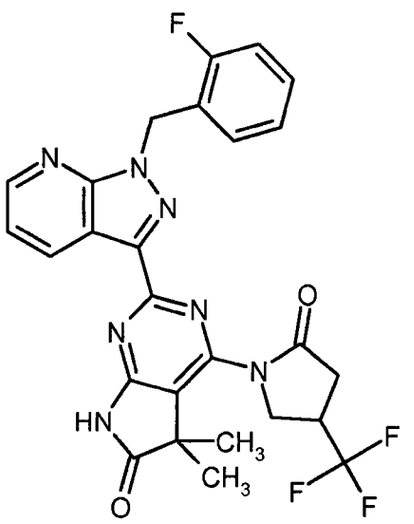
Unter Argonatmosphäre wurden 200 mg (Reinheit 62%, 0.24 mmol) 2-[1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-4-iod-5,5-dimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on (Beispiel 15A) in 2.5 ml absolutem Acetonitril suspendiert und mit 545 mg (4.82 mmol) 3-Fluorpyridin-2-ol, 157 mg (0.48 mmol) Cäsiumcarbonat, 7 mg (0.05 mmol) Kupfer(I)oxid sowie 20 mg (0.15 mmol) 2-Hydroxybenzaldehydoxim versetzt. Das Gemisch wurde 1h bei 200°C in der Mikrowelle erhitzt. Die Reaktionslösung wurde filtriert und mittels päparativer HPLC gereinigt (Eluent: Acetonitril/Wasser, Gradient 20:80 → 100:0). Es wurden 20 mg (23% d. Th.) der Zielverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 1): R_t = 1.11 min; MS (ESIpos): m/z = 500 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.49 (s, 6H), 5.81 (s, 2H), 7.10-7.23 (m, 4H), 7.32-7.38 (m, 1H), 7.61-7.65 (m, 2H), 8.07-8.12 (m, 1H), 8.36 (dd, 1H), 8.59 (dd, 1H), 11.75 (s, 1H).

Beispiel 25

2-[1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5,5-dimethyl-4-[2-oxo-4-(trifluormethyl)pyrrolidin-1-yl]-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on



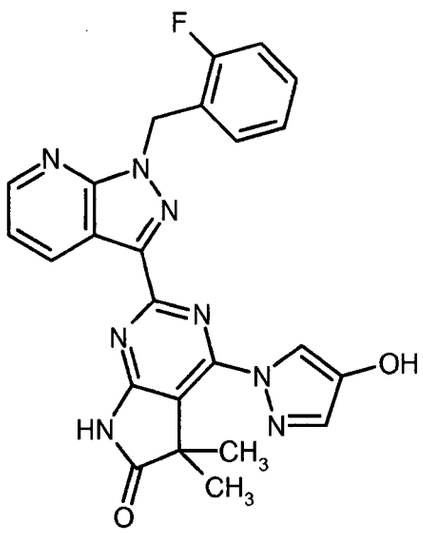
Unter Argonatmosphäre wurden 200 mg (Reinheit 62%, 0.24 mmol) 2-[1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-4-iod-5,5-dimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on (Beispiel 15A) in 2.5 ml absolutem Acetonitril suspendiert und mit 738 mg (4.82 mmol) 4-(Trifluormethyl)pyrrolidin-2-on, 157 mg (0.48 mmol) Cäsiumcarbonat, 7 mg (0.05 mmol) Kupfer(I)oxid sowie 26 mg (0.19 mmol) 2-Hydroxybenzaldehydoxim versetzt. Das Gemisch wurde 1h bei 200°C in der Mikrowelle erhitzt. Die Reaktionslösung wurde filtriert und mittels präparativer HPLC gereinigt (Eluent: Acetonitril/Wasser mit 0.1% Ameisensäure, Gradient 20:80 → 100:0). Es wurden 26 mg (19% d. Th.) der Zielverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 1): R_t = 1.02 min; MS (ESIpos): m/z = 540 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.32 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 2.70 (dd, 1H), 3.08 (dd, 1H), 3.67-3.75 (m, 1H), 3.87(dd, 1H), 4.32 (dd, 1H), 5.88 (s, 2H), 7.14 (t, 1H), 7.16-7.25 (m, 2H), 7.34-7.38 (m, 1H), 7.45 (dd, 1H), 8.69 (dd, 1H), 8.84 (dd, 1H), 11.83 (s, 1H).

Beispiel 26

2-[1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-4-(4-hydroxy-1H-pyrazol-1-yl)-5,5-dimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on



Unter einer Argonatmosphäre wurden 150 mg (Reinheit 62%, 0.18 mmol) 2-[1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-4-iod-5,5-dimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on (Beispiel 15A) in 2 ml absolutem Acetonitril suspendiert und mit 304 mg (3.62 mmol) 1H-Pyrazol-4-ol, 118 mg (0.36 mmol) Cäsiumcarbonat, 5 mg (0.04 mmol) Kupfer(I)oxid sowie 20 mg (0.15 mmol) 2-Hydroxybenzaldehydoxim versetzt. Das Gemisch wurde 1h bei 200°C in der Mikrowelle erhitzt. Die Reaktionslösung wurde filtriert und mittels päparativer HPLC gereinigt (Eluent: Acetonitril/Wasser mit 0.1% Ameisensäure, Gradient 20:80 → 100:0). Es wurden 20 mg (24% d. Th.) der Zielverbindung erhalten.

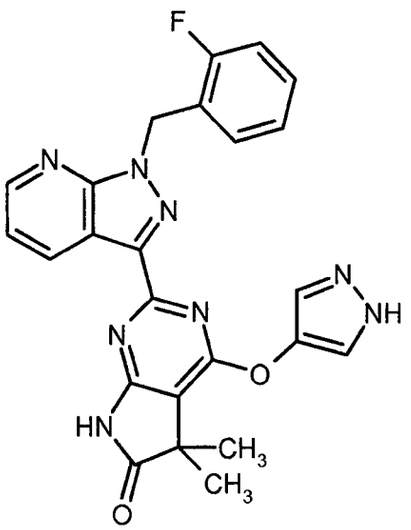
LC-MS (Methode 1): R_t = 1.03 min; MS (ESIpos): m/z = 471 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.59 (s, 6H), 5.89 (s, 2H), 7.15 (t, 1H), 7.22-7.25 (m, 2H), 7.35-7.39 (m, 1H), 7.51 (dd, 1H), 7.72 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.71 (dd, 1H), 8.87 (dd, 1H), 9.37 (s, 1H), 11.75 (s br, 1H).

Ausserdem wurde 2-[1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5,5-dimethyl-4-(1H-pyrazol-4-yloxy)-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on bei diesem Ansatz erhalten (s. Beispiel 27)

Beispiel 27

2-[1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5,5-dimethyl-4-(1H-pyrazol-4-yloxy)-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on



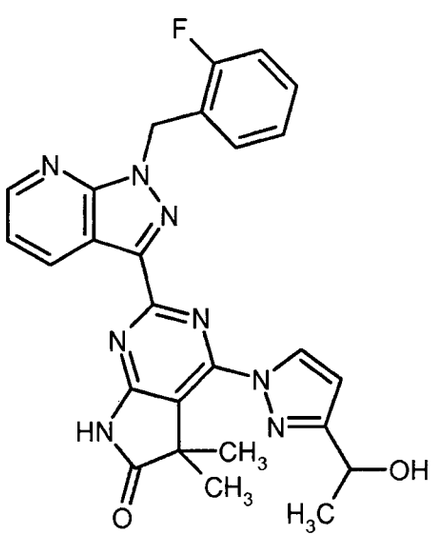
Enstanden bei der Herstellung von Beispiel 26 (s. Beispiel 26). Es wurden 20 mg (23% d. Th.) der Zielverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 1): R_t = 0.94 min; MS (ESIpos): m/z = 471 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.45 (s, 6H), 5.83 (s, 2H), 7.14 (t, 1H), 7.19-7.25 (m, 3H), 7.33-7.38 (m, 1H), 7.67 (s br, 1H), 8.00 (s br, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.62 (dd, 1H), 11.57 (s, 1H), 12.92 (s br, 1H).

Beispiel 28

2-[1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-4-[3-(1-hydroxyethyl)-1H-pyrazol-1-yl]-5,5-dimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on



UnterArgonatmosphäre wurden 150 mg (Reinheit 62%, 0.18 mmol) 2-[1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-4-iod-5,5-dimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on (Beispiel 15A) in 2 ml absolutem Acetonitril suspendiert und mit 405 mg (3.62 mmol) 1-(1H-

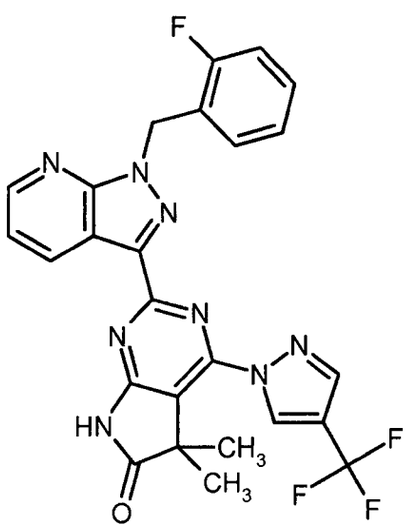
Pyrazol-3-yl)ethanol, 118 mg (0.36 mmol) Cäsiumcarbonat, 5 mg (0.04 mmol) Kupfer(I)oxid sowie 20 mg (0.15 mmol) 2-Hydroxybenzaldehydoxim versetzt. Das Gemisch wurde 1h bei 200°C in der Mikrowelle erhitzt. Die Reaktionslösung wurde filtriert und mittels päparativer HPLC gereinigt (Eluent: Acetonitril/Wasser mit 0.1% Ameisensäure, Gradient 20:80 → 100:0). Es wurden 20 mg (24% d. Th.) der Zielverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 1): R_t = 0.96 min; MS (ESIpos): m/z = 499 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.38 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.86 (d, 3H), 5.66 (q, 1H), 5.84 (s, 2H), 6.20 (d, 1H), 7.13 (t, 1H), 7.20-7.38 (m, 3H), 7.41 (dd, 1H), 7.63 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.69 (dd, 1H), 12.63 (s br, 2H).

Beispiel 29

2-[1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5,5-dimethyl-4-[4-(trifluormethyl)-1H-pyrazol-1-yl]-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on



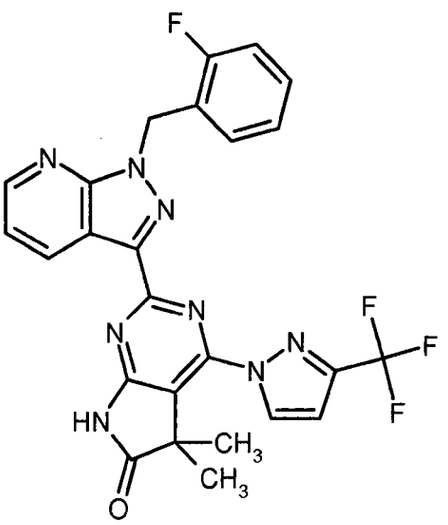
Unter Argonatmosphäre wurden 200 mg (Reinheit 62%, 0.24 mmol) 2-[1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-4-iod-5,5-dimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on (Beispiel 15A) in 2.5 ml absolutem Acetonitril suspendiert und mit 656 mg (4.82 mmol) 4-(Trifluormethyl)-1H-pyrazol, 157 mg (0.48 mmol) Cäsiumcarbonat, 7 mg (0.05 mmol) Kupfer(I)oxid sowie 26 mg (0.19 mmol) 2-Hydroxybenzaldehydoxim versetzt. Das Gemisch wurde 1h bei 200°C in der Mikrowelle erhitzt. Die Reaktionslösung wurde filtriert und mittels päparativer HPLC gereinigt (Eluent: Acetonitril/Wasser mit 0.1% Ameisensäure, Gradient 20:80 → 100:0). Es wurden 85 mg (63% d. Th.) der Zielverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 1): R_t = 1.33 min; MS (ESIpos): m/z = 523 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.56 (s, 6H), 5.91 (s, 2H), 7.15 (t, 1H), 7.20-7.25 (m, 2H), 7.34-7.39 (m, 1H), 7.52 (dd, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.71 (dd, 1H), 8.92 (dd, 1H), 9.30 (s, 1H), 11.99 (s, 1H).

Beispiel 30

2-[1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5,5-dimethyl-4-[3-(trifluormethyl)-1H-pyrazol-1-yl]-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on



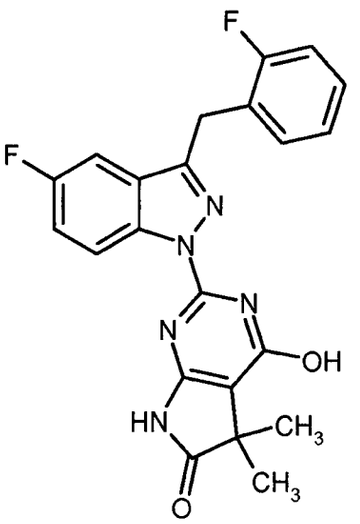
Unter Argonatmosphäre wurden 200 mg (Reinheit 62%, 0.24 mmol) 2-[1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-4-iod-5,5-dimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on (Beispiel 15A) in 2.5 ml absolutem Acetonitril suspendiert und mit 656 mg (4.82 mmol) 3-(Trifluormethyl)-1H-pyrazol, 157 mg (0.48 mmol) Cäsiumcarbonat, 7 mg (0.05 mmol) Kupfer(I)oxid sowie 26 mg (0.19 mmol) 2-Hydroxybenzaldehydoxim versetzt. Das Gemisch wurde 1h bei 200°C in der Mikrowelle erhitzt. Die Reaktionslösung wurde filtriert und mittels päparativer HPLC gereinigt (Eluent: Acetonitril/Wasser mit 0.1% Ameisensäure, Gradient 20:80 → 100:0). Es wurden 41 mg (33% d. Th.) der Zielverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 1): R_t = 1.32 min; MS (ESIpos): m/z = 523 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.55 (s, 6H), 5.90 (s, 2H), 7.15 (t, 1H), 7.21-7.25 (m, 3H), 7.35-7.39 (m, 1H), 7.50 (dd, 1H), 8.72 (dd, 1H), 8.93 (dd, 1H), 9.05 (s, 1H), 12.02 (s, 1H).

Beispiel 31

2-[5-Fluor-3-(2-fluorbenzyl)-1H-indazol-1-yl]-4-hydroxy-5,5-dimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on



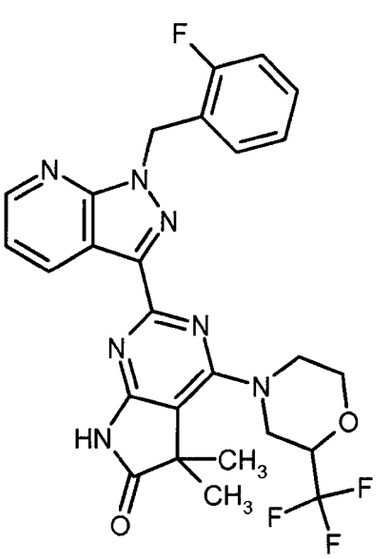
Die Titelverbindung wurde als Nebenkomponente bei der Versuchsdurchführung zu Beispiel 43A erhalten. Ausbeute: 72 mg (14 % d. Th., 83%-ige Reinheit)

LC-MS (Methode 1): R_t = 1.33 min; MS (ESIpos): m/z = 422 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.33 (s, 6H), 4.40 (s, 2H), 7.14-7.23 (m, 2H), 7.27-7.34 (m, 1H), 7.42 (t, 1H), 7.49-7.58 (m, 2H), 8.75 (s br, 1H), 11.31 (s br, 1H), 12.37 (s br, 1H).

Beispiel 32

2-[1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5,5-dimethyl-4-[2-(trifluormethyl)morpholin-4-yl]-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on



Unter Argonatmosphäre wurden 200 mg (Reinheit 62%, 0.24 mmol) 2-[1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-4-iod-5,5-dimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on (Beispiel 15A) in 4 ml absolutem NMP vorgelegt und mit 924 mg (4.82 mmol) 2-

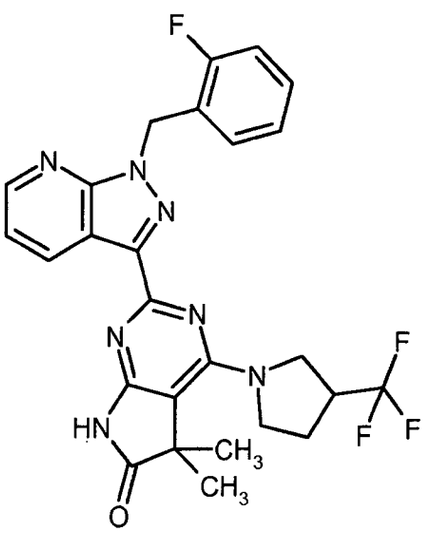
(Trifluormethyl)morpholin sowie mit 623 mg (4.82 mmol) N,N-Diisopropylethylamin versetzt. Das Gemisch wurde 5h bei 150°C in der Mikrowelle erhitzt. Die Reaktionslösung wurde filtriert und mittels päparativer HPLC gereinigt (Eluent: Acetonitril/Wasser mit 0.1% Ameisensäure, Gradient 20:80 → 100:0). Es wurden 60 mg (46% d. Th.) der Zielverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 1): R_t = 1.16 min; MS (ESIpos): m/z = 542 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.43 (s, 6H), 3.36-3.42 (m, 1H), 3.80 (dt, 1H), 4.13 (dd, 2H), 4.43-4.51 (m, 2H), 5.85 (s, 2H), 7.14 (t, 1H), 7.18-7.24 (m, 2H), 7.34-7.38 (m, 1H), 7.40 (dd, 1H), 8.66 (dd, 1H), 8.75 (dd, 1H), 11.41 (s, 1H).

Beispiel 33

2-[1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5,5-dimethyl-4-[3-(trifluormethyl)pyrrolidin-1-yl]-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on



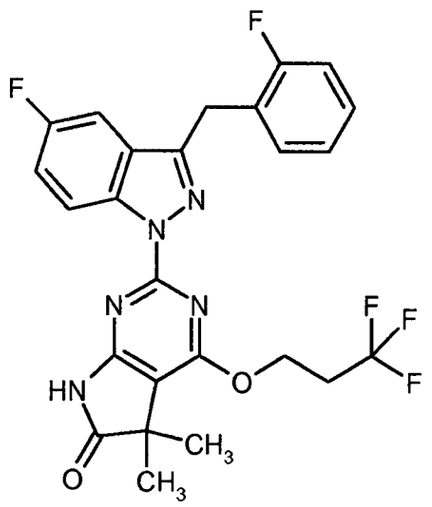
Unter einer Argonatmosphäre wurden 200 mg (Reinheit 62%, 0.24 mmol) 2-[1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-4-iod-5,5-dimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on (Beispiel 15A) in 4 ml absolutem NMP vorgelegt und mit 671 mg (4.82 mmol) 3-(Trifluormethyl)pyrrolidin versetzt. Das Gemisch wurde 5h bei 150°C in der Mikrowelle erhitzt. Die Reaktionslösung wurde filtriert und mittels päparativer HPLC gereinigt (Eluent: Acetonitril/Wasser mit 0.1% Ameisensäure, Gradient 20:80 → 100:0). Es wurden 65 mg (49% d. Th.) der Zielverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 1): R_t = 1.21 min; MS (ESIpos): m/z = 526 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.42 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 2.15-2.23 (m, 1H), 2.32-2.41 (m, 1H), 3.38-3.48 (m, 1H), 3.79-3.94 (m, 3H), 4.07 (dd, 1H), 5.84 (s, 2H), 7.12-7.25 (m, 3H), 7.33-7.39 (m, 1H), 7.42 (dd, 1H), 8.65 (dd, 1H), 8.81 (dd, 1H), 11.29 (s, 1H).

Beispiel 34

2-[5-Fluor-3-(2-fluorbenzyl)-1H-indazol-1-yl]-5,5-dimethyl-4-(3,3,3-trifluorpropoxy)-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on



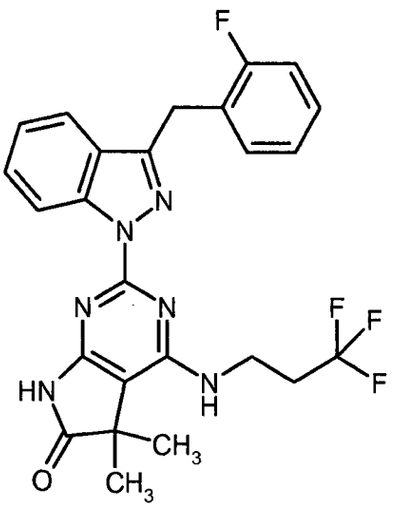
Unter Argon wurden 80 mg (0.19 mmol) der Verbindung aus Beispiel 31, in 2 ml THF weitgehend gelöst mit 32.5 mg (0.29 mmol) 3,3,3-Trifluorpropan-1-ol, 75 mg (0.29 mmol) Triphenylphosphin und 56 µl (0.29 mmol) Diisopropylazodicarboxylat versetzt und 3 d bei RT gerührt. Es wurden weitere 11 mg (0.01 mmol) 3,3,3-Trifluorpropan-1-ol, 25 mg (0.01 mmol) Triphenylphosphin und 19 µl (0.01 mmol) Diisopropylazodicarboxylat zugegeben und 1 d bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wurde eingeengt und der Rückstand per präparativer HPLC (Reprosil C18, Gradient aus Acetonitril/0.01% aq. Ameisensäure) gereinigt. Ausb.: 48 mg (49% d. Th.)

LC-MS (Methode 1): R_t = 1.32 min; MS (ESIpos): m/z = 518 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.34 (s, 6H), 2.82 - 3.00 (m, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.75 (t, 2H), 7.11 - 7.24 (m, 2H), 7.26 - 7.32 (m, 1H), 7.37 - 7.50 (m, 2H), 7.53 - 7.62 (m, 1H), 8.60 (dd, 1H), 11.53 (br. s., 1H).

Beispiel 35

2-[3-(2-Fluorbenzyl)-1H-indazol-1-yl]-5,5-dimethyl-4-[(3,3,3-trifluorpropyl)amino]-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on



60 mg (0.12 mmol) der Verbindung aus Beispiel 38A wurden in 1.2 ml NMP gelöst und nach Zugabe von 0.3 ml 3,3,3-Trifluorpropylamin in einem verschlossenen Microwellengefäß 3h bei 150°C in der Microwelle erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde mittels präparativer HPLC (Reprosil C18, Gradient aus Acetonitril/0.01% aq. Ameisensäure) gereinigt. Ausb.: 38 mg (65% d. Th.)

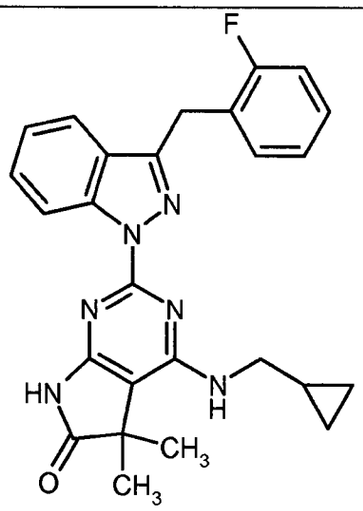
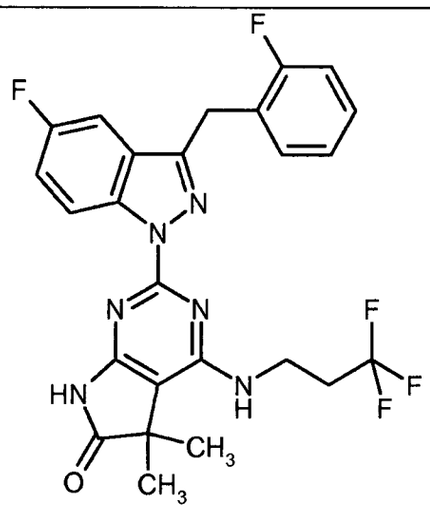
LC-MS (Methode 1): R_t = 1.26 min; MS (ESIpos): m/z = 499 $[M+H]^+$

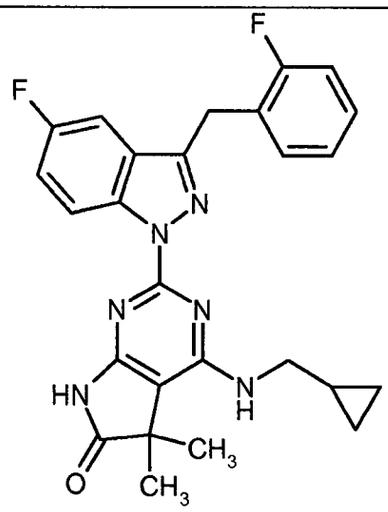
^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.36 (s, 6H), 2.58 - 2.80 (m, 2H), 3.80 (q, 2H), 4.40 (s, 2H), 6.98 (t, 1H), 7.09 - 7.24 (m, 2H), 7.25 - 7.33 (m, 2H), 7.38 (t, 1H), 7.50 (t, 1H), 7.74 (d, 1H), 8.59 (d, 1H), 11.19 (s, 1H).

In Analogie zu Beispiel 35 wurden die in Tabelle 3 aufgeführten Verbindungen hergestellt:

Tabelle 3

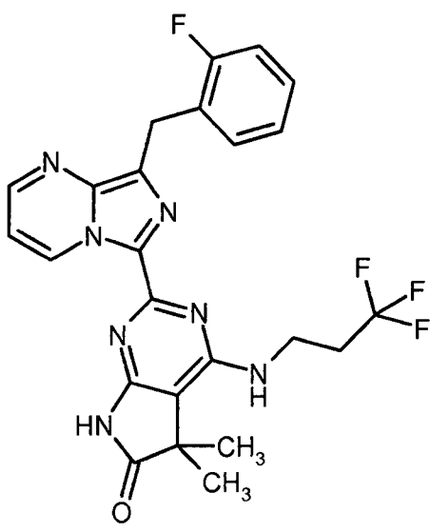
Beispiel Nr.	**Struktur**	**Edukte; Ausbeute**	**Analytik**

Beispiel Nr.	Struktur	Edukte; Ausbeute	Analytik
36	 4-[(Cyclopropylmethyl)amino]-2-[3-(2-fluorbenzyl)-1H-indazol-1-yl]-5,5-dimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on	Beispiel 38A, Cyclopropyl methylamin; 77% d. Th.	LC-MS (Methode 1): R_t = 1.27 min; MS (ESIpos): m/z = 457 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (500MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 0.29 - 0.36 (m, 2H), 0.39 - 0.48 (m, 2H), 1.15 - 1.28 (m, 1H), 1.38 (s, 6H), 3.38 - 3.50 (m, 2H), 4.39 (s, 2H), 6.85 - 6.95 (m, 1H), 7.10 - 7.22 (m, 2H), 7.23 - 7.33 (m, 2H), 7.34 - 7.41 (m, 1H), 7.50 - 7.58 (m, 1H), 7.72 (dd, 1H), 8.67 (dd, 1H), 11.08 (s, 1H).
37	 2-[5-Fluor-3-(2-fluorbenzyl)-1H-indazol-1-yl]-5,5-dimethyl-4-[(3,3,3-trifluorpropyl)amino]-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on	Beispiel 43A, 3,3,3-Trifluor-propylamin, 82% d. Th.	LC-MS (Methode 1): R_t = 1.27 min; MS (ESIpos): m/z = 517 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (500MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.36 (s, 6H), 2.60 - 2.75 (m, 2H), 3.78 (q, 2H), 4.38 (s, 2H), 6.96 (t, 1H), 7.12 - 7.22 (m, 2H), 7.27 - 7.44 (m, 3H), 7.54 (dd, 1H), 8.55 - 8.64 (m, 1H), 11.16 (s, 1H).

Beispiel Nr.	Struktur	Edukte; Ausbeute	Analytik
38	 4-[(Cyclopropylmethyl)amino]-2-[5-fluor-3-(2-fluorbenzyl)-1H-indazol-1-yl]-5,5-dimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on	Beispiel 43A, Cyclopentyl-methylamin; 74% d. Th.	LC-MS (Methode 1): R_t = 1.29 min; MS (ESIpos): m/z = 475 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (500MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 0.27 - 0.35 (m, 2H), 0.38 - 0.47 (m, 2H), 1.15 - 1.27 (m, 1H), 3.43 (t, 2H), 4.38 (s, 2H), 6.87 - 6.97 (m, 1H), 7.10 - 7.23 (m, 2H), 7.26 - 7.34 (m, 1H), 7.36 - 7.48 (m, 2H), 7.53 (d, 1H), 8.67 (dd, 1H), 11.09 (br. s., 1H).

Beispiel 39

2-[8-(2-Fluorbenzyl)imidazo[1,5-a]pyrimidin-6-yl]-5,5-dimethyl-4-[(3,3,3-trifluorpropyl)amino]-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on



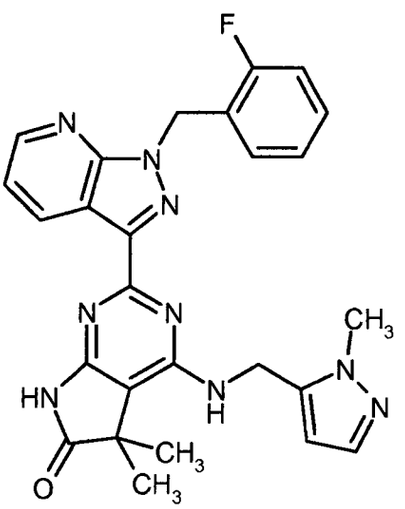
Unter einer Argonatmosphäre wurden 200 mg (Reinheit 69%, 0.27 mmol) 2-[8-(2-Fluorbenzyl)imidazo[1,5-a]pyrimidin-6-yl]-4-iod-5,5-dimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on (Beispiel 52A) in 3.2 ml absolutem NMP suspendiert und mit 607 mg (5.37 mmol) 3,3,3-Trifluorpropan-1-amin versetzt. Das Gemisch wurde 1.5h bei 150°C in der Mikrowelle gerührt. Die Reaktionslösung wurde filtriert und mittels päparativer HPLC gereinigt (Eluent: Acetonitril/Wasser mit 0.1% Salzsäure, Gradient 20:80 → 100:0). Es wurden 41 mg (31% d. Th.) der Zielverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 1): R_t = 1.09 min; MS (ESIpos): m/z = 500 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.35 (s, 6H), 2.62-2.74 (m, 2H), 3.77 (q, 2H), 4.33 (s, 2H), 6.87 (t, 1H), 6.96 (dd. 1H), 7.07-7.17 (m, 2H), 7.22-7.27 (m, 1H), 7.32 (t, 1H), 8.34 (d, 1H), 9.83 (d, 1H), 11.10 (s, 1H).

Beispiel 40

2-[1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5,5-dimethyl-4-{[(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)methyl]amino}-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on



111.1 mg (1.0 mmol) 1-(1-Methyl-1H-pyrazol-5-yl)methanamin wurden in einem Vial eines Mikrowellen-Reaktorblockes vorgelegt und mit einer Lösung von 51.4 mg (100 µmol) 2-[1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-4-iod-5,5-dimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on (Beispiel 15A) in 0.6 ml 1-Methyl-2-pyrrolidinon versetzt. Dann wurde der Reaktorblock dicht verschlossen und 6h mit Mikrowellen bestrahlt, um eine Temperatur des Gemisches von 170°C zu erreichen und zu halten. Nach dem Abkühlen wurde via präparativer LC-MS (Methode 6) aufgereinigt. Die produkthaltigen Fraktionen wurden mittels Zentrifugaltrockner im Vakuum eingeengt. Der Rückstand der einzelnen Fraktionen wurde in je 0.6 ml DMSO gelöst

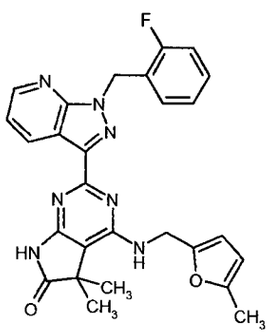
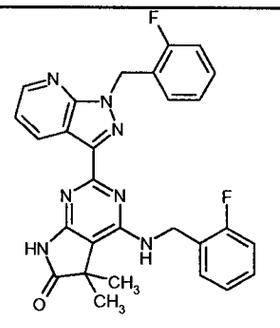
und vereinigt. Anschließend wurde im Zentrifugaltrockner das Lösemittel vollständig abgedampft. Es wurden 32.7 mg (61% d. Th.) Zielprodukt erhalten.

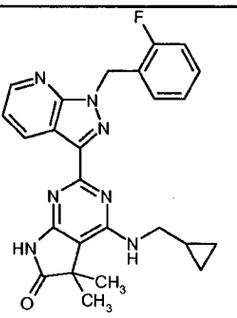
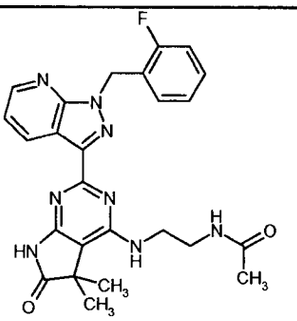
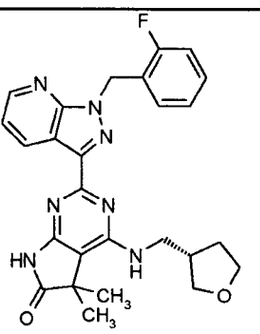
LC-MS (Methode 5): R_t = 1.07 min;

MS (ESIpos): m/z = 498 $[M+H]^+$, Reinheit: 93%

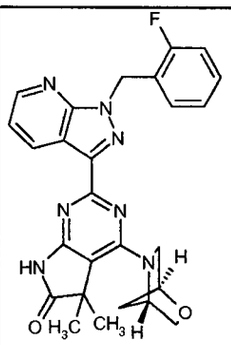
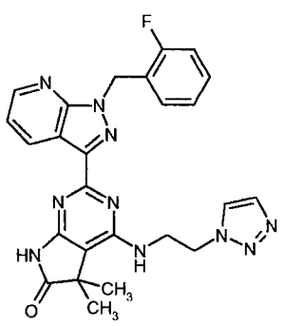
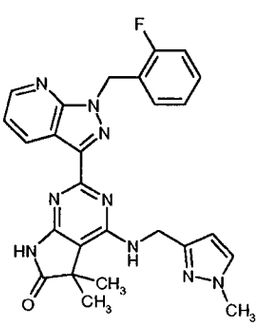
In Analogie zu Beispiel 40 wurden die in Tabelle 4 aufgeführten Verbindungen hergestellt.

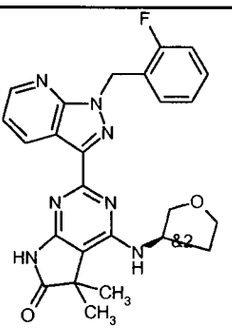
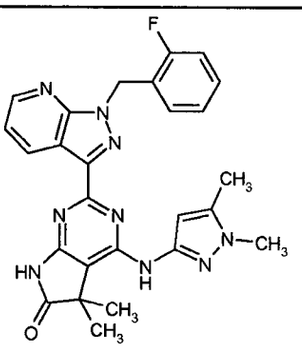
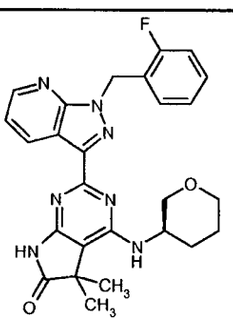
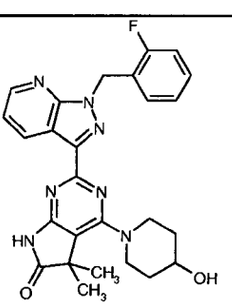
Tabelle 4

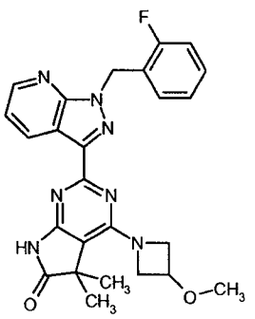
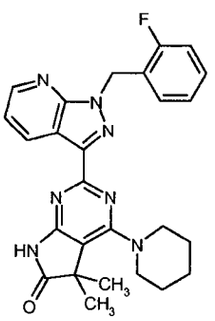
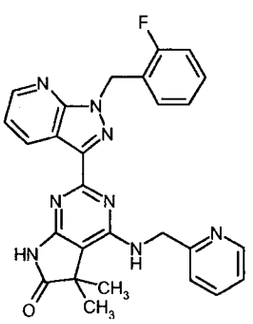
Bsp.-Nr.	Struktur Ausbeute (% d. Th.)	Name	Analytische Daten
41	 27.1 mg, (51% d. Th.)	2-[1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5,5-dimethyl-4-{[(5-methylfuran-2-yl)methyl]amino}-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on	LC/MS (Methode 5): R_t = 1.19 min MS (ESIpos): m/z = 498 $[M+H]^+$ Reinheit: 94%
42	 14.5 mg (28% d. Th.)	4-[(2-Fluorbenzyl)amino]-2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5,5-dimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on	LC/MS (Methode 5.): R_t = 1.20 min MS (ESIpos): m/z = 512 $[M+H]^+$

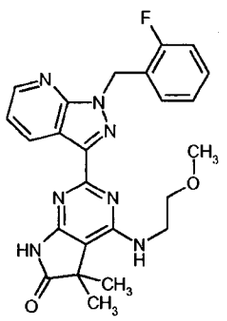
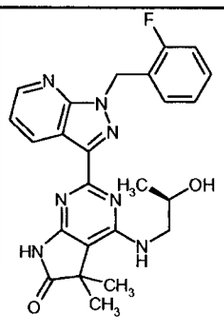
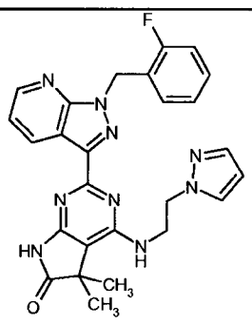
Bsp.-Nr.	Struktur Ausbeute (% d. Th.)	Name	Analytische Daten
43	 11.3 mg, (25% d. Th.)	4-[(Cyclopropylmethyl) amino]-2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5,5-dimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on	LC/MS (Methode 5.): R_t = 1.19 min MS (ESIpos): m/z = 458 $[M+H]^+$
44	 10.5 mg, (21% d. Th.)	N-[2-({2-[1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5,5-dimethyl-6-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl}amino)ethyl]acetamid	LC/MS (Methode 5.): R_t = 0.99 min MS (ESIpos): m/z = 489 $[M+H]^+$
45	 28.1 mg, (58% d. Th.)	2-[1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5,5-dimethyl-4-[(tetrahydrofuran-3-ylmethyl)amino]-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on	LC/MS (Methode 5.): R_t = 1.11 min MS (ESIpos): m/z = 488 $[M+H]^+$

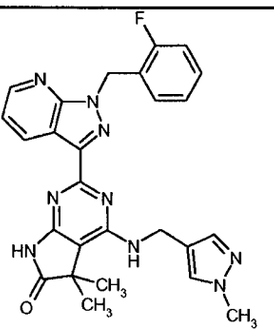
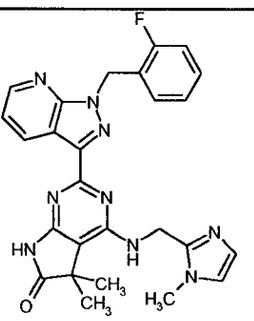
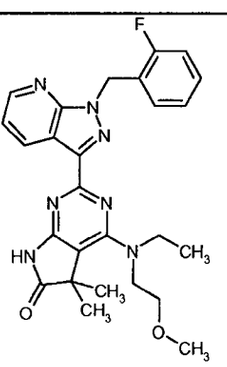
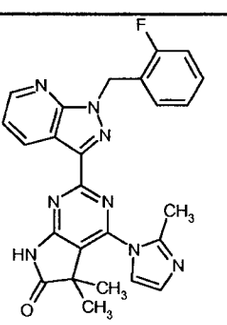
555
556

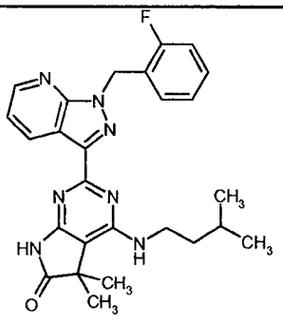
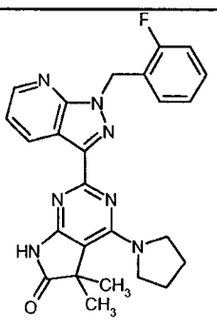
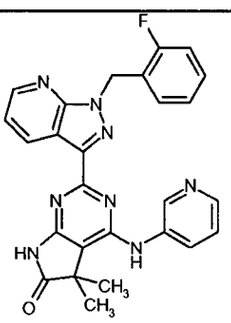
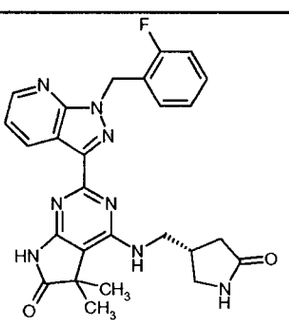
Bsp.-Nr.	Struktur Ausbeute (% d. Th.)	Name	Analytische Daten
46	 2 mg, (4% d.Th.)	2-[1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5,5-dimethyl-4-[(1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-yl]-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on	LC/MS (Methode 5.): R_t = 1.10 min MS (ESIpos): m/z = 486 $[M+H]^+$ Reinheit: 92%
47	 28.2 mg, (52% d.Th.)	2-[1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5,5-dimethyl-4-{[2-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)ethyl]amino}-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on	LC/MS (Methode 5.): R_t = 1.02 min MS (ESIpos): m/z = 499 $[M+H]^+$ Reinheit: 92%
48	 11.4 mg, (17% d. Th.)	2-[1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5,5-dimethyl-4-{[(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)methyl]amino}-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on	LC/MS (Methode 5.): R_t = 1.05 min MS (ESIpos): m/z = 498 $[M+H]^+$ Reinheit: 76%

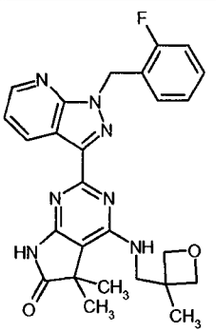
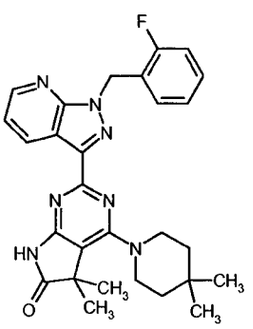
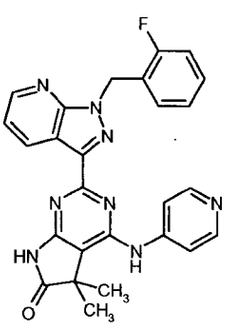
Bsp.-Nr.	Struktur Ausbeute (% d. Th.)	Name	Analytische Daten
49	 1.3 mg, (3% d. Th.)	2-[1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5,5-dimethyl-4-(tetrahydrofuran-3-ylamino)-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on	LC/MS (Methode 5.): R_t = 0.79 min MS (ESIpos): m/z = 474 $[M+H]^+$
50	 9.1 mg, (17% d.Th.)	4-[(1,5-Dimethyl-1H-pyrazol-3-yl)amino]-2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5,5-dimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on	LC/MS (Methode 5.): R_t = 1.08 min MS (ESIpos): m/z = 498 $[M+H]^+$ Reinheit: 95%
51	 2.0 mg, (4% d. Th.)	2-[1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5,5-dimethyl-4-(tetrahydro-2H-pyran-3-ylamino)-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on	LC/MS (Methode 5.): R_t = 1.14 min MS (ESIpos): m/z = 488 $[M+H]^+$ Reinheit: 95%
52	 17.8 mg, (37% d. Th.)	2-[1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-4-(4-hydroxypiperidin-1-yl)-5,5-dimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on	LC/MS (Methode 5.): R_t = 1.04 min MS (ESIpos): m/z = 488 $[M+H]^+$

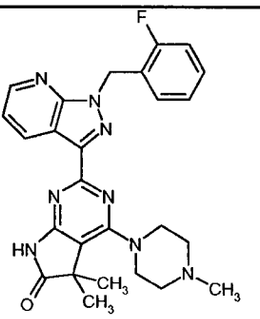
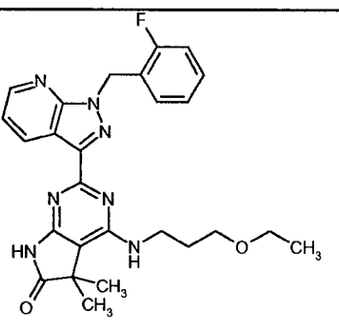
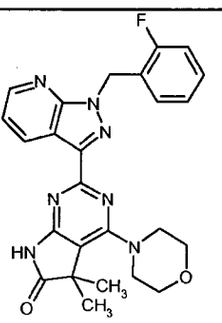
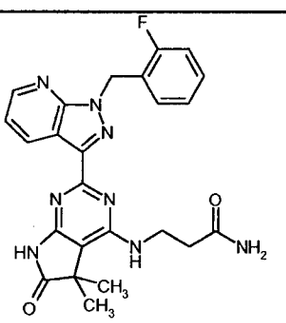
Bsp.-Nr.	Struktur Ausbeute (% d. Th.)	Name	Analytische Daten
53	 6.3 mg, (11% d. Th.)	2-[1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-4-(3-methoxyazetidin-1-yl)-5,5-dimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on	LC/MS (Methode 5.): R_t = 0.82 min MS (ESIpos): m/z = 474 $[M+H]^+$ Reinheit: 83%
54	 0.5 mg, (1% d. Th.)	2-[1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5,5-dimethyl-4-(piperidin-1-yl)-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on	LC/MS (Methode 5.): R_t = 1.26 min MS (ESIpos): m/z = 472 $[M+H]^+$ Reinheit: 95%
55	 26.7 mg, (49% d. Th.)	2-[1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5,5-dimethyl-4-[(pyridin-2-ylmethyl)amino]-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on	LC/MS (Methode 5.): R_t = 0.95 min MS (ESIpos): m/z = 495 $[M+H]^+$ Reinheit: 91%

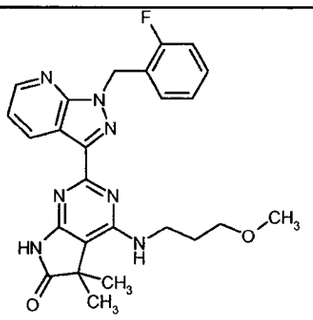
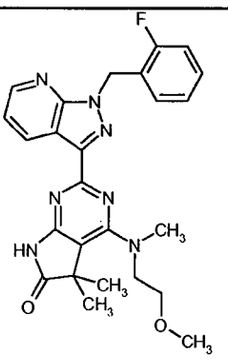
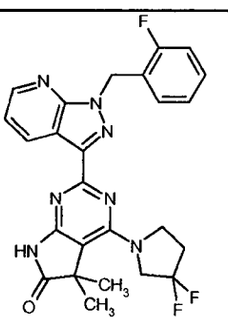
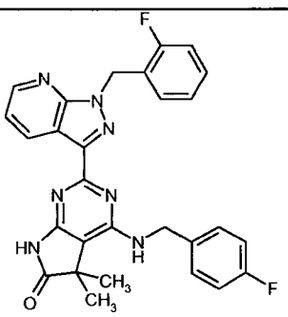
Bsp.-Nr.	Struktur Ausbeute (% d. Th.)	Name	Analytische Daten
56	 6.0 mg, (12% d. Th.)	2-[1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-4-[(2-methoxyethyl)amino]-5,5-dimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on	LC/MS (Methode 5.): R_t = 1.09 min MS (ESIpos): m/z = 462 $[M+H]^+$ Reinheit: 94%
57	 24.2 mg, (50% d. Th.)	2-[1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-4-[(2-hydroxypropyl)amino]-5,5-dimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on	LC/MS (Methode 5.): R_t = 1.01 min MS (ESIpos): m/z = 461 $[M+H]^+$ Reinheit: 95%
58	 25.6 mg, (51% d. Th.)	2-[1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5,5-dimethyl-4-{[2-(1H-pyrazol-1-yl)ethyl]amino}-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on	LC/MS (Methode 5.): R_t = 1.08 min MS (ESIpos): m/z = 498 $[M+H]^+$

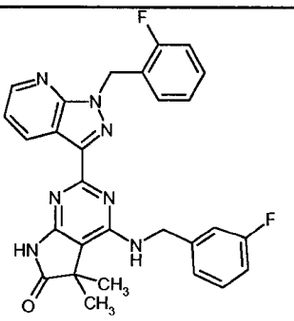
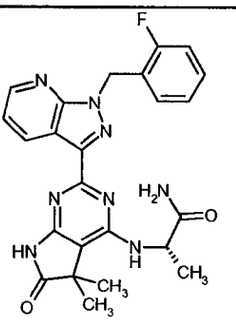
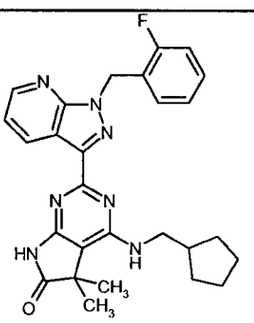
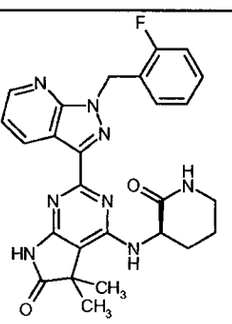
Bsp.-Nr.	Struktur Ausbeute (% d. Th.)	Name	Analytische Daten
59	 26.5 mg, (51% d. Th.)	2-[1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5,5-dimethyl-4-{[(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)methyl]amino}-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on	LC/MS (Methode 5.): R_t = 1.07 min MS (ESIpos): m/z = 498 $[M+H]^+$
60	 22.6 mg, (45% d. Th.)	2-[1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5,5-dimethyl-4-{[(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)methyl]amino}-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on	LC/MS (Methode 5.): R_t = 0.79 min MS (ESIpos): m/z = 498 $[M+H]^+$
61	 1.5 mg, (3% d. Th.)	4-[Ethyl(2-methoxyethyl)amino]-2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5,5-dimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on	LC/MS (Methode 5.): R_t = 1.19 min MS (ESIpos): m/z = 490 $[M+H]^+$
62	 10.6 mg, (23% d. Th.)	2-[1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5,5-dimethyl-4-(2-methyl-1H-imidazol-1-yl)-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on	LC/MS (Methode 5.): R_t = 0.83 min MS (ESIpos): m/z = 469 $[M+H]^+$

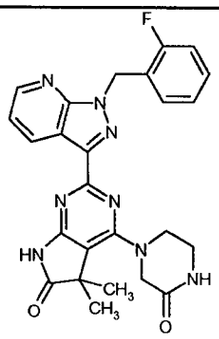
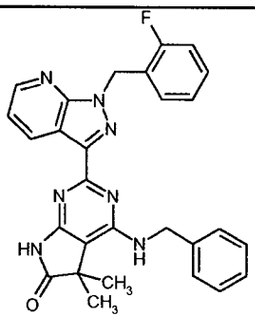
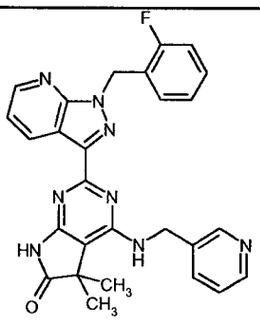
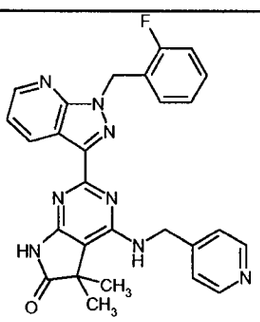
Bsp.-Nr.	Struktur Ausbeute (% d. Th.)	Name	Analytische Daten
63	 23.7 mg, (50% d. Th.)	2-[1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5,5-dimethyl-4-[(3-methylbutyl)amino]-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on	LC/MS (Methode 5.): R_t = 1.25 min MS (ESIpos): m/z = 474 $[M+H]^+$
64	 11.3 mg, (25% d. Th.)	2-[1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5,5-dimethyl-4-(pyrrolidin-1-yl)-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on	LC/MS (Methode 5.): R_t = 1.32 min MS (ESIpos): m/z = 458 $[M+H]^+$
65	 7.6 mg, (16% d. Th.)	2-[1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5,5-dimethyl-4-(pyridin-3-ylamino)-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on	LC/MS (Methode 5.): R_t = 0.78 min MS (ESIpos): m/z = 481 $[M+H]^+$
66	 24.0 mg, (44% d. Th.)	2-[1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5,5-dimethyl-4-{[(5-oxopyrrolidin-3-yl)methyl]amino}-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on	LC/MS (Methode 5.): R_t = 0.98 min MS (ESIpos): m/z = 501 $[M+H]^+$ Reinheit: 91%

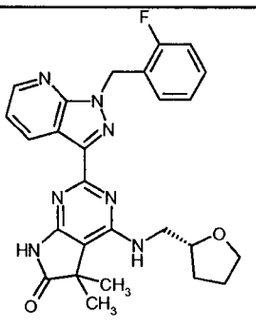
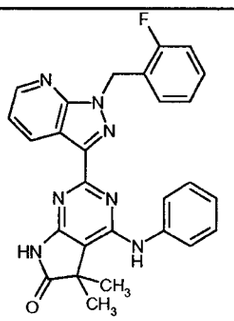
Bsp.-Nr.	Struktur Ausbeute (% d. Th.)	Name	Analytische Daten
67	 4.4 mg, (9% d. Th.)	2-[1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5,5-dimethyl-4-{[(3-methyloxetan-3-yl)methyl]amino}-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on	LC/MS (Methode 5.): R_t = 1.07 min MS (ESIpos): m/z = 488 $[M+H]^+$ Reinheit: 87%
68	 6.6 mg, (12% d. Th.)	4-(4,4-Dimethylpiperidin-1-yl)-2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5,5-dimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on	LC/MS (Methode 5.): R_t = 1.31 min MS (ESIpos): m/z = 500 $[M+H]^+$ Reinheit: 93%
69	 3.7 mg, (7% d. Th.)	2-[1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5,5-dimethyl-4-(pyridin-4-ylamino)-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on	LC/MS (Methode 5.): R_t = 0.79 min MS (ESIpos): m/z = 481 $[M+H]^+$ Reinheit: 90%

Bsp.-Nr.	Struktur Ausbeute (% d. Th.)	Name	Analytische Daten
70	 17.3 mg, (36% d. Th.)	2-[1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5,5-dimethyl-4-(4-methylpiperazin-1-yl)-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on	LC/MS (Methode 5.): R_t = 0.75 min MS (ESIpos): m/z = 487 $[M+H]^+$
71	 20.3 mg, (41% d. Th.)	4-[(3-Ethoxypropyl)amino]-2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5,5-dimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on	LC/MS (Methode 5.): R_t = 1. 17 min MS (ESIpos): m/z = 490 $[M+H]^+$
72	 17.3 mg, (37% d. Th.)	2-[1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5,5-dimethyl-4-(morpholin-4-yl)-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on	LC/MS (Methode 5.): R_t = 1.13 min MS (ESIpos): m/z = 474 $[M+H]^+$
73	 2.5 mg, (5% d. Th.)	N^3-{2-[1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5,5-dimethyl-6-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl}-beta-alaninamid	LC/MS (Methode 5.): R_t = 0.94 min MS (ESIpos): m/z = 475 $[M+H]^+$

Bsp.-Nr.	Struktur Ausbeute (% d. Th.)	Name	Analytische Daten
74	 27.9 mg, (59% d. Th.)	2-[1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-4-[(3-methoxypropyl)amino]-5,5-dimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on	LC/MS (Methode 5.): R_t = 1.14 min MS (ESIpos): m/z = 476 $[M+H]^+$
75	 2.1 mg, (4% d. Th.)	2-[1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-4-[(2-methoxyethyl)(methyl)amino]-5,5-dimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on	LC/MS (Methode 5.): R_t = 1.15 min MS (ESIpos): m/z = 476 $[M+H]^+$
76	 7.7 mg, (16% d. Th.)	4-(3,3-Difluorpyrrolidin-1-yl)-2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5,5-dimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on	LC/MS (Methode 5.): R_t = 1.19 min MS (ESIpos): m/z = 494 $[M+H]^+$
77	 1.0 mg, (2% d. Th.)	4-[(4-Fluorbenzyl)amino]-2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5,5-dimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on	LC/MS (Methode 5.): R_t = 1.19 min MS (ESIpos): m/z = 512 $[M+H]^+$

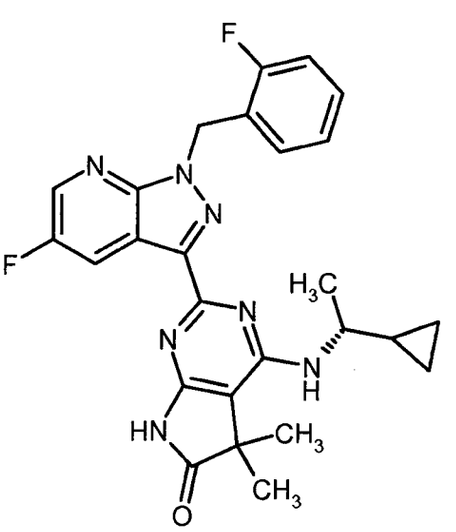
Bsp.-Nr.	Struktur Ausbeute (% d. Th.)	Name	Analytische Daten
78	 28.0 mg, (55% d. Th.)	4-[(3-Fluorbenzyl)amino]-2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5,5-dimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on	LC/MS (Methode 5.): R_t = 1.20 min MS (ESIpos): m/z = 512 $[M+H]^+$
79	 0.6 mg, (1% d. Th.)	N^2-{2-[1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5,5-dimethyl-6-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl}-L-alaninamid	LC/MS (Methode 5.): R_t = 0.96 min MS (ESIpos): m/z = 475 $[M+H]^+$ Reinheit: 94%
80	 0.8 mg, (2% d. Th.)	4-[(Cyclopentylmethyl) amino]-2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5,5-dimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on	LC/MS (Methode 5.): R_t = 1.27 min MS (ESIpos): m/z = 486 $[M+H]^+$
81	 21.3 mg, (39% d. Th.)	2-[1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5,5-dimethyl-4-[(2-oxopiperidin-3-yl)amino]-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on	LC/MS (Methode 5.): R_t = 1.01 min MS (ESIpos): m/z = 501 $[M+H]^+$ Reinheit: 92%

Bsp.-Nr.	Struktur Ausbeute (% d. Th.)	Name	Analytische Daten
82	 0.8 mg, (2% d. Th.)	2-[1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5,5-dimethyl-4-(3-oxopiperazin-1-yl)-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on	LC/MS (Methode 5.): R_t = 0.98 min MS (ESIpos): m/z = 487 $[M+H]^+$
83	 24.3 mg, (49% d. Th.)	4-(Benzylamino)-2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5,5-dimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on	LC/MS (Methode 5.): R_t = 1.20 min MS (ESIpos): m/z = 494 $[M+H]^+$
84	 22.9 mg, (46% d. Th.)	2-[1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5,5-dimethyl-4-[(pyridin-3-ylmethyl)amino]-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on	LC/MS (Methode 5.): R_t = 0.91 min MS (ESIpos): m/z = 495 $[M+H]^+$
85	 16.5 mg (33% d. Th.)	2-[1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5,5-dimethyl-4-[(pyridin-4-ylmethyl)amino]-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on	LC/MS (Methode 5.): R_t = 0.87 min MS (ESIpos): m/z = 495 $[M+H]^+$

Bsp.-Nr.	Struktur Ausbeute (% d. Th.)	Name	Analytische Daten
86	 23.2 mg (48% d. Th.)	2-[1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5,5-dimethyl-4-[(tetrahydrofuran-2-ylmethyl)amino]-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on	LC/MS (Methode 5.): R_t = 1.12 min MS (ESIpos): m/z = 488 $[M+H]^+$
87	 17.6 mg (37% d. Th.)	2-[1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5,5-dimethyl-4-(phenylamino)-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on	LC/MS (Methode 5.): R_t = 1.21 min MS (ESIpos): m/z = 480 $[M+H]^+$

Beispiel 88

4-{[(1R)-1-Cyclopropylethyl]amino}-2-[5-fluor-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5,5-dimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on



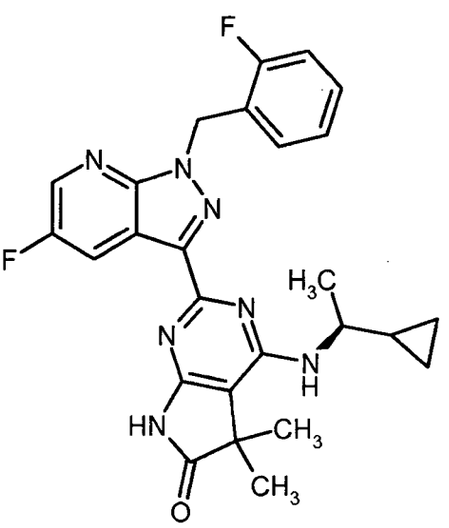
150 mg (0.186 mmol, ca. 66% Reinheit) Beispiel 16A wurden in einem mikrowellengeeigneten Reaktionsgefäß in 1-Methyl-2-pyrrolidon (3.5 ml) gelöst und mit 0.5 ml (R)-1-Cyclopropylethylamin versetzt. Anschliessend wurde mit einem entsprechenden Septum verschlossen und für 3 h bei 150°C in der Mikrowelle erhitzt. Nach Abkühlen wurde das Reaktionsgemisch mittels präparativer HPLC gereinigt (Acetonitril:Wasser: Wasser + 1 % Trifluoressigsäure – (70:24:6). Es wurden 54 mg der Titelverbindung erhalten (59 % d. Th.).

LC-MS (Methode 1): R_t = 1.29 min; MS (EIpos): m/z = 490 $[M+H]^+$.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 0.19-0.25 (m, 1H), 0.35-0.41 (m, 2H), 0.48-0.53 (m, 1H), 1.13-1.21 (m, 1H), 1.35 (d, 3H), 1.39 (2s, 6H), 4.00-4.06 (m, 1H), 5.82 (s, 2H), 6.29 (d, 1H), 7.12-7.16 (m, 1H), 7.19-7.24 (m, 2H), 7.33-7.39 (m, 1H), 8.42 (dd, 1H), 8.71 (dd, 1H), 10.99 (s, 1H).

Beispiel 89

4-{[(1S)-1-Cyclopropylethyl]amino}-2-[5-fluor-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5,5-dimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on



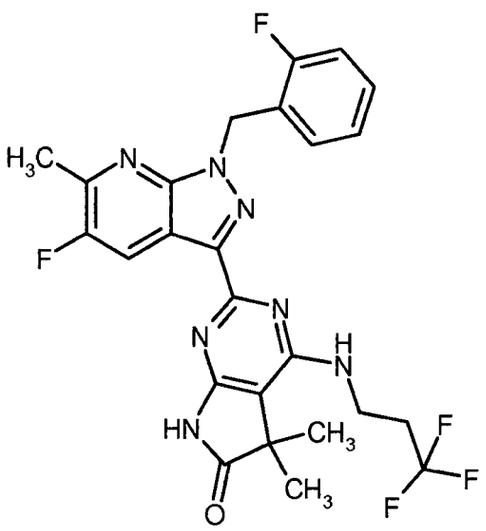
150 mg (0.186 mmol, ca. 66%-ige Reinheit) Beispiel 16A wurden in einem mikrowellengeeigneten Reaktionsgefäß in 1-Methyl-2-pyrrolidon (3.5 ml) gelöst und mit 0.5 ml (S)-1-Cyclopropylethylamin versetzt. Anschliessend wurde mit einem entsprechenden Septum verschlossen und für 3 h bei 150°C in der Mikrowelle erhitzt. Nach Abkühlen wurde das Reaktionsgemisch mittels präparativer HPLC gereinigt (Acetonitril:Wasser: Wasser + 1% Trifluoressigsäure (70:24:6). Es wurden 69 mg der Titelverbindung erhalten (75 % d. Th.).

LC-MS (Methode 1): R_t = 1.29 min; MS (EIpos): m/z = 490 $[M+H]^+$.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 0.19-0.25 (m, 1H), 0.35-0.41 (m, 2H), 0.48-0.53 (m, 1H), 1.13-1.21 (m, 1H), 1.35 (d, 3H), 1.39 (2s, 6H), 4.00-4.06 (m, 1H), 5.82 (s, 2H), 6.29 (d, 1H), 7.12-7.16 (m, 1H), 7.19-7.24 (m, 2H), 7.33-7.39 (m, 1H), 8.42 (dd, 1H), 8.71 (dd, 1H), 10.99 (s, 1H).

Beispiel 90

2-[5-Fluor-1-(2-fluorbenzyl)-6-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5,5-dimethyl-4-[(3,3,3-trifluorpropyl)amino]-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on



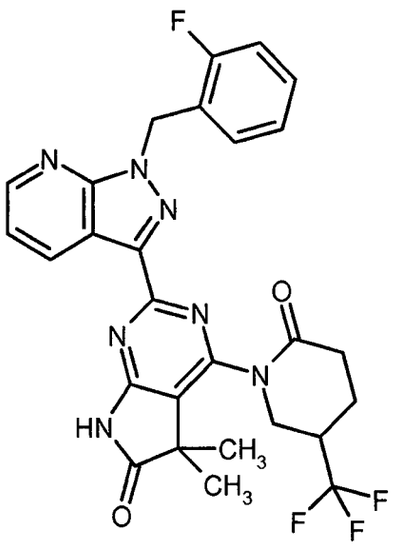
150 mg (0.231 mmol, ca. 84% Reinheit) Beispiel 53A wurden in einem mikrowellengeeigneten Reaktionsgefäß in 1-Methyl-2-pyrrolidon (3 ml) gelöst und mit 1 ml 3,3,3-Trifluorpropyl-1-amin versetzt. Anschliessend wurde mit einem entsprechenden Septum verschlossen und für 3 h bei 150°C in der Mikrowelle erhitzt. Nach Abkühlen wurde das Reaktionsgemisch mittels präparativer HPLC gereinigt (Acetonitril:Wasser (+0.05 % Ameisensäure) - Gradient). Es wurden 89 mg der Titelverbindung erhalten (73 % d. Th.).

LC-MS (Methode 1): R_t = 1.27 min; MS (EIpos): m/z = 532$[M+H]^+$.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.35 (s, 6H), 2.62 (d, 3H), 2.64-2.73 (m, 2H), 3.81 (q, 2H), 5.78 (s, 2H), 6.84 (t, 1H), 7.12-7.25 (m, 3H), 7.33-7.39 (m, 1H), 8.36 (d, 1H), 11.05 (s br, 1H).

Beispiel 91

2-[1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5,5-dimethyl-4-[2-oxo-5-(trifluormethyl)piperidin-1-yl]-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on



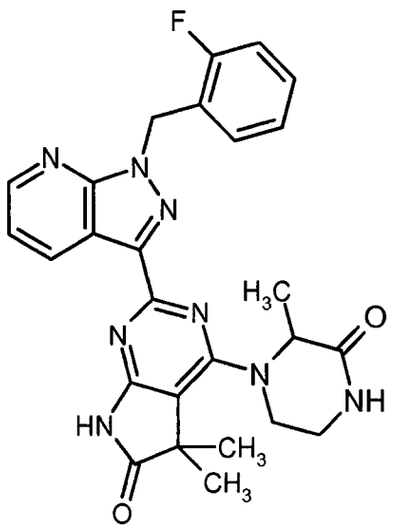
Unter Argonatmosphäre wurden 200 mg (Reinheit 62%, 0.24 mmol) 2-[1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-4-iod-5,5-dimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on (Beispiel 15A) in 2.5 ml absolutem Acetonitril suspendiert und mit 806 mg (4.82 mmol) 5-(Trifluormethyl)piperidin-2-on, 157 mg (0.48 mmol) Cäsiumcarbonat, 7 mg (0.05 mmol) Kupfer(I)oxid sowie 26 mg (0.19 mmol) 2-Hydroxybenzaldehydoxim versetzt. Das Gemisch wurde 1h bei 200°C in der Mikrowelle erhitzt. Die Reaktionslösung wurde filtriert und mittels päparativer HPLC gereinigt (Eluent: Acetonitril/Wasser, Gradient 20:80 → 100:0). Es wurden 15 mg (11% d. Th.) der Zielverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 1): R_t = 1.07 min; MS (ESIpos): m/z = 554 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.31 (d, 6H), 1.41 (s, 6H), 2.05-2.24 (m, 2H), 2.59-2.78 (m, 3H), 3.76-3.87 (m, 2H), 5.89 (s, 2H), 7.12-7.18 (m, 2H), 7.23 (t, 1H), 7.33-7.38 (m, 1H), 7.46 (dd, 1H), 8.69 (d, 1H), 8.87 (d, 1H), 11.82 (s, 1H).

Beispiel 92

2-[1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5,5-dimethyl-4-(2-methyl-3-oxopiperazin-1-yl)-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on



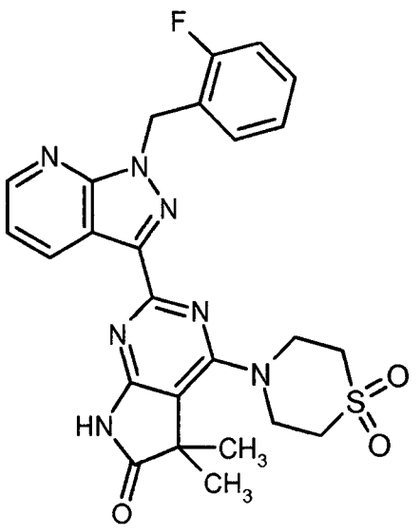
Unter Argonatmosphäre wurden 200 mg (Reinheit 62%, 0.24 mmol) 2-[1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-4-iod-5,5-dimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on (Beispiel 15A) in 4 ml absolutem 1-Methyl-2-pyrrolidon suspendiert und mit 550 mg (4.82 mmol) 3-Methylpiperazin-2-on versetzt. Das Gemisch wurde 3h bei 150°C sowie 3h bei 220°C in der Mikrowelle erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde nach dem Abkühlen mittels päparativer HPLC gereinigt (Eluent: Acetonitril/Wasser, Gradient 20:80 → 100:0). Es wurden 61 mg (Reinheit 100%, 50% d. Th.) der Zielverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 8): R_t = 2.55 min; MS (ESIpos): m/z = 501 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.42-1.45 (m, 9H), 3.54-3.61 (m, 1H), 4.13-4.18 (m, 1H), 4.97 (q, 1H), 5.86 (s, 2H), 7.12-7.25 (m, 3H), 7.33-7.39 (m, 1H), 7.45 (dd, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.67 (dd, 1H), 8.76 (dd, 1H), 11.40 (s br, 1H).

Beispiel 93

4-(1,1-Dioxidothiomorpholin-4-yl)-2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5,5-dimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on



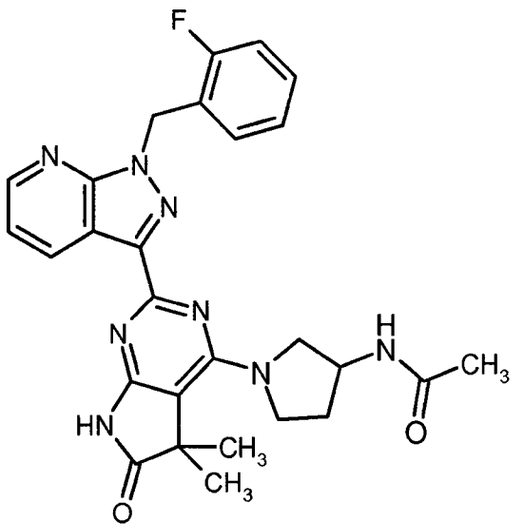
Unter Argonatmosphäre wurden 200 mg (Reinheit 62%, 0.24 mmol) 2-[1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-4-iod-5,5-dimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on (Beispiel 15A) in 4 ml absolutem 1-Methyl-2-pyrrolidon suspendiert und mit 652 mg (4.82 mmol) Thiomorpholin-1,1-dioxid versetzt. Das Gemisch wurde 3h bei 150°C sowie 1h bei 200°C in der Mikrowelle erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde nach dem Abkühlen mittels päparativer HPLC gereinigt (Eluent: Acetonitril/Wasser mit 0.1% Ameisensäure, Gradient 20:80 → 100:0). Es wurden 72 mg (57% d. Th.) der Zielverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 1): R_t = 0.96 min; MS (ESIpos): m/z = 522 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.43 (s, 6H), 3.36-3.39 (m, 4H), 4.14-4.17 (m, 4H), 5.85 (s, 2H), 7.11-7.25 (m, 3H), 7.33-7.39 (m, 1H), 7.44 (dd, 1H), 8.66-8.71 (m, 2H), 11.45 (s, 1H).

Beispiel 94

N-(1-{2-[1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5,5-dimethyl-6-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl}pyrrolidin-3-yl)acetamid



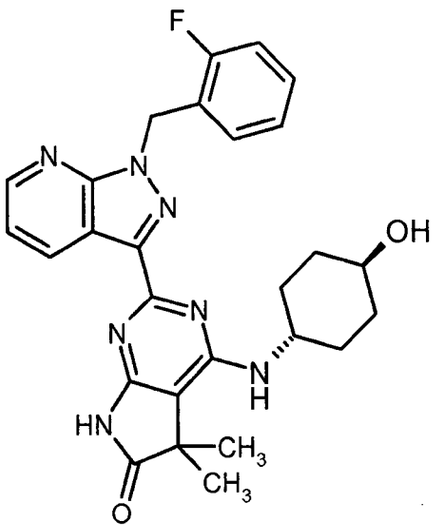
Unter Argonatmosphäre wurden 200 mg (Reinheit 62%, 0.24 mmol) 2-[1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-4-iod-5,5-dimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on (Beispiel 15A) in 4 ml absolutem 1-Methyl-2-pyrrolidon suspendiert und mit 618 mg (4.82 mmol) N-(Pyrrolidin-3-yl)acetamid versetzt. Das Gemisch wurde 3h bei 150°C in der Mikrowelle erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde nach dem Abkühlen mittels päparativer HPLC gereinigt (Eluent: Acetonitril/Wasser mit 0.1% Ameisensäure, Gradient 20:80 → 100:0). Es wurden 122 mg (98% d. Th.) der Zielverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 1): R_t = 0.91 min; MS (ESIpos): m/z = 515 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.42 (s, 6H), 1.83 (s, 3H), 1.90-2.01 (m, 1H), 2.17-2.25 (m, 1H), 3.65 (dd, 1H), 3.81-3.97 (m, 3H), 4.33-4.40 (m, 1H), 5.84 (s, 2H), 7.12-7.25 (m, 3H), 7.32-7.40 (m, 1H), 7.43 (dd, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.65 (dd, 1H), 8.86 (dd, 1H), 11.21 (s, 1H).

Beispiel 95

2-[1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-4-[(trans-4-hydroxycyclohexyl)amino]-5,5-dimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on



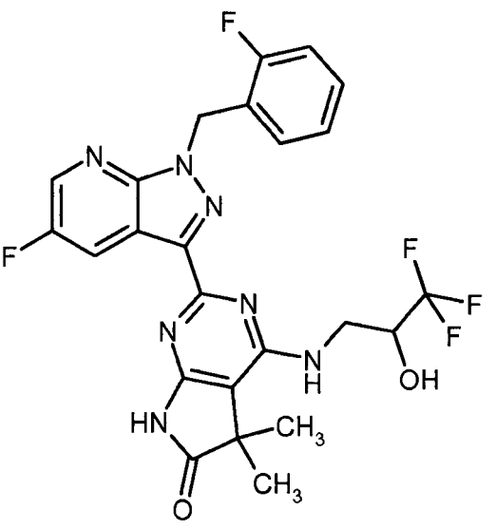
Unter Argonatmosphäre wurden 200 mg (Reinheit 62%, 0.24 mmol) 2-[1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-4-iod-5,5-dimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on (Beispiel 15A) in 4 ml absolutem 1-Methyl-2-pyrrolidon suspendiert und mit 555 mg (4.82 mmol) *trans*-4-Aminocyclohexanol versetzt. Das Gemisch wurde 3h bei 150°C in der Mikrowelle erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde nach dem Abkühlen mittels päparativer HPLC gereinigt (Eluent: Acetonitril/Wasser mit 0.1% Ameisensäure, Gradient 20:80 → 100:0). Es wurden 91 mg (73% d. Th.) der Zielverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 1): R_t = 0.92 min; MS (ESIpos): m/z = 502 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.31-1.41 (m, 2H), 1.36 (s, 6H), 1.49-1.58 (m, 2H), 1.91-1.98 (m, 4H), 3.42-3.51 (m, 1H), 4.12-4.22 (m, 1H), 4.61 (d, 1H), 5.83 (s, 2H), 6.15 (d, 1H), 7.12-7.25 (m, 3H), 7.33-7.38 (m, 1H), 7.41 (dd, 1H), 8.66 (dd, 1H), 8.80 (dd, 1H), 11.21 (s, 1H).

Beispiel 96

2-[5-Fluor-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5,5-dimethyl-4-[(3,3,3-trifluor-2-hydroxypropyl)amino]-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on



300 mg (0.372 mmol, Reinheit 66 %) Beispiel 16A wurden in einem mikrowellengeeigneten Reaktionsgefäß in 1-Methyl-2-pyrrolidon (5 ml) gelöst und mit 300 mg (2.324 mmol) 3-Amino-1,1,1-trifluor-2-propanol versetzt. Anschliessend wurde mit einem entsprechenden Septum verschlossen und zweimal für 3 h bei 150°C in der Mikrowelle erhitzt. Nach Abkühlen wurde das Reaktionsgemisch mittels präparativer HPLC gereinigt (Acetonitril:Wasser (+0.05 % Ameisensäure) - Gradient). Es wurden 164 mg der Titelverbindung erhalten (83 % d. Th.)

LC-MS (Methode 1): Rt = 1.12 min; MS (EIpos): m/z = 534 [M+H]+.

Trennung in Enantiomere:

164 mg des erhaltenen Racemats wurden mittels präparativer HPLC (Laufmittel: ((iso-Hexan:Ethanol + 0.2 % Trifluoressigsäure + 1% Wasser) 80/20), Wellenlänge: 210 nM an chiraler Phase (Daicel Chiralpak OZ-H (HPLC), 5 µM 250 x 20 mm) in die Enantiomere aufgetrennt.

Beispiel 96-1 (Enantiomer 1)

Ausbeute: 42 mg

ee = 99% (analytische HPLC: (Laufmittel: (iso-Hexan:Ethanol 80/20) + 0.2 % Trifluoressigsäure + 1% Wasser an chiraler Phase (Chiralcel OZ-H, 5 µM 250*4.6 mm)

R_t = 5.004 min.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.36 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 3.61-3.68 (m, 1H), 3.91-3.97 (m, 1H), 4.32-4.42 (m, 1H), 5.82 (s, 2H), 6.56 (d, 1H), 6.90 (t, 1H), 7.13-7.26 (m, 3H), 7.34-7.39 (m, 1H), 8.53 (dd, 1H), 8.71 (dd, 1H), 11.05 (br s, 1H).

Beispiel 96-2 (Enantiomer 2)

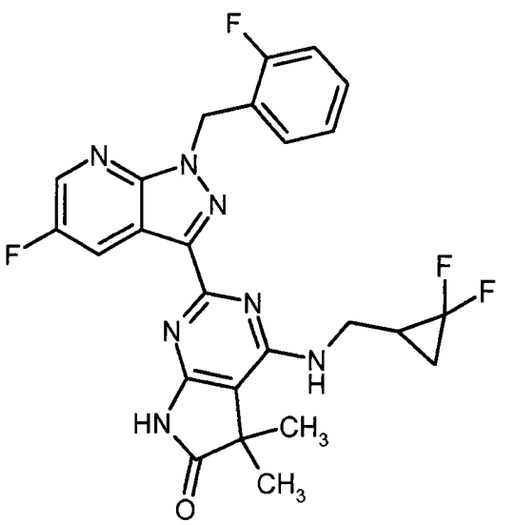
Ausbeute: 31 mg

ee = 96% (analytische HPLC: (Laufmittel: (iso-Hexan:Ethanol 80/20) + 0.2 % Trifluoressigsäure + 1% Wasser an chiraler Phase (Chiralcel OZ-H, 5 µM 250*4.6 mm)

R_t = 5.044 min.

Beispiel 97

4-{[(2,2-Difluorcyclopropyl)methyl]amino}-2-[5-fluor-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5,5-dimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on



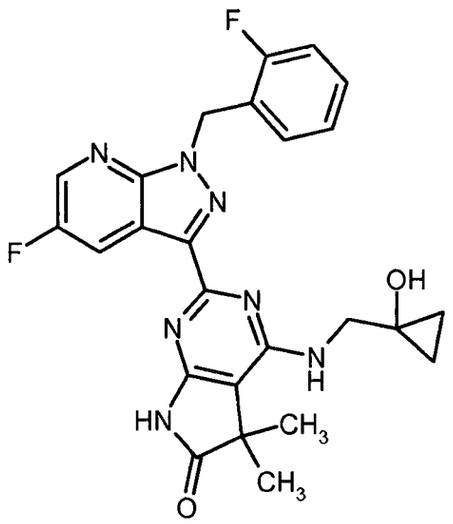
100 mg (0.115 mmol, Reinheit 61 %) Beispiel 16A wurden in einem mikrowellengeeigneten Reaktionsgefäß in 1-Methyl-2-pyrrolidon (3 ml) gelöst und mit 164 mg (1.146 mmol) 2,2-Difluorcyclopropylmethylamin-Hydrochlorid und 0.24 ml (1.375 mmol) N,N-Diisopropylethylamin versetzt. Anschliessend wurde das Reaktionsgefäß mit einem Septum verschlossen und für 12 h bei 150°C in der Mikrowelle erhitzt. Nach Abkühlen wurde das Reaktionsgemisch mittels präparativer HPLC gereinigt (Acetonitril:Wasser (+0.05 % Ameisensäure) - Gradient). Es wurden 21 mg der Titelverbindung erhalten (35 % d. Th.).

LC-MS (Methode 1): R_t = 1.20 min; MS (EIpos): m/z = 512 $[M+H]^+$.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.37 (s, 6H), 1.42-1.50 (m, 1H), 1.53-1.61 (m, 1H), 2.12-2.22 (m, 1H), 3.57-3.63 (m, 1H), 3.73-3.79 (m, 1H), 5.83 (s, 2H), 6.98 (t, 1H), 7.13-7.17 (m, 1H), 7.20-7.26 (m, 2H), 7.34-7.39 (m, 1H), 8.51 (dd, 1H), 8.72 (dd, 1H), 11.06 (s, 1H).

Beispiel 98

2-[5-Fluor-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-4-{[(1-hydroxycyclopropyl)methyl]amino}-5,5-dimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on



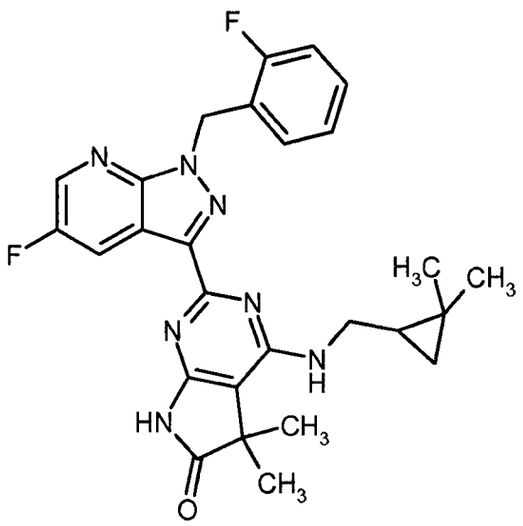
200 mg (0.376 mmol) Beispiel 16A wurden in einem mikrowellengeeigneten Reaktionsgefäß in 1-Methyl-2-pyrrolidon (3 ml) gelöst und mit 98 mg (1.127 mmol) 1-(Aminomethyl)-cyclopropanol versetzt. Anschliessend wurde das Reaktionsgefäß mit einem Septum verschlossen und für 12 h bei 150°C in der Mikrowelle erhitzt. Nach Abkühlen wurde das Reaktionsgemisch mittels präparativer HPLC gereinigt (Acetonitril:Wasser (+0.05 % Ameisensäure) - Gradient). Es wurden 56 mg der Titelverbindung erhalten (31 % d. Th.).

LC-MS (Methode 1) R_t = 1.07 min; MS (EIpos): m/z = 492 $[M+H]^+$.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 0.56-0.63 (m, 4H), 1.37 (s, 6H), 3.77-3.79 (m, 2H), 5.54 (s, 1H), 5.82 (s, 2H), 6.58 (m, 1H), 7.12-7.16 (m, 1H), 7.20-7.25 (m, 2H), 7.34-7.39 (m, 1H), 8.60 (dd, 1H), 8.71 (dd, 1H), 11.02 (s, 1H).

Beispiel 99

4-{[(2,2-Dimethylcyclopropyl)methyl]amino}-2-[5-fluor-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5,5-dimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on



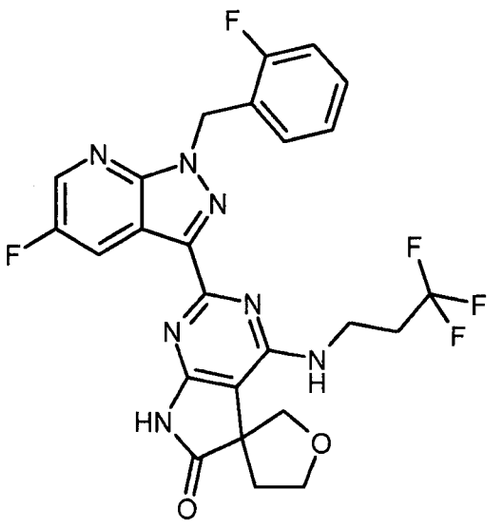
200 mg (0.376 mmol) Beispiel 16A wurden in einem mikrowellengeeigneten Reaktionsgefäß in 1-Methyl-2-pyrrolidon (3 ml) gelöst und mit 254 mg (1.879 mmol) 1-(2,2-Dimethylcyclopropyl)methanamin-Hydrochlorid und 0.393 ml (2.254 mmol) N,N-Diisopropylethylamin versetzt. Anschliessend wurde mit einem entsprechenden Septum verschlossen und für 3 h bei 150°C in der Mikrowelle erhitzt. Nach Abkühlen wurde das Reaktionsgemisch mittels präparativer HPLC gereinigt (Acetonitril:Wasser (+0.05 % Ameisensäure) - Gradient). Es wurden 64 mg der Titelverbindung erhalten (33 % d. Th.).

LC-MS (Methode 1) R_t = 1.38 min; MS (EIpos): m/z = 504 $[M+H]^+$.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 0.24 (dd, 1H), 0.43 (dd, 1H), 1.02 (s, 3H), 1.08-1.15 (m, 1H), 1.17 (s, 3H), 1.37 (s, 6H), 3.30-3.41 (m, 1H), 3.70-3.76 (m, 1H), 5.82 (s, 2H), 6.81 (t, 1H), 7.13-7.17 (m, 1H), 7.20-7.26 (m, 2H), 7.34-7.39 (m, 1H), 8.58 (dd, 1H), 8.72 (dd, 1H), 11.01 (s, 1H).

Beispiel 100

2'-[5-Fluor-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-4'-[(3,3,3-trifluorpropyl)amino]-4,5-dihydrospiro[furan-3,5'-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin]-6'(7'H)-on



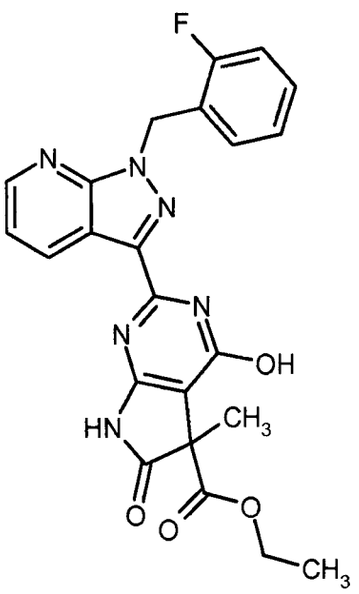
84 mg (0.150 mmol) Beispiel 58A wurden in einem mikrowellengeeigneten Reaktionsgefäß in 1-Methyl-2-pyrrolidon (3 ml) gelöst und mit 112 mg (0.750 mmol) 3,3,3-Trifluorpropyl-1-amin Hydrochlorid und 0.157 ml (0.900 mmol) N,N-Diisopropylethylamin versetzt. Anschliessend wurde das Reaktionsgefäß mit einem Septum verschlossen und für 3 h bei 150 °C in der Mikrowelle erhitzt. Nach Abkühlen wurde das Reaktionsgemisch mittels präparativer HPLC gereinigt (Acetonitril:Wasser (+0.05 % Ameisensäure) - Gradient). Es wurden 27 mg der Titelverbindung erhalten (33 % d. Th.).

LC-MS (Methode 1): R_t = 1.23 min; MS (EIpos): m/z = 546$[M+H]^+$.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 2.19-2.29 (m, 2H), 2.63-2.75 (m, 2H), 3.70 (d, 1H), 3.79-3.95 (m, 3H), 4.09 (d, 1H), 4.26-4.32 (m, 1H), 5.84 (s, 2H), 6.41(t, 1H), 7.13-7.17 (m, 1H), 7.21-7.28 (m, 2H), 7.34-7.39 (m, 1H), 8.48 (dd, 1H), 8.73 (dd, 1H), 11.24 (s, 1H).

Beispiel 101

Ethyl-2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-4-hydroxy-5-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxylat



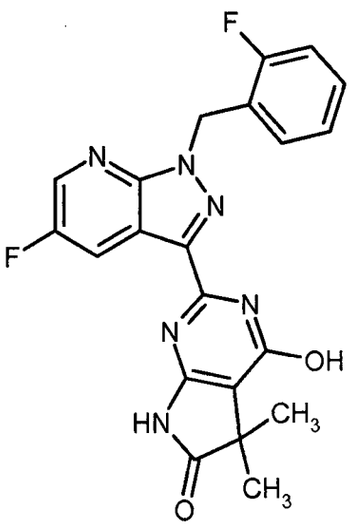
1.00 g (2.167 mmol) Beispiel 59A wurden in Analogie zur Vorschrift unter Beispiel 15A umgesetzt. Es wurden 173 mg (17 % d. Th.) der Titelverbindung sowie 0.887 g Ethyl-2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-4-iod-5-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxylat (Beispiel 60A) erhalten.

LC-MS (Methode 1): R_t = 0.96 min; MS (EIpos): m/z = 462[M+H]$^+$.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.09 (t, 3H), 1.55 (s, 3H), 4.10 (q, 2H), 5.87 (s, 2H), 7.13-7.17 (m, 1H), 7.21-7.26 (m, 1H), 7.36-7.40 (m, 2H), 7.50 (dd, 1H), 8.73-8.78 (m, 2H), 11.48 (br s, 1H), 12.72 (br s, 1H).

Beispiel 102

2-[5-Fluor-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-4-hydroxy-5,5-dimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on



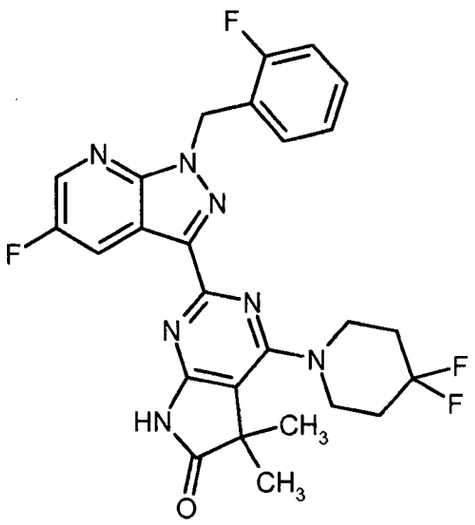
200 mg (0.376 mmol) Beispiel 16A wurden in einem mikrowellengeeigneten Reaktionsgefäß in 3 ml Wasser und 3 ml Tetrahydrofuran gelöst, das Reaktionsgefäß mit einem Septum verschlossen und für 1 h bei 140 °C in der Mikrowelle erhitzt. Danach wurden 1.127 ml (1.127 mmol) 1M Natronlauge zugegeben und für weitere 14 h bei 140 °C in der Mikrowelle erhitzt. Nach Abkühlen wurde das Reaktionsgemisch mittels präparativer HPLC gereinigt (Acetonitril:Wasser (+0.05 % Ameisensäure) - Gradient). Es wurden 24 mg der Titelverbindung erhalten (15 % d. Th.).

LC-MS (Methode 1): R_t = 0.96 min; MS (EIpos): m/z = 423$[M+H]^+$.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.33 (s, 6H), 5.85 (s, 2H), 7.14-7.18 (m, 1H), 7.22-7.26 (m, 1H), 7.34-7.41 (m, 2H), 8.55 (br s, 1H), 8.78 (dd, 1H), 11.10 (s br, 1H), 12.11 und 12.61 (s br, zusammen 1H).

Beispiel 103

4-(4,4-Difluorpiperidin-1-yl)-2-[5-fluor-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5,5-dimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on



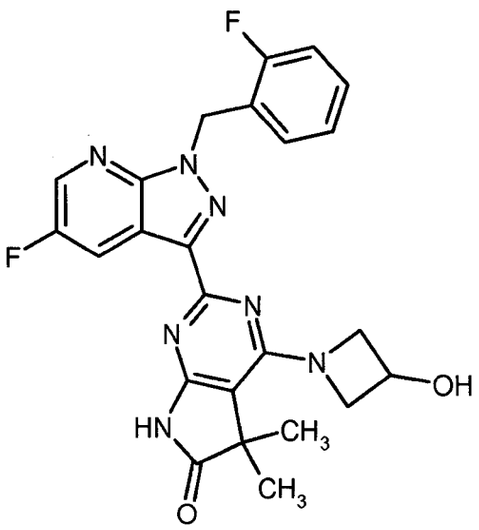
100 mg (0.18 mmol) 2-[5-Fluor-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-4-iod-5,5-dimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on (Beispiel 16A) wurden in einem mikrowellengeeigneten Reaktionsgefäß in 1-Methyl-2-pyrrolidon (3.1 ml) gelöst, mit 0.19 ml (1.07 mmol) N,N-Diisopropylethylamin und mit 140 mg (0.89 mmol) 4,4-Difluorpiperidin-Hydrochlorid versetzt. Anschließend wurde das Reaktionsgefäß mit einem Septum verschlossen und für 5 h bei 150°C in der Mikrowelle erhitzt. Anschließend wurden nochmals dieselben Mengen von N,N-Diisopropylethylamin und 4,4-Difluorpiperidin-Hydrochlorid zu der Reaktionslösung zugegeben und die Reaktionsmischung wurde 6 h bei 150°C in der Mikrowelle gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit Wasser versetzt, der ausgefallene Feststoff wurde 30 min bei Raumtemperatur verrührt und anschließend abfiltriert. Der ausgefallene Feststoff wurde mit 1 ml Acetonitril verrührt, der Feststoff abfiltriert und mit 0.5 ml Acetonitril nachgewaschen. Es wurden 63 mg der Zielverbindung (64% d. Th.) erhalten.

LC-MS (Methode 1): R_t = 1.29 min; MS (ElPos): m/z = 526 $[M+H]^+$.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.44 (s, 6H), 2.10-2.23 (m, 4H), 3.79-3.90 (m, 4H), 5.84 (s, 2H), 7.10-7.28 (m, 3H), 7.32-7.40 (m, 1H), 8.42-8.48 (m, 1H), 8.70-8.76 (m, 1H), 11.35 (s, 1H).

Beispiel 104

2-[5-Fluor-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-4-(3-hydroxyazetidin-1-yl)-5,5-dimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on



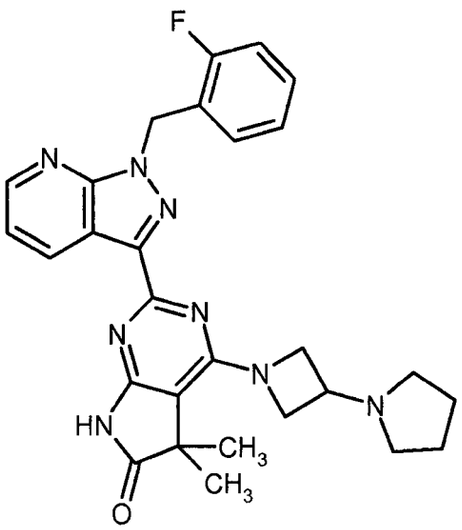
100 mg (0.18 mmol, ca. 95% Reinheit) 2-[5-Fluor-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-4-iod-5,5-dimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on (Beispiel 16A) wurden in einem mikrowellengeeigneten Reaktionsgefäß in 1-Methyl-2-pyrrolidon (3.1 ml) gelöst, mit 0.19 ml (1.07 mmol) N,N-Diisopropylethylamin und mit 97 mg (0.89 mmol) Azetidin-3-ol-Hydrochlorid versetzt. Anschließend wurde das Reaktionsgefäß mit einem Septum verschlossen und für 3 h bei 150°C in der Mikrowelle erhitzt. Nach Abkühlen wurde das Reaktionsgemisch mit Wasser/Trifluoressigsäure versetzt und vom entstandenen Feststoff abfiltriert. Das Filtrat wurde mittels präparativer HPLC gereinigt (Acetonitril:Wasser (+ 0.1 % Trifluoressigsäure) - Gradient). Es wurden 19 mg der Titelverbindung erhalten (21 % d. Th.; Reinheit 93%).

LC-MS (Methode 1): R_t = 1.01 min; MS (EIpos): m/z = 478 $[M+H]^+$.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.34 (s, 6H), 4.03-4.09 (m, 2H), 4.50-4.57 (m, 2H), 4.62-4.69 (m, 1H), 5.83 (s, 2H), 7.15 (t, 1H), 7.19-7.26 (m, 2H), 7.33-7.40 (m, 1H), 8.53 (dd, 1H), 8.71-8.73 (m, 1H), 11.19 (s, 1H).

Beispiel 105

2-[1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5,5-dimethyl-4-[3-(pyrrolidin-1-yl)azetidin-1-yl]-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on



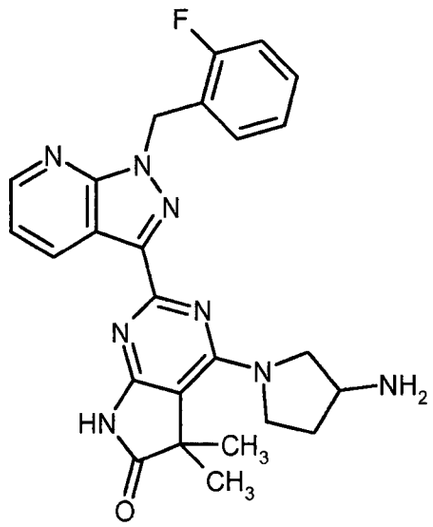
150 mg (0.21 mmol, Reinheit ca. 71%) 2-[1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-4-iod-5,5-dimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on (Beispiel 15A) wurden in einem mikrowellengeeigneten Reaktionsgefäß in 1-Methyl-2-pyrrolidon (3.1 ml) gelöst, mit 0.29 ml (1.66 mmol) N,N-Diisopropylethylamin und mit 165 mg (0.83 mmol) 1-(Azetidin-3-yl)pyrrolidin-Dihydrochlorid versetzt. Anschließend wurde das Reaktionsgefäß mit einem Septum verschlossen und für 6 h bei 150°C in der Mikrowelle erhitzt. Nach Abkühlen wurde das Reaktionsgemisch mit Wasser versetzt. Es wurde 30 min verrührt und vom entstandenen Feststoff abfiltriert. Das Filtrat wurde mittels präparativer HPLC gereinigt (Acetonitril:Wasser (+ 0.1 % Trifluoressigsäure) - Gradient). Die Produktfraktion wurde in Dichlormethan gelöst und zweimal mit gesättigter, wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeengt. Es wurden 52 mg der Titelverbindung erhalten (46 % d. Th.; Reinheit 94%).

LC-MS (Methode 1): R_t = 0.71 min; MS (EIpos): m/z = 513 $[M+H]^+$.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.34 (s, 6H), 1.70-1.79 (m, 4H), 2.48-2.57 (m, verdeckt vom DMSO-Signal), 3.41-3.51 (m, 1H), 4.10-4.18 (m, 2H), 4.37-4.43 (m, 2H), 5.83 (s, 2H), 7.10-7.28 (m, 3H), 7.31-7.46 (m, 2H), 8.62-8.66 (m, 1H), 8.85-8.89 (m, 1H), 11.20 (s, 1H).

Beispiel 106

4-(3-Aminopyrrolidin-1-yl)-2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5,5-dimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on (Racemat)



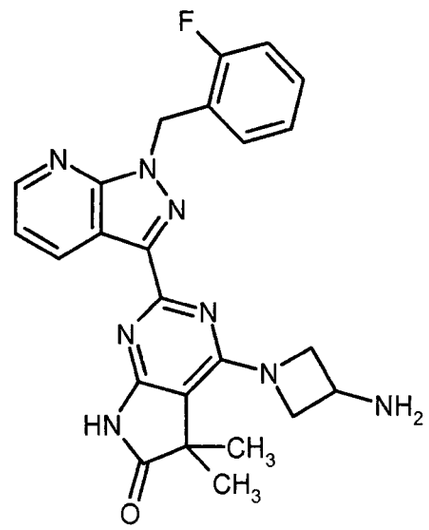
81 mg (0.24 mmol) tert.-Butyl-(1-{2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5,5-dimethyl-6-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl}pyrrolidin-3-yl)carbamat (Racemat, Beispiel 61A) wurden mit 0.71 ml einer 2N Lösung von Chlorwasserstoff in Diethylether versetzt und für 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde eingedampft und mittels päparativer HPLC gereinigt (Acetonitril/Wasser (+ 0.1 % Trifluoressigsäure) - Gradient). Die eingeengten Fraktionen wurden in Dichlormethan gelöst und zweimal mit gesättigter, wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden zweimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeengt. Es wurden 37 mg (55% d. Th.) der Zielverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 1): R_t = 0.73 min; MS (ESIpos): m/z = 473 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.42 (s, 6H), 1.70-1.79 (m, 1H), 2.06-2.16 (m, 1H), 3.39-3.45 (m, 1H), 3.58-3.63 (m, 1H), 3.73-3.82 (m, 1H), 3.83-3.94 (m, 2H), 5.83 (s, 2H), 7.10-7.26 (m, 3H), 7.31-7.39 (m, 1H), 7.42 (dd, 1H), 8.65 (dd, 1H), 8.88 (dd, 1H), 11.29 (br. s, 1H).

Beispiel 107

4-(3-Aminoazetidin-1-yl)-2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5,5-dimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on



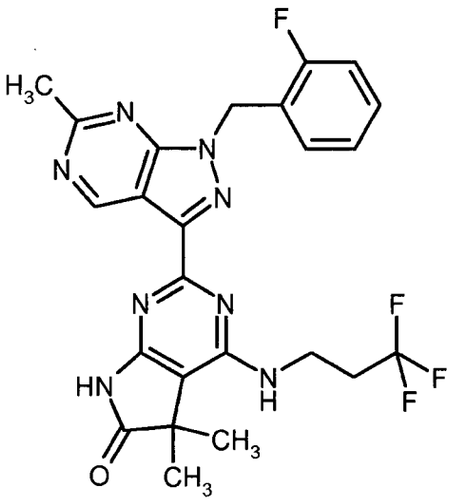
81 mg (0.13 mmol; Reinheit 91%) tert.-Butyl-(1-{2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5,5-dimethyl-6-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl}azetidin-3-yl)carbamat (Beispiel 62A) wurden mit 0.66 ml einer 2N Lösung von Chlorwasserstoff in Diethylether versetzt und für 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde eingeengt und zweimal mittels päparativer HPLC gereinigt (Acetonitril/Wasser (+ 0.1 % Trifluoressigsäure) - Gradient). Die eingeengten Fraktionen wurden in Dichlormethan gelöst und zweimal mit gesättigter, wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden zweimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeengt. Es wurden 31 mg (49% d. Th.) der Zielverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 1): R_t = 0.71 min; MS (ESIpos): m/z = 459 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.33 (s, 6H), 2.22 (br. s, 2H), 3.83-3.98 (m, 3H), 4.46 (t, 2H), 5.82 (s, 2H), 7.10-7.27 (m, 3H), 7.31-7.38 (m, 1H), 7.42 (dd, 1H), 8.65 (dd, 1H), 8.88 (dd, 1H), 11.18 (s, 1H).

Beispiel 108

2-[1-(2-Fluorbenzyl)-6-methyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-yl]-5,5-dimethyl-4-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on



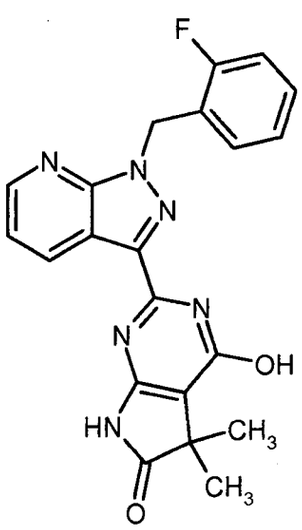
Die Titelverbindung wurde analog der Vorschrift für Beispiel 35 ausgehend von 100 mg (0.16 mmol) Beispiel 70A und 372 mg (3.29 mmol) 3,3,3-Trifluor-propylamin hergestellt. Ausb.: 38 mg (44% d. Th.)

LC-MS (Methode 1): R_t = 1.11 min; MS (ESIpos): m/z = 515 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.37 (s, 6H), 2.59 - 2.74 (m, 2H), 2.78 (s, 3H), 3.83 (q, 2H), 5.75 (s, 2H), 6.89 (t, 1H), 7.10 - 7.29 (m, 3H), 7.32 - 7.43 (m, 1H), 9.65 (s, 1H), 11.11 (s, 1H).

Beispiel 109

2-[1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-4-hydroxy-5,5-dimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on



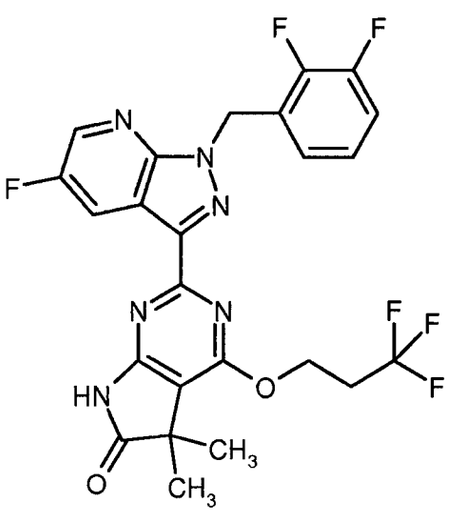
6.0 g (14.87 mmol) Beispiel 13A wurden in 60 ml Trifluoressigsäure gelöst (Erwärmung) und im Eisbad gekühlt. Unter Rühren wurden 6.7 ml Wasser und dann in kleinen Portionen innerhalb 1h 1.54 g (22.3 mmol) Natriumnitrit zugegeben. Dann wurde das Reaktionsgemisch in 250 ml Wasser gegossen und der ausgefallene Niederschlag abgesaugt. Der Feststoff wurde in 50 ml Wasser (mit konz. Natriumhydrogencarbonat-Lösung auf pH 6 eingestellt) ausgerührt, wiederum abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Ausb.: 5.75 g (94% d.Th.)

LC-MS (Methode 1): R_t = 0.92 min; MS (ESIpos): m/z = 405 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.33 (s, 6H), 5.86 (s, 2H), 7.16 (t, 1H), 7.23 (t, 1H), 7.28 - 7.41 (m, 2H), 7.49 (dd, 1H), 8.61 - 8.85 (m, 2H), 11.11 (s, 1H), 12.12 (br. s, 0.2H), 12.44 (br. s, 0.8H).

Beispiel 110

2-[1-(2,3-Difluorbenzyl)-5-fluoro-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5,5-dimethyl-4-(3,3,3-trifluoropropoxy)-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on



Unter Argon wurden 80 mg (0.18 mmol) der Verbindung aus Beispiel 116 in 2 ml THF und 0.4 ml DMF gelöst, mit 31 mg (0.27 mmol) 3,3,3-Trifluorpropan-1-ol, 71.5 mg (0.27 mmol) Triphenylphosphin und 57 µl (0.27 mmol) 94%-igem Diisopropylazodicarboxylat versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Es wurden weitere 71.5 mg (0.27 mmol) Triphenylphosphin zugesetzt und 15 min im Ultraschallbad behandelt, dann weitere 57.5 µl (0.27 mmol) 94%-iges Diisopropylazodicarboxylat zugetropft und über Nacht bei RT gerührt. Danach wurden 31 mg (0.27 mmol) 3,3,3-Trifluorpropan-1-ol und 71.5 mg (0.27 mmol) Triphenylphosphin zugegeben, 15 min im Ultraschallbad behandelt, 57.5 µl (0.27 mmol) 94%-iges Diisopropylazodicarboxylat zugegeben und über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wurde per präparativer HPLC

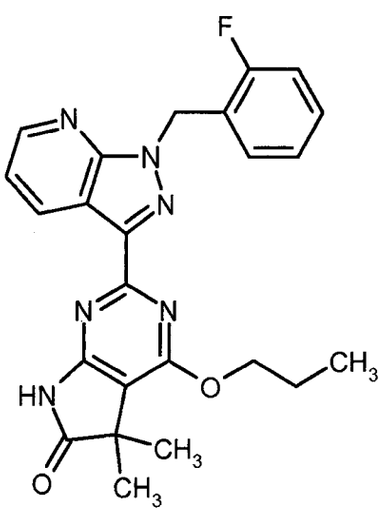
(Chromatorex C18, Gradient aus Acetonitril/0.01% aq. Ameisensäure) gereinigt. Ausb.: 41 mg (42% d. Th.)

LC-MS (Methode 1): R_t = 1.46 min; MS (ESIpos): m/z = 633 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.35 (s, 6H), 2.93 (qt, 2H), 4.79 (t, 2H), 5.92 (s, 2H), 7.01 - 7.10 (m, 1H), 7.18 (t, 1H), 7.34 - 7.46 (m, 1H), 8.55 (dd, 1H), 8.76 (dd, 1H), 11.45 (s, 1H).

Beispiel 111

2-[1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5,5-dimethyl-4-propoxy-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on



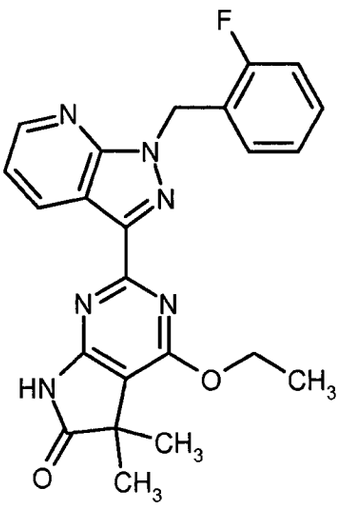
Unter Argon wurden 80 mg (0.20 mmol) der Verbindung aus Beispiel 109, 13 mg (16 µl, 0.22 mmol) n-Propanol und 57 mg (0.22 mmol) Triphenylphosphin in 0.8 ml THF suspendiert, 10 min im Ultraschallbad gemischt und schließlich mit 44 mg (43µl, 0.22 mmol) Diisopropylazodicarboxylat versetzt und 1h bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mittels präparativer HPLC (Reprosil C18, Gradient aus Acetonitril/0.01% aq. Ameisensäure) gereinigt. Ausb.: 48 mg (55% d. Th.)

LC-MS (Methode 1): R_t = 1.28 min; MS (ESIpos): m/z = 447 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.05 (t, 3H), 1.36 (s, 6H), 1.77 - 1.91 (m, 2H), 4.54 (t, 2H), 5.86 (s, 2H), 7.11 - 7.27 (m, 3H), 7.32 - 7.40 (m, 1H), 7.45 (dd, 1H), 8.68 (dd, 1H), 8.85 (dd, 1H), 11.39 (s, 1H).

Beispiel 112

4-Ethoxy-2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5,5-dimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on



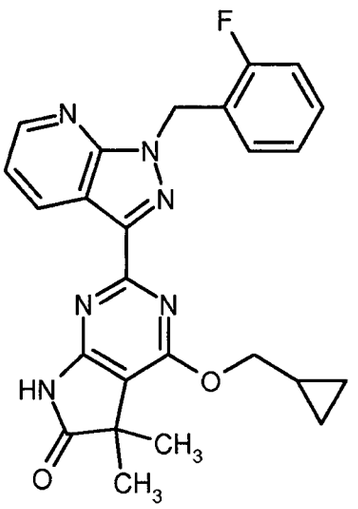
Analog der Vorschrift für Beispiel 111 wurden 150 mg (0.37 mmol) Beispiel 109, 24 µl (0.41 mmol) Ethanol und 107 mg (0.41 mmol) Triphenylphosphin wurden in 1.5 ml THF 10 min im Ultraschallbad gemischt, mit 82.5 mg (0.41 mmol) Diisopropylazodicarboxylat versetzt und über nacht bei RT gerührt. Dann wurden weitere 24 µl (0.41 mmol) Ethanol und 107 mg (0.41 mmol) Triphenylphosphin zugegeben, 5 min im Ultraschallbad gemischt mit 82.5 mg (0.41 mmol) Diisopropylazodicarboxylat versetzt und ca. 30 min bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mittels präparativer HPLC (Reprosil C18, Gradient aus Acetonitril/0.01% aq. Ameisensäure) gereinigt. Ausb.: 25 mg (16% d. Th.).

LC-MS (Methode 1): R_t = 1.21 min; MS (ESIpos): m/z = 433 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.35 (s, 6H), 1.43 (t, 3H), 4.62 (q, 2H), 5.86 (s, 2H), 7.09 - 7.27 (m, 3H), 7.31 - 7.40 (m, 1H), 7.45 (dd, 1H), 8.68 (dd, 1H), 8.85 (dd, 1H), 11.39 (s, 1H).

Beispiel 113

4-(Cyclopropylmethoxy)-2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5,5-dimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on



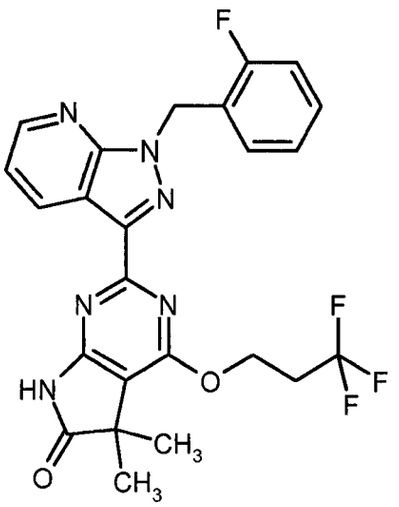
Analog der Vorschrift für Beispiel 111 wurden 200 mg (0.50 mmol) Beispiel 109, 39 mg (0.54 mmol) Cyclopropanmethanol und 143 mg (0.54 mmol) Triphenylphosphin wurden in 2 ml THF 10 min im Ultraschallbad gemischt, mit 110 mg (0.11 ml, 0.54 mmol) Diisopropylazodicarboxylat versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Dann wurden weitere 14 mg (0.19 mmol) Cyclopropanmethanol, 48 mg (0.18 mmol) Triphenylphosphin und 35ml (0.17 mmol) Diisopropylazodicarboxylat zugegebent und 1,5 h bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mittels präparativer HPLC (Chromatorex C18, Gradient aus Acetonitril/0.01% aq. Ameisensäure) gereinigt.. Ausb.: 52 mg (23% d. Th.)

LC-MS (Methode 1): R_t = 1.27 min; MS (ESIpos): m/z = 459 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 0.40 - 0.48 (m, 2H), 0.55 - 0.64 (m, 2H), 1.27 - 1.43 (m, 7H), 4.44 (d, 2H), 5.86 (s, 2H), 7.09 - 7.28 (m, 3H), 7.31 - 7.41 (m, 1H), 7.47 (dd, 1H), 8.68 (dd, 1H), 8.84 (dd, 1H), 11.41 (s, 1H).

Beispiel 114

2-[3-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-1-yl]-5,5-dimethyl-4-(3,3,3-trifluorpropoxy)-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on



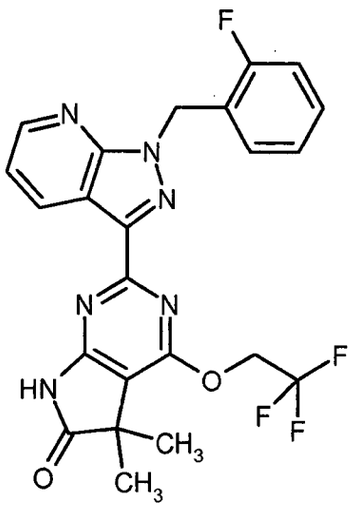
Unter Argon wurden 57 mg (0.22 mmol) Triphenylphosphin in 1.5 ml THF gelöst, mit 43 µl (0.22 mmol) Diisopropylazodicarboxylat und 25 mg (0.22 mmol) 3,3,3-Trifluorpropan-1-ol versetzt und 10 min gerührt. Dann wurde eine Suspension von 80 mg Beispiel 109 in 0.5 ml DMF, die 3 min im Ultraschallbad behandelt wurde, zugegeben und das reaktionsgemisch über Nacht bei RT gerührt (Lösung). Es wurden weitere 57 mg (0.22 mmol) Triphenylphosphin zugegeben, das Gemisch 10 min im Ultraschallbad behandelt, dann weitere 43 µl (0.22 mmol) Diisopropylazodicarboxylat zugegeben und über Nacht gerührt. Anschliessend wurden weitere 25 mg (0.22 mmol) 3,3,3-Trifluorpropan-1-ol, 57 mg (0.22 mmol) Triphenylphosphin zugegeben, das Reaktionsgemisch 10 min im Ultraschallbad behandelt, dann mit 43 µl (0.22 mmol) Diisopropylazodicarboxylat versetzt und eine weitere Nacht bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mittels präparativer HPLC (Reprosil C18, Gradient aus Acetonitril/0.01% aq. Ameisensäure) gereinigt. Ausb.: 37 mg (37% d. Th.)

LC-MS (Methode 1): R_t = 1.21 min; MS (ESIpos): m/z = 501 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.35 (s, 6H), 2.92 (qt, 2H), 4.79 (t, 2H), 5.87 (s, 2H), 7.11 - 7.27 (m, 3H), 7.32 - 7.41 (m, 1H), 7.45 (dd, 1H), 8.68 (dd, 1H), 8.86 (dd, 1H), 11.45 (s, 1H).

Beispiel 115

2-[1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5,5-dimethyl-4-(2,2,2-trifluorethoxy)-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on



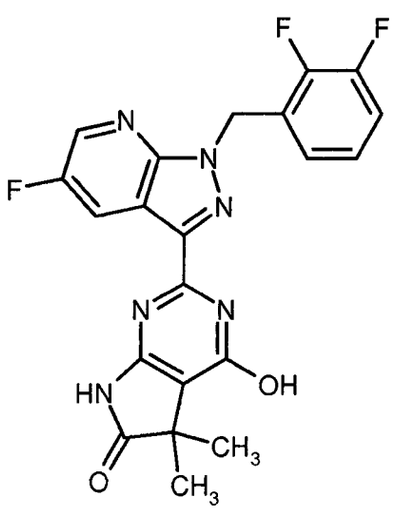
Zu einer Suspension von 200 mg (0.5 mmol) der Verbindung aus Beispiel 109 in DMF (1.97 ml) wurden 177 mg (0.54 mmol) Cäsiumcarbonat und 114 mg (0.54 mmol) 2,2,2-Trifluorethyliodid gegeben und über Nacht bei RT gerührt. Dann wurde in der Mikrowelle 1h auf 120°C erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde mittels präparativer HPLC (Chromatorex C18, Gradient aus Acetonitril/0.01% aq. Ameisensäure) gereinigt. Ausb.: 14.5 mg (6% d. Th.).

LC-MS (Methode 1): R_t = 1.20 min; MS (ESIpos): m/z = 487 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.36 (s, 6H), 5.30 (q, 2H), 5.88 (s, 2H), 7.10 - 7.28 (m, 3H), 7.32 - 7.41 (m, 1H), 7.48 (dd, 1H), 8.69 (dd, 1H), 8.89 (dd, 1H), 11.61 (s, 1H).

Beispiel 116

2-[1-(2,3-Difluorbenzyl)-5-fluor-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-4-hydroxy-5,5-dimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on



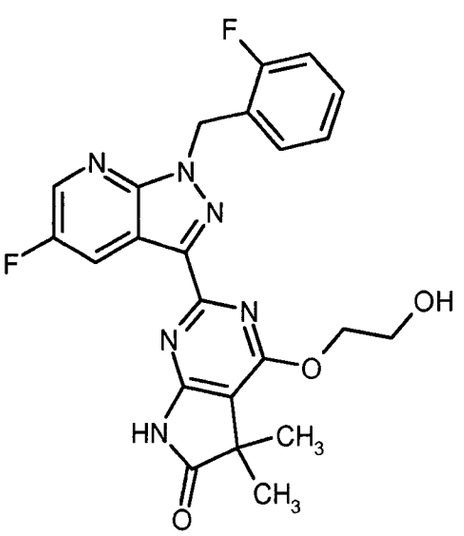
In Analogie zur Darstellung von Beispiel 16A wurden 5.11 g (11.629 mmol) Beispiel 69A umgesetzt. Es wurden 660 mg (12 % d. Th.) der Titelverbindung sowie 2.39 g von 2-[1-(2,3-Difluorbenzyl)-5-fluor-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-4-iod-5,5-dimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on (Beispiel 70A) erhalten.

LC-MS (Methode 1): R_t = 0.98 min; MS (ESIpos): m/z = 441 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.33 (s, 6H), 5.89 (s, 2H), 7.15 - 7.20 (m, 2H), 7.37 - 7.45 (m, 1H), 8.58 (br s, 1H), 8.79 (s, 1H), 11.08 (br s, 1H), 12.58 (br s, 1H).

Beispiel 117

2-[1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-4-(2-hydroxyethoxy)-5,5-dimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on



Analog zu Beispiel 1 wurden 100 mg (0.19 mmol) Beispiel 15A, 121 mg (1.94 mmol) Ethylenglycol, 9 mg (0.039 mmol) 3,4,7,8-Tetramethyl-1,10-phenanthrolin, 3.7 mg (0.019 mmol) Kupfer-(I)-iodid und 126 mg (0.39 mmol) Cäsiumcarbonat in 3 ml Toluol in 4 Zyklen für jeweils 2 h bei 140 °C in der Mikrowelle erhitzt. Ausb.: 24 mg (28% d. Th.)

LC-MS (Methode 1): R_t = 0.94 min; MS (EIpos): m/z = 449 $[M+H]^+$.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.37 (s, 6H), 3.82 (q, 2H), 4.58 (t, 2H), 4.94 (t, 1H), 5.86 (s, 2H), 7.10 - 7.27 (m, 3H), 7.32 - 7.40 (m, 1H), 7.45 (dd, 1H), 8.68 (dd, 1H), 8.86 (dd, 1H), 11.41 (s, 1H).

B. Bewertung der pharmakologischen Wirksamkeit

Im Folgenden werden die nachstehenden Abkürzungen verwendet:

BSA	Bovines Serumalbumin
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
µCi	Micro Curie
Tris	Tris(hydroxymethyl)-aminomethan

Die pharmakologische Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann in folgenden Assays gezeigt werden:

B-1. Gefäßrelaxierende Wirkung *in vitro*

Kaninchen werden durch Nackenschlag betäubt und entblutet. Die Aorta wird entnommen, von anhaftendem Gewebe befreit, in 1.5 mm breite Ringe geteilt und einzeln unter einer Vorspannung in 5 ml-Organbäder mit 37°C warmer, Carbogen-begaster Krebs-Henseleit-Lösung folgender Zusammensetzung gebracht (jeweils mM): Natriumchlorid: 119; Kaliumchlorid: 4.8; Calciumchlorid-Dihydrat: 1; Magnesiumsulfat-Heptahydrat: 1.4; Kaliumdihydrogenphosphat: 1.2; Natriumhydrogencarbonat: 25; Glucose: 10. Die Kontraktionskraft wird mit Statham UC2-Zellen erfasst, verstärkt und über A/D-Wandler (DAS-1802 HC, Keithley Instruments München) digitalisiert sowie parallel auf Linienschreiber registriert. Zur Erzeugung einer Kontraktion wird Phenylephrin dem Bad kumulativ in ansteigender Konzentration zugesetzt. Nach mehreren Kontrollzyklen wird die zu untersuchende Substanz in jedem weiteren Durchgang in jeweils steigender Dosierung zugesetzt und die Höhe der Kontraktion mit der Höhe der im letzten Vordurchgang erreichten Kontraktion verglichen. Daraus wird die Konzentration errechnet, die erforderlich ist, um die Höhe des Kontrollwertes um 50% zu reduzieren (IC_{50}-Wert). Das Standardapplikationsvolumen beträgt 5 µl, der DMSO-Anteil in der Badlösung entspricht 0.1%.

Repräsentative IC_{50}-Werte für die erfindungsgemäßen Verbindungen sind in der nachstehenden Tabelle (Tabelle 1) wiedergegeben:

Tabelle 1:

Beispiel Nr.	IC_{50} [nM]	Beispiel Nr.	IC_{50} [nM]
1	114	32	9160
2	54	33	696

Beispiel Nr.	IC_{50} [nM]	Beispiel Nr.	IC_{50} [nM]
3	469	34	6150
4	62	35	>10000
5	285	36	5490
6	680	37	3870
7	200	38	10000
8	309	39	618
9	21000	88	1670
10	552	89	3880
11	663	90	3072
12	631	91	517
13	4970	92	520
14	1030	93	984
15	453	94	277
16	126	95	228
17	200	96-1	1468
18	2720	96-2	601
19	1280	97	1350
20	1870	98	214
21	100	99	10000
22	530	100	4758
23	2864	102	156

Beispiel Nr.	IC_{50} [nM]	Beispiel Nr.	IC_{50} [nM]
24	573	103	551
25	501	104	482
26	674	105	478
27	1470	106	1454
28	98	107	700
29	11400	108	444
30	>10000	109	81
31	142	110	10000
		111	1620
		112	1620
		113	1960
		114	1600
		115	1634
		117	38

B-2. Wirkung an rekombinanter Guanylatcyclase-Reporterzelllinie

Die zelluläre Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen wird an einer rekombinanten Guanylatcyclase-Reporterzelllinie, wie in F. Wunder et al., *Anal. Biochem.* 339, 104-112 (2005) beschrieben, bestimmt.

Repräsentative Werte (MEC = minimal effektive Konzentration) für die erfindungsgemäßen Verbindungen sind in der nachstehenden Tabelle (Tabelle 2) wiedergegeben:

Tabelle 2:

Beispiel	MEC [µM]	Beispiel	MEC [µM]	Beispiel	MEC [µM]
1	0.1	41	0.01	81	0.03
2	0.3	42	0.1	82	0.1
3	3.0	43	0.03	83	0.03
4	0.1	44	0.1	84	0.1
5	0.03	45	0.1	85	0.3
6	0.1	46	0.1	86	0.01
7	0.1	47	0.1	87	0.03
8	0.3	48	0.1	88	0.1
9	0.1	49	0.3	89	0.03
10	0.3	50	0.1	90	0.3
11	0.3	51	0.03	91	0.03
12	0.1	52	0.01	92	0.3
13	0.1	53	3.0	93	0.3
14	0.3	54	0.03	94	0.1
15	1.0	55	0.03	95	0.1
16	0.1	56	0.03	96-1	0.1
17	0.1	57	0.1	96-2	0.01
18	0.03	58	0.03	97	0.1
19	0.3	59	0.1	98	0.01
20	0.3	60	0.3	99	0.3
21	0.03	61	0.03	100	0.3

Beispiel	MEC [µM]	Beispiel	MEC [µM]	Beispiel	MEC [µM]
22	0.03	62	0.1	101	0.03
23	0.1	63	0.03	102	1
24	0.1	64	0.1	103	1
25	0.1	65	0.1	104	0.1
26	0.03	66	0.1	105	0.3
27	0.1	67	0.03	106	1
28	0.3	68	0.1	107	1
29	1.0	69	0.3	108	0.3
30	1.0	70	0.03	109	0.03
31	0.01	71	0.01	110	1.0
32	1.0	72	0.1	111	0.3
33	0.3	73	0.3	112	0.1
34	1.0	74	0.01	113	0.1
35	0.3	75	0.03	114	0.3
36	0.3	76	0.03	115	0.3
37	0.3	77	0.1	116	0.03
38	0.3	78	0.03	117	0.03
39	0.1	79	0.1		
40	0.1	80	0.03		

B-3. Radiotelemetrische Blutdruckmessung an wachen, spontan hypertensiven Ratten

Für die im Folgenden beschriebene Blutdruckmessung an wachen Ratten wird ein im Handel erhältliches Telemetriesystem der Firma DATA SCIENCES INTERNATIONAL DSI, USA eingesetzt.

Das System besteht aus 3 Hauptkomponenten:

- Implantierbare Sender (Physiotel® Telemetrietransmitter)
- Empfänger (Physiotel® Receiver), die über einen Multiplexer (DSI Data Exchange Matrix) mit einem
- Datenakquisitionscomputer

verbunden sind.

Die Telemetrieanlage ermöglicht eine kontinuierliche Erfassung von Blutdruck Herzfrequenz und Körperbewegung an wachen Tieren in ihrem gewohnten Lebensraum.

Tiermaterial

Die Untersuchungen werden an ausgewachsenen weiblichen spontan hypertensiven Ratten (SHR Okamoto) mit einem Körpergewicht von >200 g durchgeführt. SHR/NCrl von Okamoto Kyoto School of Medicine, 1963 wurden aus männlichen Wistar Kyoto Ratten mit stark erhöhtem Blutdruck und weiblichen mit leicht erhöhtem Blutdruck gekreuzt und in der F13 an die U.S. National Institutes of Health abgegeben.

Die Versuchstiere werden nach Senderimplantation einzeln in Makrolon - Käfigen Typ 3 gehalten. Sie haben freien Zugang zu Standardfutter und Wasser.

Der Tag – Nacht – Rhythmus im Versuchslabor wird per Raumbeleuchtung um 6:00 Uhr morgens und um 19:00 Uhr abends gewechselt.

Senderimplantation

Die eingesetzten Telemetriesender TA11 PA – C40 werden den Versuchstieren mindestens 14 Tage vor dem ersten Versuchseinsatz unter aseptischen Bedingungen chirurgisch implantiert. Die so instrumentierten Tiere sind nach Abheilen der Wunde und Einwachsen des Implantats wiederholt einsetzbar.

Zur Implantation werden die nüchternen Tiere mit Pentobabital (Nembutal, Sanofi: 50mg/kg i.p.) narkotisiert und an der Bauchseite weiträumig rasiert und desinfiziert. Nach Eröffnung des Bauchraumes entlang der Linea alba wird der flüssigkeitsgefüllte Meßkatheter des Systems oberhalb der Bifurcation nach cranial in die Aorta descendens eingesetzt und mit Gewebekleber (VetBonD TM, 3M) befestigt. Das Sendergehäuse wird intraperitoneal an der Bauchwandmuskulatur fixiert und die Wunde wird schichtweise verschlossen.

Postoperativ wird zur Infektionsprophylaxe ein Antibiotikum verabreicht (Tardomyocel COMP Bayer 1ml/kg s.c.)

Substanzen und Lösungen

Wenn nicht anders beschrieben werden die zu untersuchenden Substanzen jeweils einer Gruppe von Tieren (n = 6) per Schlundsonde oral verabreicht. Entsprechend einem Applikationsvolumen von 5 ml/kg Körpergewicht werden die Testsubstanzen in geeigneten Lösungsmittelgemischen gelöst oder in 0.5%-iger Tylose suspendiert.

Eine Lösungsmittel- behandelte Gruppe von Tieren wird als Kontrolle eingesetzt.

Versuchsablauf

Die vorhandene Telemetrie – Meßeinrichtung ist für 24 Tiere konfiguriert. Jeder Versuch wird unter einer Versuchsnummer registiert (VJahr Monat Tag).

Den in der Anlage lebenden instrumentierten Ratten ist jeweils eine eigene Empfangsantenne zugeordnet (1010 Receiver, DSI).

Die implantierten Sender sind über einen eingebauten Magnetschalter von außen aktivierbar. Sie werden bei Versuchsvorlauf auf Sendung geschaltet. Die ausgestrahlten Signale können durch ein Datenakquisitionssystem (Dataquest TM A.R.T. for WINDOWS, DSI) online erfasst und entsprechend aufgearbeitet werden. Die Ablage der Daten erfolgt jeweils in einem hierfür eröffneten Ordner der die Versuchsnummer trägt.

Im Standardablauf werden über je 10 Sekunden Dauer gemessen:

- Systolischer Blutdruck (SBP)
- Diastolischer Blutdruck (DBP)
- Arterieller Mitteldruck (MAP)
- Herzfrequenz (HR)

– Aktivität (ACT).

Die Messwerterfassung wird rechnergesteuert in 5 Minuten Abständen wiederholt. Die als Absolutwert erhobenen Quelldaten werden im Diagramm mit dem aktuell gemessenen Barometerdruck (Ambient Pressure Reference Monitor; APR-1) korrigiert und in Einzeldaten abgelegt. Weitere technische Details sind der umfangreichen Dokumentation der Herstellerfirma (DSI) zu entnehmen.

Wenn nicht anders beschrieben erfolgt die Verabreichung der Prüfsubstanzen am Versuchstag um 9.00 Uhr. Im Anschluss an die Applikation werden die oben beschriebenen Parameter 24 Stunden gemessen.

Auswertung

Nach Versuchsende werden die erhobenen Einzeldaten mit der Analysis-Software (DATAQUEST TM A. R.T. TM ANALYSIS) sortiert. Als Leerwert werden hier 2 Stunden vor Applikation angenommen, so dass der selektierte Datensatz den Zeitraum von 7:00 Uhr am Versuchstag bis 9:00 Uhr am Folgetag umfasst.

Die Daten werden über eine voreinstellbare Zeit durch Mittelwertbestimmung geglättet (15 Minuten Average) und als Textdatei auf einen Datenträger übertragen. Die so vorsortierten und komprimierten Messwerte werden in Excel-Vorlagen übertragen und tabellarisch dargestellt. Die Ablage der erhobenen Daten erfolgt pro Versuchstag in einem eigenen Ordner, der die Versuchsnummer trägt. Ergebnisse und Versuchsprotokolle werden in Papierform nach Nummern sortiert in Ordnern abgelegt.

Literatur

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

B-4. Bestimmung pharmakokinetischer Kenngrößen nach intravenöser und oraler Gabe

Die pharmakokinetischen Parameter der erfindungsgemäßen Verbindungen werden in männlichen CD-1-Mäusen, männlichen Wister-Ratten und weiblichen Beagle-Hunden bestimmt. Die intravenöse Gabe erfolgt bei Mäusen und Ratten mittels einer speziesspezifischen Plasma/DMSO-Formulierung und bei Hunden mittels einer Wasser/PEG400/Ethanol-Formulierung. Die orale

Gabe der gelösten Substanz mittels Schlundsonde wird in allen Spezies basierend auf einer Wasser/PEG400/Ethanol-Formulierung durchgeführt. Den Ratten wird zur vereinfachten Blutabnahme vor der Substanzgabe ein Silikonkatheter in die rechte *Vena jugularis externa* gelegt. Die Operation erfolgt mindestens einen Tag vor dem Versuch unter Isofluran-Narkose und unter Gabe eines Analgetikums (Atropin/Rimadyl (3/1) 0.1 mL s.c.). Die Blutabnahme (in der Regel mehr als 10 Zeitpunkte) erfolgt in einem Zeitfenster, welches terminale Zeitpunkte von mindestens 24 bis maximal 72 Stunden nach Substanzgabe beinhaltet. Das Blut wird bei der Entnahme in heparinisierte Röhrchen geleitet. So dann wird mittels Zentrifugation das Blutplasma gewonnen und gegebenenfalls bis zur weiteren Bearbeitung bei -20°C gelagert.

Den Proben der erfindungsgemäßen Verbindungen, Kalibrierproben und Qualifier wird ein interner Standard zugesetzt (dies kann auch eine chemisch nicht verwandte Substanz sein) und es folgt eine Proteinfällung mittels Acetonitril im Überschuss. Nach Zugabe einer Puffer-Lösung, die an die LC-Bedingungen angepasst ist, und folgendem Vortexen wird bei 1000 g zentrifugiert. Der Überstand wird mittels LC-MS/MS unter Verwendung von C18-reversed-phase-Säulen und variablen Eluenten-Gemischen vermessen. Die Quantifizierung der Substanzen erfolgt anhand der Peakhöhen oder -flächen aus extrahierten Ionenchromatogrammen spezifischer selected ion monitoring-Experimente.

Aus den ermittelten Plasmakonzentration-Zeit-Verläufen werden die pharmakokinetischen Kenngrößen wie AUC, C_{max}, $t_{1/2}$ (terminale Halbwertszeit), MRT (Mean Residence Time) und CL (Clearance) mittels eines validierten pharmakokinetischen Rechenprogramms berechnet.

Da die Substanzquantifizierung in Plasma durchgeführt wird, muss die Blut/Plasma-Verteilung der Substanz bestimmt werden, um die pharmakokinetischen Parameter entsprechend anpassen zu können. Dazu wird eine definierte Menge Substanz in heparinisiertem Vollblut der entsprechenden Spezies für 20 min im Taumelrollenmischer inkubiert. Nach Zentrifugation bei 1000g wird die Konzentration im Plasma gemessen (mittels LC-MS/MS; s.o.) und durch Quotientenbildung der C_{Blut}/C_{Plasma}-Wert ermittelt.

B-5. Metabolismus-Untersuchung

Zur Bestimmung des Metabolismus-Profils der erfindungsgemäßen Verbindungen werden diese mit rekombinanten humanen Cytochrom P450 (CYP) Enzymen, Lebermikrosomen oder mit primären frischen Hepatozyten verschiedener Tierspezies (z.B. Ratte, Hund) als auch humanen Ursprungs inkubiert, um Informationen über einen möglichst kompletten hepatischen Phase I- und Phase II-Metabolismus sowie über die am Metabolismus beteiligten Enzyme zu erhalten und zu vergleichen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen wurden mit einer Konzentration von etwa 0.1-10 µM inkubiert. Dazu wurden Stammlösungen der erfindungsgemäßen Verbindungen mit einer Konzentration von 0.01-1 mM in Acetonitril hergestellt, und dann mit einer 1:100 Verdünnung in den Inkubationsansatz pipettiert. Die Lebermikrosomen und rekombinanten Enzyme wurden in 50 mM Kaliumphosphatpuffer pH 7.4 mit und ohne NADPH-generierendem System, bestehend aus 1 mM $NADP^+$, 10 mM Glucose-6-phosphat und 1 Unit Glucose-6-phosphat Dehydrogenase, bei 37°C inkubiert. Primäre Hepatozyten wurden in Suspension in Williams E Medium ebenfalls bei 37°C inkubiert. Nach einer Inkubationszeit von 0 - 4h wurden die Inkubationsansätze mit Acetonitril abgestoppt (Endkonzentration ca. 30%) und das Protein bei ca. 15000 x g abzentrifugiert. Die so abgestoppten Proben wurden entweder direkt analysiert oder bis zur Analyse bei -20°C gelagert.

Die Analyse erfolgt mittels Hochleistungsflüssigkeits-Chromatographie mit Ultraviolett- und massenspektrometrischer Detektion (HPLC-UV-MS/MS). Dazu werden die Überstände der Inkubationsproben mit geeigneten C18-reversed-phase-Säulen und variablen Eluenten-Gemischen aus Acetonitril und 10 mM wässriger Ammoniumformiat-Lösung oder 0.05 % Ameisensäure chromatographiert. Die UV-Chromatogramme in Verbindung mit massenspektrometrischen Daten dienen zur Identifizierung, Strukturaufklärung und quantitativen Abschätzung der Metabolite, und der quantitativen metabolischen Abnahme der erfindungsgemäßen Verbindung in den Inkubationsansätzen.

B-6. Inhibition der humanen Phosphodiesterase 5 (PDE 5)

PDE 5-Präparationen werden aus humanen Plättchen durch Aufschluss (Microfluidizer®, 800 bar, 3 Passagen), gefolgt von Zentrifugation (75000 g, 60 min, 4°C) und Ionenaustauscher-Chromatographie des Überstandes auf einer Mono Q 10/10 Säule (linearer Natriumchlorid-Gradient, Elution mit einer 0.2-0.3M Lösung von Natriumchlorid in Puffer (20 mM Hepes pH 7.2, 2 mM Magnesiumchlorid) gewonnen. Fraktionen, die PDE 5 Aktivität aufweisen, werden vereinigt (PDE 5-Präparat) und bei -80°C gelagert.

Die Testsubstanzen werden zur Bestimmung ihrer in vitro Wirkung an humaner PDE 5 in 100% DMSO aufgelöst und seriell verdünnt. Typischerweise werden Verdünnungsreihen (1:3) von 200 µM bis 0.091 µM hergestellt (resultierende Endkonzentrationen im Test: 4 µM bis 0.0018 µM). Jeweils 2 µL der verdünnten Substanzlösungen werden in die Vertiefungen von Mikrotiterplatten (Isoplate-96 /200W; Perkin Elmer) vorgelegt. Anschließend werden 50 µL einer Verdünnung des oben beschriebenen PDE 5-Präparats hinzugefügt. Die Verdünnung des PDE 5 Präparats wird so gewählt, dass während der späteren Inkubation weniger als 70% des Substrates umgesetzt wird (typische Verdünnung: 1: 100; Verdünnungspuffer: 50 mM Tris/Salzsäure pH 7.5, 8.3 mM Magnesiumchlorid, 1.7 mM EDTA, 0.2% BSA). Das Substrat [8-^{3}H] cyclisches Guanosin-3',5'-

monophosphat (1 µCi/µL; Perin Elmer) wird 1:2000 mit Assaypuffer (50 mM Tris/Salzsäure pH 7.5, 8.3 mM Magnesiumchlorid, 1.7 mM EDTA) auf eine Konzentration von 0.0005µCi/µL verdünnt. Durch Zugabe von 50 µL (0.025 µCi) des verdünnten Substrates wird die Enzymreaktion schließlich gestartet. Die Testansätze werden für 60 min bei Raumtemperatur inkubiert und die Reaktion durch Zugabe von 25 µL einer Suspension von 18 mg/mL Yttrium Scintillation Proximity Beads in Wasser (Phosphodiesterase beads für SPA Assays, RPNQ 0150, Perkin Elmer) gestoppt. Die Mikrotiterplatten werden mit einer Folie versiegelt und für 60 min bei Raumtemperatur stehengelassen. Anschließend werden die Platten für 30 s pro Vertiefung in einem Microbeta Szintillationszähler (Perkin Elmer) vermessen. IC_{50}-Werte werden anhand der graphischen Auftragung der Substanzkonzentration gegen die prozentuale PDE 5-Inhibition bestimmt.

Repräsentative Werte IC_{50}-Werte für die erfindungsgemäßen Verbindungen sind in der nachstehenden Tabelle (Tabelle 3) wiedergegeben:

Tabelle 3:

Beispiel Nr.	IC_{50} [nM]	Beispiel Nr.	IC_{50} [nM]	Beispiel Nr.	IC_{50} [nM]
1	140	41	170	81	290
2	8.0	42	120	82	
3	46	43	410	83	230
4	6.0	44	86	84	19
5	130	45	78	85	4.2
6	120	46	35	86	330
7	110	47	83	87	210
8	400	48	54	88	150
9	230	49		89	82
10	52	50	40	90	230
11	48	51	5.0	91	600
12	50	52	34	92	170
13	80	53	150	93	120

Beispiel Nr.	IC_{50} [nM]	Beispiel Nr.	IC_{50} [nM]	Beispiel Nr.	IC_{50} [nM]
14	130	54		94	140
15	430	55	130	95	4.0
16	13	56	34	96-1	150
17	24	57	16	96-2	26
18	120	58	270	97	63
19	280	59	8.0	98	4.0
20	900	60	430	99	440
21	400	61	100	100	2800
22	580	62	480	101	870
23	1600	63	230	102	74
24	100	64	980	103	400
25	320	65	430	104	80
26	12	66	16	105	980
27	4.0	67		106	12
28	110	68	35	107	100
29	>4000	69	46	108	25
30	>4000	70	80	109	50
31	500	71	42	110	840
32	720	72	110	111	320
33	570	73	16	112	210
34	550	74	110	113	120
35	110	75	210	114	200
36	89	76	130	115	250

Beispiel Nr.	IC_{50} [nM]	Beispiel Nr.	IC_{50} [nM]	Beispiel Nr.	IC_{50} [nM]
37	100	77		116	83
38	41	78	330	117	52
39	88	79			
40	11	80			

B-7. Bestimmung der Organ-protektiven Wirkungen im Langzeitversuch an Ratten.

Die Organ-protektiven Wirkungen der sGC Stimulatoren wurden in einem therapeutisch relevanten „low nitric oxide (NO) / high renin" Hypertoniemodell an der Ratten gezeigt. Die Studie wurde in Anlehnung an die kürzlich erschienene Publikation durchgeführt (Sharkovska Y, Kalk P, Lawrenz B, Godes M, Hoffmann LS, Wellkisch K, Geschka S, Relle K, Hocher B, Stasch JP. NO-independent stimulation of soluble guanylate cyclase reduces target organ damage in low- and high-renin models of hypertension. J. Hypertension. 2010; 28: 1666-1675). Dabei wurden Renin-transgene Ratten (TGR(mRen2)27), denen der NO-Synthase-Inhibitor L-NAME über das Trinkwasser verabreicht wurde, gleichzeitig mit einem sGC Stimualtor oder Vehikel über mehrere Wochen behandelt. Haemodynamische und renale Parameter wurden während des Behanlungszeitraums bestimmt. Am Ende der Langzeitstudie wurde die Organprotektion (Niere, Lunge, Herz, Aorta) durch histopathologische Untersuchungen, Biomarker, Expressionsanalysen und kardiovaskuläre Plasmaparameter gezeigt.

C. Ausführungsbeispiele für pharmazeutische Zusammensetzungen

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können folgendermaßen in pharmazeutische Zubereitungen überführt werden:

Tablette:

Zusammensetzung:

100 mg der erfindungsgemäßen Verbindung, 50 mg Lactose (Monohydrat), 50 mg Maisstärke (nativ), 10 mg Polyvinylpyrrolidon (PVP 25) (Fa. BASF, Ludwigshafen, Deutschland) und 2 mg Magnesiumstearat.

Tablettengewicht 212 mg. Durchmesser 8 mm, Wölbungsradius 12 mm.

Herstellung:

Die Mischung aus erfindungsgemäßer Verbindung, Lactose und Stärke wird mit einer 5%-igen Lösung (m/m) des PVPs in Wasser granuliert. Das Granulat wird nach dem Trocknen mit dem Magnesiumstearat 5 Minuten gemischt. Diese Mischung wird mit einer üblichen Tablettenpresse verpresst (Format der Tablette siehe oben). Als Richtwert für die Verpressung wird eine Presskraft von 15 kN verwendet.

Oral applizierbare Suspension:

Zusammensetzung:

1000 mg der erfindungsgemäßen Verbindung, 1000 mg Ethanol (96%), 400 mg Rhodigel® (Xanthan gum der Firma FMC, Pennsylvania, USA) und 99 g Wasser.

Einer Einzeldosis von 100 mg der erfindungsgemäßen Verbindung entsprechen 10 ml orale Suspension.

Herstellung:

Das Rhodigel wird in Ethanol suspendiert, die erfindungsgemäße Verbindung wird der Suspension zugefügt. Unter Rühren erfolgt die Zugabe des Wassers. Bis zum Abschluß der Quellung des Rhodigels wird ca. 6 h gerührt.

608
609

Oral applizierbare Lösung:

Zusammensetzung:

500 mg der erfindungsgemäßen Verbindung, 2.5 g Polysorbat und 97 g Polyethylenglycol 400. Einer Einzeldosis von 100 mg der erfindungsgemäßen Verbindung entsprechen 20 g orale Lösung.

Herstellung:

Die erfindungsgemäße Verbindung wird in der Mischung aus Polyethylenglycol und Polysorbat unter Rühren suspendiert. Der Rührvorgang wird bis zur vollständigen Auflösung der erfindungsgemäßen Verbindung fortgesetzt.

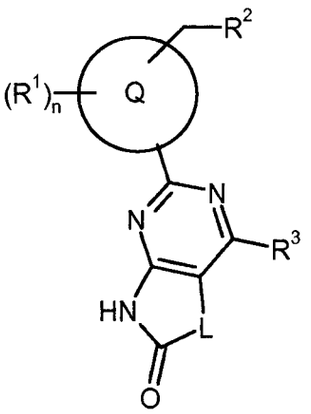
i.v.-Lösung:

Die erfindungsgemäße Verbindung wird in einer Konzentration unterhalb der Sättigungslöslichkeit in einem physiologisch verträglichen Lösungsmittel (z.B. isotonische Kochsalzlösung, Glucoselösung 5% und/oder PEG 400-Lösung 30%) gelöst. Die Lösung wird steril filtriert und in sterile und pyrogenfreie Injektionsbehältnisse abgefüllt.

609
610

Patentansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



(I),

in welcher

L für eine Gruppe $\#^1$-$CR^{7A}R^{7B}$-$(CR^{8A}R^{8B})_m$-$\#^2$ steht,

wobei

$\#^1$ für die Anknüpfstelle an die Carbonylgruppe steht,

$\#^2$ für die Anknüpfstelle an den Pyrimidinring steht,

m für eine Zahl 0, 1 oder 2 steht,

R^{7A} für Wasserstoff, Fluor, $(C_1$-$C_4)$-Alkyl, Hydroxy oder Amino steht,

worin $(C_1$-$C_4)$-Alkyl mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Trifluormethyl, Hydroxy, Hydroxycarbonyl, $(C_1$-$C_4)$-Alkoxycarbonyl und Amino substituiert sein kann,

R^{7B} für Wasserstoff, Fluor, Difluormethyl, Trifluormethyl, $(C_1$-$C_6)$-Alkyl, $(C_1$-$C_4)$-Alkoxycarbonylamino, Cyano, $(C_3$-$C_7)$-Cycloalkyl, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, Phenyl oder eine Gruppe der Formel –M-R^{13} steht,

worin $(C_1$-$C_6)$-Alkyl mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Cyano, Trifluormethyl, $(C_3$-$C_7)$-Cycloalkyl, Hydroxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, $(C_1$-$C_4)$-Alkoxy, Hydroxycarbonyl, $(C_1$-$C_4)$-Alkoxycarbonyl und Amino substituiert sein kann,

und worin

M für eine Bindung oder (C_1-C_4)-Alkandiyl steht,

R^{13} für -$(C=O)_r$-OR^{14}, -$(C=O)_r$-$NR^{14}R^{15}$, -$C(=S)$-$NR^{14}R^{15}$, -NR^{14}-$(C=O)$-R^{17}, -NR^{14}-$(C=O)$-$NR^{15}R^{16}$, -NR^{14}-SO_2-$NR^{15}R^{16}$, -NR^{14}-SO_2-R^{17}, -$S(O)_s$-R^{17}, –SO_2-$NR^{14}R^{15}$, 4- bis 7-gliedriges Heterocyclyl, Phenyl oder 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl steht,

worin

r die Zahl 0 oder 1 bedeutet,

s die Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,

R^{14}, R^{15} und R^{16} unabhängig voneinander jeweils für Wasserstoff, (C_1-C_6)-Alkyl, (C_3-C_8)-Cycloalkyl, 4- bis 7-gliedriges Heterocyclyl, Phenyl oder 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl stehen,

oder

R^{14} und R^{15} bilden zusammen mit dem/den Atom/-en, an die sie jeweils gebunden sind, einen 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus,

worin der 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus seinerseits mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Cyano, Trifluormethyl, (C_1-C_6)-Alkyl, Hydroxy, Oxo, (C_1-C_6)-Alkoxy, Trifluormethoxy, (C_1-C_6)-Alkoxy-carbonyl, Amino, Mono-(C_1-C_6)-alkylamino und Di-(C_1-C_6)-alkylamino substituiert sein kann,

oder

R^{15} und R^{16} bilden zusammen mit dem/den Atom/-en, an die sie jeweils gebunden sind, einen 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus,

worin der 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus seinerseits mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Cyano, Trifluormethyl, (C_1-C_6)-Alkyl, Hydroxy, Oxo, (C_1-C_6)-Alkoxy, Trifluormethoxy, (C_1-C_6)-Alkoxycarbonyl, Amino, Mono-(C_1-C_6)-alkylamino und Di-(C_1-C_6)-alkylamino substituiert sein kann,

R^{17} für (C_1-C_6)-Alkyl oder (C_3-C_7)-Cycloalkyl steht,

oder

R^{14} und R^{17} bilden zusammen mit dem/den Atom/-en, an die sie jeweils gebunden sind, einen 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus,

worin der 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus seinerseits mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Cyano, Trifluormethyl, (C_1-C_6)-Alkyl, Hydroxy, Oxo, (C_1-C_6)-Alkoxy, Trifluormethoxy, (C_1-C_6)-Alkoxycarbonyl, Amino, Mono-(C_1-C_6)-alkylamino und Di-(C_1-C_6)-alkylamino substituiert sein kann,

und

worin 4- bis 7-gliedriges Heterocyclyl, Phenyl und 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl ihrerseits mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Cyano, Difluormethyl, Trifluormethyl, (C_1-C_6)-Alkyl, (C_3-C_7)-Cycloalkyl, Hydroxy, Oxo, Thiooxo und (C_1-C_4)-Alkoxy substituiert sein können,

und

worin die zuvor genannten (C_1-C_4)-Alkyl-, (C_1-C_6)-Alkyl-, (C_3-C_8)-Cycloalkyl-, (C_3-C_7)-Cycloalkyl- und 4- bis 7-gliedriges Heterocyclyl-Gruppen sofern nicht anders angegeben jeweils unabhängig voneinander weiterhin mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Difluormethyl, Trifluormethyl, (C_1-C_4)-Alkyl, (C_3-C_7)-Cycloalkyl,

Hydroxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, (C_1-C_4)-Alkoxy, Hydroxycarbonyl, (C_1-C_4)-Alkoxycarbonyl, Amino, Phenyl, 4- bis 7-gliedriges Heterocyclyl und 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl substituiert sein können,

oder

R^{7A} und R^{7B} zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, eine (C_2-C_4)-Alkenyl-Gruppe, eine Oxo-Gruppe, einen 3- bis 6-gliedrigen Carbocyclus oder einen 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus bilden,

worin der 3- bis 6-gliedrigen Carbocyclus und der 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor und (C_1-C_4)-Alkyl substituiert sein können,

R^{8A} für Wasserstoff, Fluor, (C_1-C_4)-Alkyl oder Hydroxy steht,

R^{8B} für Wasserstoff, Fluor, (C_1-C_4)-Alkyl oder Trifluormethyl steht,

der Ring Q für 8- oder 9-gliedriges Heteroaryl steht,

R^3 für $-OR^4$ oder $-NR^5R^6$ steht,

wobei

R^4 für Wasserstoff, (C_1-C_6)-Alkyl, (C_3-C_7)-Cycloalkyl, 4- bis 7-gliedriges Heterocyclyl, Phenyl oder 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl steht,

worin (C_1-C_6)-Alkyl, (C_3-C_7)-Cycloalkyl, 4- bis 7-gliedriges Heterocyclyl, Phenyl und 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Difluormethyl, Trifluormethyl, (C_1-C_6)-Alkyl, (C_3-C_6)-Cycloalkyl, Difluormethoxy, Trifluormethoxy,Oxo, $-(C=O)_pOR^9$, $-C(=O)_p-NR^9R^{10}$, $-NR^9-(C=O)-R^{10}$, $-NR^9-(C=O)-OR^{10}$, $-NR^9-(C=O)-NR^{10}R^{11}$, $-NR^9-SO_2-R^{10}$, $-S(O)_q-R^{12}$ und $-SO_2-NR^9R^{10}$ substituiert sein können,

worin

p die Zahl 0 oder 1 bedeutet,

q die Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,

R^9, R^{10} und R^{11} unabhängig voneinander jeweils für Wasserstoff, (C_1-C_6)-Alkyl oder (C_3-C_8)-Cycloalkyl stehen,

worin (C_1-C_6)-Alkyl seinerseits mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Difluormethyl, Trifluormethyl, Hydroxy, (C_1-C_6)-Alkoxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, (C_1-C_6)-Alkoxycarbonyl, Amino, Mono-(C_1-C_6)-alkylamino, Di-(C_1-C_6)-alkylamino und 4- bis 7-gliedriges Heterocyclyl substituiert sein kann,

oder

R^9 und R^{10} bilden zusammen mit dem/den Atom/-en, an die sie jeweils gebunden sind, einen 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus,

worin der 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus seinerseits mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Trifluormethyl, (C_1-C_6)-Alkyl, Hydroxy, Oxo, (C_1-C_6)-Alkoxy, Trifluormethoxy, (C_1-C_6)-Alkoxycarbonyl, Amino, Mono-(C_1-C_6)-alkylamino und Di-(C_1-C_6)-alkylamino substituiert sein kann,

oder

R^{10} und R^{11} bilden zusammen mit dem/den Atom/-en, an die sie jeweils gebunden sind, einen 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus,

worin der 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus seinerseits mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Trifluormethyl, (C_1-C_6)-Alkyl, Hydroxy, Oxo, (C_1-C_6)-Alkoxy, Trifluormethoxy, (C_1-C_6)-Alkoxycarbonyl, Amino, Mono-(C_1-C_6)-alkylamino und Di-(C_1-C_6)-alkylamino substituiert sein kann,

und worin

R^{12} für (C_1-C_6)-Alkyl oder (C_3-C_7)-Cycloalkyl steht,

und

worin die zuvor genannten (C_1-C_4)-Alkyl-, (C_1-C_6)-Alkyl-, (C_3-C_8)-Cycloalkyl-, (C_3-C_7)-Cycloalkyl- und 4- bis 7-gliedriges Heterocyclyl-Gruppen sofern nicht anders angegeben jeweils unabhängig voneinander weiterhin mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Difluormethyl, Trifluormethyl, (C_1-C_4)-Alkyl, (C_3-C_7)-Cycloalkyl, Hydroxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, (C_1-C_4)-Alkoxy, Hydroxycarbonyl, (C_1-C_4)-Alkoxycarbonyl, Amino, Phenyl, 4- bis 7-gliedriges Heterocyclyl und 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl substituiert sein können,

R^5 für Wasserstoff oder (C_1-C_4)-Alkyl steht,

R^6 für (C_1-C_6)-Alkyl, (C_3-C_7)-Cycloalkyl, 4- bis 7-gliedriges Heterocyclyl, Phenyl oder 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl steht,

worin (C_1-C_6)-Alkyl (C_3-C_7)-Cycloalkyl, 4- bis 7-gliedriges Heterocyclyl, Phenyl und 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Difluormethyl, Trifluormethyl, (C_1-C_6)-Alkyl, (C_3-C_7)-Cycloalkyl, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, Oxo, $-(C=O)_p-OR^9$, $-(C=O)_p-NR^9R^{10}$, $-NR^9-(C=O)-R^{10}$, $-NR^9-(C=O)-OR^{10}$, $-NR^9-(C=O)-NR^{10}R^{11}$, $-NR^9-SO_2-R^{10}$, $-S(O)_q-R^{12}$, $-SO_2-NR^9R^{10}$, Phenyl, 4- bis 7-gliedriges Heterocyclyl und 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl substituiert sein können,

worin

p die Zahl 0 oder 1 bedeutet,

q die Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,

R^9, R^{10} und R^{11} unabhängig voneinander jeweils für Wasserstoff, (C_1-C_6)-Alkyl oder (C_3-C_8)-Cycloalkyl stehen,

worin (C_1-C_6)-Alkyl seinerseits mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Difluormethyl, Trifluormethyl, $(C_3-$

C_7)-Cycloalkyl, Difluormethoxy, Trifluormethoxy und (C_1-C_4)-Alkoxy substituiert sein kann,

oder

R^9 und R^{10} bilden zusammen mit dem/den Atom/-en, an die sie jeweils gebunden sind, einen 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus,

worin der 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus seinerseits mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Cyano, Trifluormethyl, (C_1-C_6)-Alkyl, Hydroxy, Oxo, (C_1-C_6)-Alkoxy, Trifluormethoxy, (C_1-C_6)-Alkoxycarbonyl, Amino, Mono-(C_1-C_6)-alkylamino und Di-(C_1-C_6)-alkylamino substituiert sein kann,

oder

R^{10} und R^{11} bilden zusammen mit dem/den Atom/-en, an die sie jeweils gebunden sind, einen 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus,

worin der 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus seinerseits mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Cyano, Trifluormethyl, (C_1-C_6)-Alkyl, Hydroxy, Oxo, (C_1-C_6)-Alkoxy, Trifluormethoxy, (C_1-C_6)-Alkoxycarbonyl, Amino, Mono-(C_1-C_6)-alkylamino und Di-(C_1-C_6)-alkylamino substituiert sein kann,

worin

R^{12} für (C_1-C_6)-Alkyl oder (C_3-C_7)-Cycloalkyl steht,

und

worin Phenyl, 4- bis 7-gliedriges Heterocyclyl und 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl ihrerseits mit 1 bis Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Cyano, Difluormethyl, Trifluormethyl, (C_1-C_4)-Alkyl, (C_3-C_7)-Cycloalkyl, Hydroxy, Oxo, Difluormethoxy, Trifluormethoxy und (C_1-C_4)-Alkoxy substituiert sein können,

oder

R^5 und R^6 bilden zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus oder ein 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl,

worin der 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus und das 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Cyano, Difluormethyl, Trifluormethyl, (C_1-C_6)-Alkyl, (C_3-C_7)-Cycloalkyl, Hydroxy, Oxo, (C_1-C_6)-Alkoxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, (C_1-C_6)-Alkoxycarbonyl, (C_1-C_6)-Alkylcarbonylamino, Amino, Mono-(C_1-C_6)-alkylamino, Di-(C_1-C_6)-alkylamino und 4- bis 7-gliedriges Heterocyclyl substituiert sein können,

und

worin die zuvor genannten (C_1-C_4)-Alkyl-, (C_1-C_6)-Alkyl-, (C_3-C_8)-Cycloalkyl-, (C_3-C_7)-Cycloalkyl- und 4- bis 7-gliedriges Heterocyclyl-Gruppen sofern nicht anders angegeben jeweils unabhängig voneinander weiterhin mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Difluormethyl, Trifluormethyl, (C_1-C_4)-Alkyl, (C_3-C_7)-Cycloalkyl, Hydroxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, (C_1-C_4)-Alkoxy, Hydroxycarbonyl, (C_1-C_4)-Alkoxycarbonyl, Amino, Phenyl, 4- bis 7-gliedriges Heterocyclyl und 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl substituiert sein können,

R^1 für Fluor, Chlor, Cyano, Difluormethyl, Trifluormethyl, (C_1-C_4)-Alkyl, (C_3-C_7)-Cycloalkyl oder (C_1-C_4)-Alkoxy steht,

n für eine Zahl 0, 1 oder 2 steht,

R^2 für Trifluormethyl, (C_1-C_6)-Alkyl, (C_3-C_8)-Cycloalkyl, Phenyl oder 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl steht,

wobei (C_1-C_6)-Alkyl mit einem Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Difluormethyl und Trifluormethyl substituiert ist,

wobei (C_1-C_6)-Alkyl mit 1 bis 3 Substituenten Fluor substituiert sein kann,

wobei (C_3-C_8)-Cycloalkyl mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Methyl und Methoxy substituiert sein kann,

wobei Phenyl mit 1 bis 3 Substituenten Fluor substituiert ist,

wobei Phenyl mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Methyl und Methoxy substituiert sein kann,

und

wobei 5- und 6-gliedriges Heteroaryl mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Trifluormethyl und Methyl substituiert sein können,

sowie ihre *N*-Oxide, Salze, Solvate, Salze der *N*-Oxide und Solvate der *N*-Oxide und Salze.

2. Verbindungen der Formel (I) gemäß Anspruch 1, in welcher

L für eine Gruppe $\#^1$-$CR^{7A}R^{7B}$-$(CR^{8A}R^{8B})_m$-$\#^2$ steht,

wobei

$\#^1$ für die Anknüpfstelle an die Carbonylgruppe steht,

$\#^2$ für die Anknüpfstelle an den Pyrimidinring steht,

m für eine Zahl 0 oder 1 steht,

R^{7A} für Wasserstoff, Fluor, Methyl, Ethyl, Hydroxy oder Amino steht,

R^{7B} für Wasserstoff, Fluor, Difluormethyl, Trifluormethyl, $(C_1$-$C_4)$-Alkyl, Methoxycarbonylamino, Cyano, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Phenyl oder eine Gruppe der Formel –M-R^{13} steht,

worin $(C_1$-$C_4)$-Alkyl mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Cyano, Trifluormethyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Hydroxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, Methoxy, Ethoxy, Hydroxycarbonyl, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl und Amino substituiert sein kann,

und worin

M für eine Bindung oder Methylen steht,

R^{13} für -$(C{=}O)_r$-$NR^{14}R^{15}$, -$C(=S)$-$NR^{14}R^{15}$, Oxadiazolonyl, Oxadiazolthionyl, Phenyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Pyrazolyl, Triazolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl oder Pyrazinyl steht,

worin

r die Zahl 0 oder 1 bedeutet,

R^{14} und R^{15} unabhängig voneinander jeweils für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, iso-Propyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Oxetanyl, Azetidinyl, Tetrahydrofuranyl, Pyrrolidinyl, Tetrahydropyranyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Phenyl, Pyrazolyl oder Pyridyl stehen,

worin Methyl, Ethyl und iso-Propyl weiterhin mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Difluormethyl, Trifluormethyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Hydroxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, Methoxy, Ethoxy, Hydroxycarbonyl, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl und Amino substituiert sein können,

und

worin Oxadiazolonyl, Oxadiazolthionyl, Phenyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Pyrazolyl, Triazolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl und Pyrazinyl ihrerseits mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor, Cyano, Difluormethyl, Trifluormethyl, Methyl, Ethyl, iso-Propyl, 2,2,2-Trifluorethyl, 1,1,2,2,2-Pentafluorethyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopropylmetyl, Cyclobutylmethyl, Hydroxy, Methoxy und Ethoxy substituiert sein können,

oder

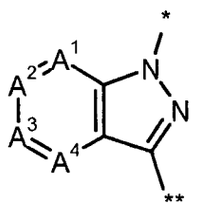
R^{7A} und R^{7B} zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Cyclopropyl-, Cyclobutyl-, Cyclopentyl-, Azetidinyl-, Tetrahydrofuranyl-, Pyrrolidinyl- oder Tetrahydropyranyl-Ring bilden,

worin der Cyclopropyl-, Cyclobutyl-, Cyclopentyl-, Azetidinyl-, Tetrahydrofuranyl-, Pyrrolidinyl- und Tetrahydropyranyl-Ring mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor und Methyl substituiert sein können,

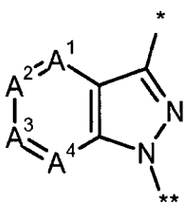
R^{8A} für Wasserstoff, Fluor, Methyl, Ethyl oder Hydroxy steht,

R^{8B} für Wasserstoff, Fluor, Methyl, Ethyl oder Trifluormethyl steht,

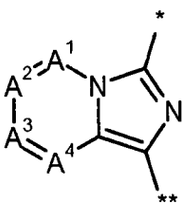
der Ring Q für eine Gruppe der Formel



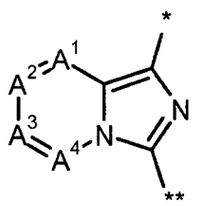
(a-1)



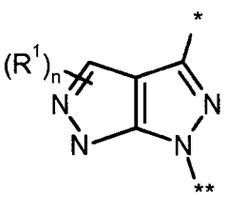
(b-1)



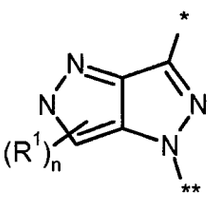
(c-1)



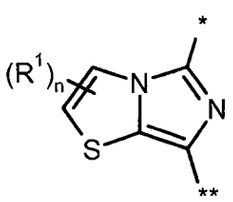
(d-1)



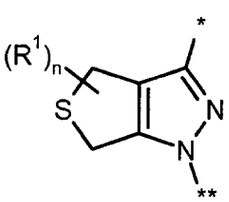
(e-1)



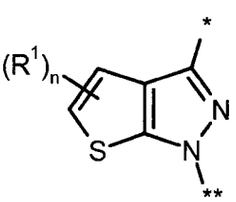
(f-1)



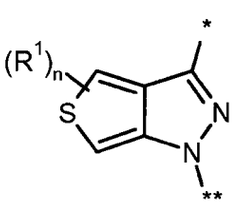
(g-1)



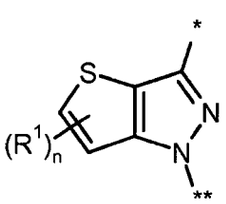
(h-1)



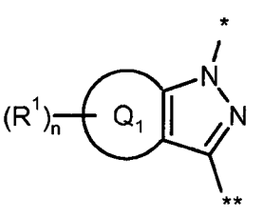
(i-1)



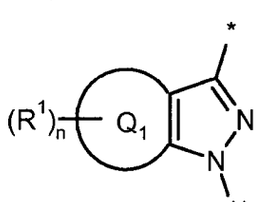
(j-1)



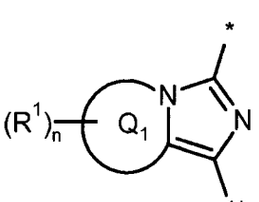
(k-1)



(l-1)

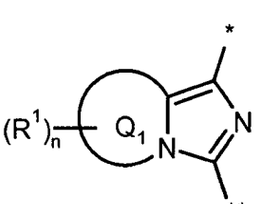


(m-1)



(n-1)

oder



(o-1)

steht, wobei

* für die Anknüpfungsstelle an $-CH_2-R^2$ steht,

** für die Anknüpfungsstelle an das Pyrimidin steht,

der Ring Q_1 zusammen mit den Atomen, an die er gebunden ist, einen 5- bis 7-gliedrigen gesättigten oder teilweise ungesättigten Carbocyclus oder einen 5- bis 7-gliedrigen gesättigten oder teilweise ungesättigten Heterocyclus bildet,

R^1 für Fluor, Chlor oder Methyl steht,

n für eine Zahl 0, 1 oder 2 steht,

A^1, A^2, A^3 und A^4 unabhängig voneinander jeweils für N, CH oder CR^1 stehen,

mit der Maßgabe, dass maximal zwei der Gruppen A^1, A^2, A^3 und A^4 für N stehen,

R^3 für $-OR^4$ oder $-NR^5R^6$ steht,

wobei

R^4 für (C_1-C_6)-Alkyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Oxetanyl, Azetidinyl, Tetrahydrofuranyl, Pyrrolidinyl, Tetrahydropyranyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Phenyl, Pyrazolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Triazolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Pyridyl oder Pyrimidinyl steht,

worin (C_1-C_6)-Alkyl mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Difluormethyl, Trifluormethyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, $-(C=O)_p-OR^9$, $-(C=O)_p-NR^9R^{10}$, und $-NR^9-(C=O)-R^{10}$ substituiert sein kann,

und

worin Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Oxetanyl, Azetidinyl, Tetrahydrofuranyl, Pyrrolidinyl, Tetrahydropyranyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Phenyl, Pyrazolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Triazolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Pyridyl oder Pyrimidinyl mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Difluormethyl, Trifluormethyl, 2,2,2-Trifluorethyl, 1,1,2,2,2-Pentafluorethyl, Methyl, Ethyl, Isopropyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, Oxo, $-(C=O)_p-OR^9$ und $-(C=O)_p-NR^9R^{10}$ substituiert sein können,

worin

p die Zahl 0 oder 1 bedeutet,

R^9 und R^{10} unabhängig voneinander jeweils für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Isopropyl, Trifluormethyl, 2,2,2-Trifluorethyl, 1,1,2,2,2-Pentafluorethyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl oder Cyclopentyl stehen,

oder

R^9 und R^{10} bilden zusammen mit dem/den Atom/-en, an die sie jeweils gebunden sind, einen Azetidinyl-, Pyrrolidinyl-, Piperidinyl-, Piperazinyl- oder Morpholinyl-Ring,

worin der Azetidinyl-, Pyrrolidinyl-, Piperidinyl-, Piperazinyl- und Morpholinyl-Ring seinerseits mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Trifluormethyl, Methyl, Ethyl, Hydroxy, Oxo, Methoxy, Ethoxy, Amino, Methylamino, Ethylamino, Dimethylamino und Diethylamino substituiert sein kann,

R^5 für Wasserstoff, Methyl oder Ethyl steht,

R^6 für (C_1-C_6)-Alkyl, Cyclopropyl, (C_3-C_6)-Cycloalkyl, Oxetanyl, Azetidinyl, Tetrahydrofuranyl, Pyrrolidinyl, Tetrahydropyranyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Phenyl, Pyrazolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Triazolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Pyridyl oder Pyrimidinyl steht,

worin (C_1-C_6)-Alkyl und (C_3-C_6)-Cycloalkyl mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Difluormethyl, Trifluormethyl Methyl, Ethyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, $-(C=O)_p-OR^9$, $-(C=O)_p-NR^9R^{10}$, $-NR^9-(C=O)-R^{10}$, Oxetanyl, Azetidinyl, Tetrahydrofuranyl, Pyrrolidinyl, Tetrahydropyranyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Phenyl, Furanyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Triazolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Pyridyl und Pyrimidinyl substituiert sind,

worin Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Oxetanyl, Azetidinyl, Tetrahydrofuranyl, Pyrrolidinyl, Tetrahydropyranyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Phenyl, Furanyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Triazolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Pyridyl und Pyrimidinyl ihrerseits mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor, Cyano, Difluormethyl, Trifluormethyl, Methyl, Ethyl,

Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Hydroxy, Oxo, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, Methoxy und Ethoxy substituiert sein können,

worin Oxetanyl, Azetidinyl, Tetrahydrofuranyl, Pyrrolidinyl, Tetrahydropyranyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Phenyl, Pyrazolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Triazolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Pyridyl und Pyrimidinyl mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Difluormethyl, Trifluormethyl, Methyl, Ethyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, Oxo, $-(C=O)_p-OR^9$ und $-(C=O)_p-NR^9R^{10}$ substituiert sein können,

worin

p die Zahl 0 oder 1 bedeutet,

R^9 und R^{10} unabhängig voneinander jeweils für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Isopropyl, Trifluormethyl, 2,2,2-Trifluorethyl, 1,1,2,2,2-Pentafluorethyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl oder Cyclopentyl stehen,

oder

R^9 und R^{10} bilden zusammen mit dem/den Atom/-en, an die sie jeweils gebunden sind, einen Azetidinyl-, Pyrrolidinyl-, Piperidinyl-, Piperazinyl- oder Morpholinyl-Ring,

worin der Azetidinyl-, Pyrrolidinyl-, Piperidinyl-, Piperazinyl- und Morpholinyl-Ring seinerseits mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Trifluormethyl, Methyl, Ethyl, Hydroxy, Oxo, Methoxy, Ethoxy, Amino, Methylamino, Ethylamino, Dimethylamino und Diethylamino substituiert sein kann,

oder

R^5 und R^6 bilden zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Azetidinyl-, Pyrrolidinyl-, Imidazolidinyl-, Piperidinyl-, Dihydropiperdinyl-, Piperazinyl-, Morpholinyl-, Pyrazolyl-, Imidazolyl- oder Triazolyl-Ring,

worin der Azetidinyl-, Pyrrolidinyl-, Imidazolidinyl-, Piperidinyl-, Dihydropiperdinyl-, Piperazinyl-, Morpholinyl-, Pyrazolyl-, Imidazolyl- und Triazolyl-Ring mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Cyano, Difluormethyl, Trifluormethyl, 2,2,2-Trifluorethyl, 1,1,2,2,2-Pentafluorethyl, Methyl, Ethyl, 1-Hydroxyethyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Hydroxy, Oxo, Methoxy, Ethoxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, Oxetanyl, Azetidinyl, Tetrahydrofuranyl, Pyrrolidinyl, Tetrahydropyranyl, Piperidinyl, Piperazinyl und Morpholinyl substituiert sein können,

R^2 für Trifluormethyl, 2,2,2-Trifluorethyl, 3,3,3-Trifluorprop-1-yl, 2,2,3,3,3-Pentafluorprop-1-yl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Phenyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl oder Pyridazinyl steht,

wobei Phenyl mit 1 bis 3 Substituenten Fluor substituiert ist,

und

wobei Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl und Pyridazinyl mit 1 oder 2 Substituenten Fluor substituiert sein können,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

3. Verbindungen der Formel (I) gemäß Ansprüchen 1 und 2, in welcher

L für eine Gruppe $\#^1\text{-}CR^{7A}R^{7B}\text{-}(CR^{8A}R^{8B})_m\text{-}\#^2$ steht,

wobei

$\#^1$ für die Anknüpfstelle an die Carbonylgruppe steht,

$\#^2$ für die Anknüpfstelle an den Pyrimidinring steht,

m für eine Zahl 0 steht,

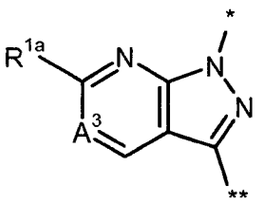
R^{7A} für Wasserstoff, Fluor, Methyl oder Hydroxy steht,

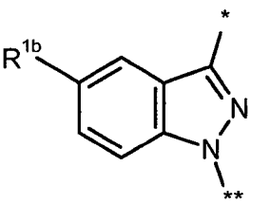
R^{7B} für Wasserstoff, Fluor, Trifluormethyl, Methyl oder 2,2,2-Trifluorethyl steht,

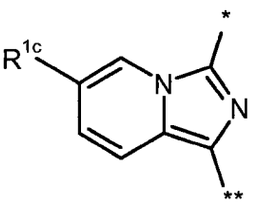
oder

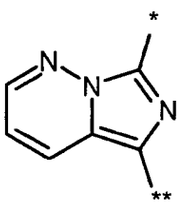
R^{7A} und R^{7B} zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Tetrahydrofuranyl-Ring bilden,

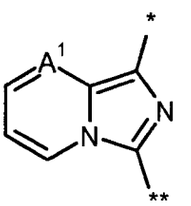
der Ring Q für eine Gruppe der Formel


, (a-1)

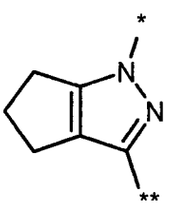

, (b-1)


, (c-1a)


, (c-1a)


, (d-1)

oder


(l-1)

steht, wobei

* für die Anknüpfungsstelle an $-CH_2-R^2$ steht,

** für die Anknüpfungsstelle an das Pyrimidin steht,

R^{1a} für Wasserstoff oder Methyl steht,

R^{1b} für Wasserstoff oder Fluor steht,

R^{1c} für Wasserstoff oder Chlor steht,

A^1 für N oder CH steht,

A^3 für N, CH oder C-F steht,

R^3 für $-NR^5R^6$ steht,

wobei

R^5 für Wasserstoff steht,

R^6 für (C_1-C_6)-Alkyl steht,

worin (C_1-C_6)-Alkyl mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Difluormethyl, Trifluormethyl oder $-(C=O)_p-OR^9$ substituiert ist,

worin

p die Zahl 0 bedeutet,

R^9 für Wasserstoff steht,

R^2 für 2-Fluorphenyl, 2,3-Difluorphenyl oder 3-Fluorpyrid-2-yl steht,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

4. Verbindungen der Formel (I) gemäß Ansprüchen 1 bis 3, in welcher

L für eine Gruppe $\#^1\text{-}CR^{7A}R^{7B}\text{-}(CR^{8A}R^{8B})_m\text{-}\#^2$ steht,

wobei

$\#^1$ für die Anknüpfstelle an die Carbonylgruppe steht,

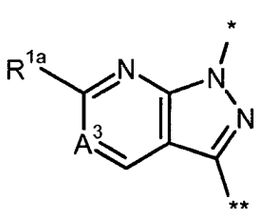
$\#^2$ für die Anknüpfstelle an den Pyrimidinring steht,

m für eine Zahl 0 steht,

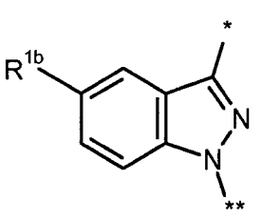
R^{7A} für Methyl steht,

R^{7B} für Methyl steht,

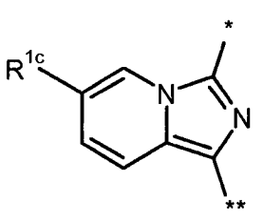
der Ring Q für eine Gruppe der Formel



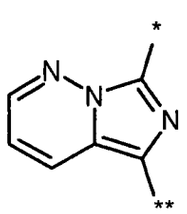
(a-1)



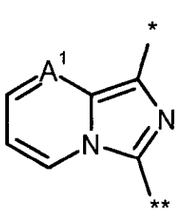
(b-1)



(c-1a)

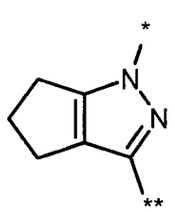


(c-1a)



(d-1)

oder



(l-1)

steht, wobei

* für die Anknüpfungsstelle an $-CH_2-R^2$ steht,

** für die Anknüpfungsstelle an das Pyrimidin steht,

R^{1a} für Wasserstoff oder Methyl steht,

R^{1b} für Wasserstoff oder Fluor steht,

R^{1c} für Wasserstoff oder Chlor steht,

A^1 für N oder CH steht,

A^3 für N, CH oder C-F steht,

R^3 für $-NR^5R^6$ steht,

wobei

R^5 für Wasserstoff, Methyl oder Ethyl steht,

R^6 für (C_1-C_6)-Alkyl, Oxetanyl, Azetidinyl, Tetrahydrofuranyl, Pyrrolidinyl, Tetrahydropyranyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Phenyl, Pyrazolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Triazolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Pyridyl oder Pyrimidinyl steht,

worin (C_1-C_6)-Alkyl mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Difluormethyl, Trifluormethyl Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Trifluormethoxy, $-(C=O)_p-OR^9$, $-(C=O)_p-NR^9R^{10}$, Tetrahydrofuranyl, Pyrrolidinyl, Tetrahydropyranyl, Phenyl, Furanyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Triazolyl und Pyridyl substituiert ist,

worin

p die Zahl 0 oder 1 bedeutet,

R^9 und R^{10} unabhängig voneinander jeweils für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Trifluormethyl, 2,2,2-Trifluorethyl, 1,1,2,2,2-Pentafluorethyl, Cyclopropyl oder Cyclobutyl stehen,

und

worin Tetrahydrofuranyl, Pyrrolidinyl, Tetrahydropyranyl, Phenyl, Furanyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Triazolyl und Pyridyl ihrerseits mit 1 oder

2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor, Cyano, Difluormethyl, Trifluormethyl, Methyl, Ethyl und Oxo sein können,

worin Oxetanyl, Azetidinyl, Tetrahydrofuranyl, Pyrrolidinyl, Tetrahydropyranyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Phenyl, Pyrazolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Triazolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Pyridyl und Pyrimidinylmit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Difluormethyl, Trifluormethyl, Methyl, Ethyl und Oxo substituiert sein können,

oder

R^5 und R^6 bilden zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Azetidinyl-, Pyrrolidinyl-, Imidazolidinyl-, Piperidinyl-, Dihydropiperdinyl-, Piperazinyl-, Morpholinyl-, Pyrazolyl- oder Imidazolyl-Ring,

worin der Azetidinyl-, Pyrrolidinyl-, Imidazolidinyl-, Piperidinyl-, Dihydropiperdinyl-, Piperazinyl-, Morpholinyl-, Pyrazolyl- und Imidazolyl-Ring mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Cyano, Difluormethyl, Trifluormethyl, 2,2,2-Trifluorethyl, 1,1,2,2,2-Pentafluorethyl, Methyl, Ethyl, 1-Hydroxyethyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Hydroxy, Oxo, Methoxy, Ethoxy, Difluormethoxy und Trifluormethoxy substituiert sein können,

R^2 für 3,3,3-Trifluoreth-1-yl, 2,2,3,3,3-Pentafluorprop-1-yl, Phenyl oder Pyridyl steht,

wobei Phenyl mit 1 bis 3 Substituenten Fluor substituiert ist,

und

wobei Pyridyl mit 1 Substituenten Fluor substituiert sein kann,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

5. Verbindungen der Formel (I) gemäß Ansprüchen 1 bis 4, in welcher

L für eine Gruppe $\#^1\text{-}CR^{7A}R^{7B}\text{-}(CR^{8A}R^{8B})_m\text{-}\#^2$ steht,

wobei

$\#^1$ für die Anknüpfstelle an die Carbonylgruppe steht,

$\#^2$ für die Anknüpfstelle an den Pyrimidinring steht,

m für eine Zahl 0 steht,

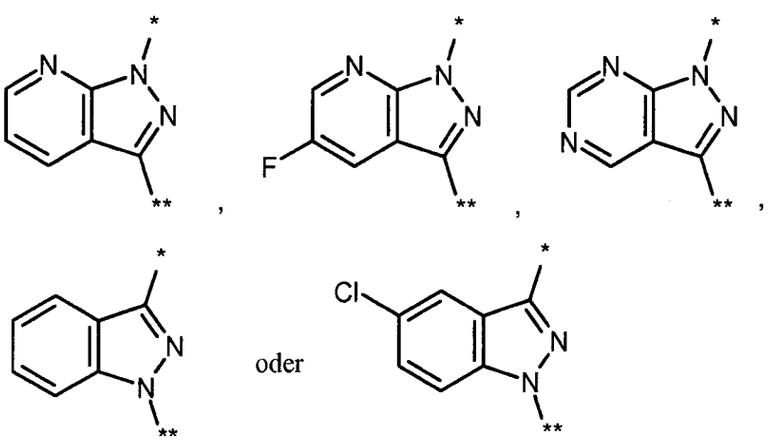
R^{7A} für Wasserstoff, Fluor, Methyl, Hydroxy steht,

R^{7B} für Wasserstoff, Fluor, Methyl oder Trifluormethyl steht,

oder

R^{7A} und R^{7B} zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Tetrahydrofuranyl-Ring bilden,

der Ring Q für eine Gruppe der Formel



steht, wobei

* für die Anknüpfungsstelle an $-CH_2-R^2$ steht,

** für die Anknüpfungsstelle an das Pyrimidin steht,

R^3 für $-OR^4$ oder $-NR^5R^6$ steht,

wobei

R^4 für (C_1-C_6)-Alkyl oder Pyrazolyl steht,

worin (C_1-C_6)-Alkyl mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Trifluormethyl, $-(C=O)_p-OR^9$ und $-(C=O)_p-NR^9R^{10}$ substituiert sein kann,

worin

p die Zahl 0 oder 1 bedeutet,

R^9 und R^{10} unabhängig voneinander jeweils für Wasserstoff oder Methyl stehen,

und

worin Pyrazolyl mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Difluormethyl, Trifluormethyl, 2,2,2-Trifluorethyl, 1,1,2,2,2-Pentafluorethyl, Methyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl substituiert sein kann,

R^5 für Wasserstoff, Methyl oder Ethyl steht,

R^6 für $(C_1$-$C_6)$-Alkyl, Oxetanyl, Azetidinyl, Tetrahydrofuranyl, Pyrrolidinyl, Tetrahydropyranyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Phenyl, Pyrazolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Triazolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Pyridyl oder Pyrimidinyl steht,

worin $(C_1$-$C_6)$-Alkyl mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Difluormethyl, Trifluormethyl Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Trifluormethoxy, $-(C=O)_p-OR^9$, $-(C=O)_p-NR^9R^{10}$, Tetrahydrofuranyl, Pyrrolidinyl, Tetrahydropyranyl, Phenyl, Furanyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Triazolyl und Pyridyl substituiert ist,

worin

p die Zahl 0 oder 1 bedeutet,

R^9 und R^{10} unabhängig voneinander jeweils für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Trifluormethyl, 2,2,2-Trifluorethyl, 1,1,2,2,2-Pentafluorethyl, Cyclopropyl oder Cyclobutyl stehen,

und

worin Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Tetrahydrofuranyl, Pyrrolidinyl, Tetrahydropyranyl, Phenyl, Furanyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Triazolyl und Pyridyl ihrerseits mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor, Cyano,

Difluormethyl, Trifluormethyl, Methyl, Ethyl, Oxo und Hydroxy sein können,

worin Oxetanyl, Azetidinyl, Tetrahydrofuranyl, Pyrrolidinyl, Tetrahydropyranyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Phenyl, Pyrazolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Triazolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Pyridyl und Pyrimidinyl mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Difluormethyl, Trifluormethyl, Methyl, Ethyl, Oxo, Azetidinyl und Pyrrolidinyl substituiert sein können,

oder

R^5 und R^6 bilden zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Azetidinyl-, Pyrrolidinyl-, Imidazolidinyl-, Piperidinyl-, Dihydropiperdinyl-, Piperazinyl-, Morpholinyl-, Pyrazolyl- oder Imidazolyl-Ring,

worin der Azetidinyl-, Pyrrolidinyl-, Imidazolidinyl-, Piperidinyl-, Dihydropiperdinyl-, Piperazinyl-, Morpholinyl-, Pyrazolyl- und Imidazolyl-Ring mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Cyano, Difluormethyl, Trifluormethyl, 2,2,2-Trifluorethyl, 1,1,2,2,2-Pentafluorethyl, Methyl, Ethyl, 1-Hydroxyethyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Hydroxy, Oxo, Methoxy, Ethoxy, Difluormethoxy und Trifluormethoxy substituiert sein können,

R^2 für 2-Fluorphenyl, 2,3-Difluorphenyl oder 3-Fluorpyrid-2-yl steht,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

6. Verbindungen der Formel (I) gemäß Ansprüchen 1 bis 5, in welcher

L für eine Gruppe $\#^1\text{-}CR^{7A}R^{7B}\text{-}(CR^{8A}R^{8B})_m\text{-}\#^2$ steht,

wobei

$\#^1$ für die Anknüpfstelle an die Carbonylgruppe steht,

$\#^2$ für die Anknüpfstelle an den Pyrimidinring steht,

m für eine Zahl 0 steht,

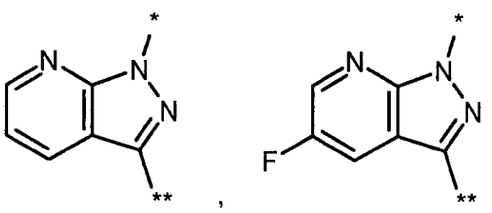
R^{7A} für Methyl steht,

R^{7B} für Methyl steht,

oder

R^{7A} und R^{7B} zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Tetrahydrofuranyl-Ring bilden,

der Ring Q für eine Gruppe der Formel



steht, wobei

* für die Anknüpfungsstelle an $-CH_2-R^2$ steht,

** für die Anknüpfungsstelle an das Pyrimidin steht,

R^3 für $-OR^4$ oder $-NR^5R^6$ steht,

wobei

R^4 für (C_1-C_6)-Alkyl oder Pyrazolyl steht,

worin (C_1-C_6)-Alkyl mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Trifluormethyl, $-(C=O)_p-OR^9$ und $-(C=O)_p-NR^9R^{10}$ substituiert sein kann,

worin

p die Zahl 0 oder 1 bedeutet,

R^9 und R^{10} unabhängig voneinander jeweils für Wasserstoff oder Methyl stehen,

und

worin Pyrazolyl mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Difluormethyl, Trifluormethyl, 2,2,2-Trifluorethyl, 1,1,2,2,2-Pentafluorethyl, Methyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl substituiert sein kann,

R^5 für Wasserstoff, Methyl oder Ethyl steht,

R^6 für (C_1-C_6)-Alkyl, Oxetanyl, Azetidinyl, Tetrahydrofuranyl, Pyrrolidinyl, Tetrahydropyranyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Phenyl, Pyrazolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Triazolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Pyridyl oder Pyrimidinyl steht,

worin (C_1-C_6)-Alkyl mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Difluormethyl, Trifluormethyl Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Trifluormethoxy, $-(C=O)_p-OR^9$, $-(C=O)_p-NR^9R^{10}$, Tetrahydrofuranyl, Pyrrolidinyl, Tetrahydropyranyl, Phenyl, Furanyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Triazolyl und Pyridyl substituiert ist,

worin

p die Zahl 0 oder 1 bedeutet,

R^9 und R^{10} unabhängig voneinander jeweils für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Trifluormethyl, 2,2,2-Trifluorethyl, 1,1,2,2,2-Pentafluorethyl, Cyclopropyl oder Cyclobutyl stehen,

und

worin Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Tetrahydrofuranyl, Pyrrolidinyl, Tetrahydropyranyl, Phenyl, Furanyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Triazolyl und Pyridyl ihrerseits mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor, Cyano, Difluormethyl, Trifluormethyl, Methyl, Ethyl, Oxo und Hydroxy sein können,

worin Oxetanyl, Azetidinyl, Tetrahydrofuranyl, Pyrrolidinyl, Tetrahydropyranyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Phenyl, Pyrazolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Triazolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Pyridyl und Pyrimidinyl mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Difluormethyl, Trifluormethyl, Methyl, Ethyl, Oxo, Azetidinyl und Pyrrolidinyl substituiert sein können,

oder

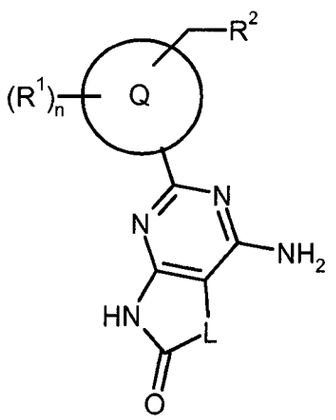
R^5 und R^6 bilden zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Azetidinyl-, Pyrrolidinyl-, Imidazolidinyl-, Piperidinyl-, Dihydropiperdinyl-, Piperazinyl-, Morpholinyl-, Pyrazolyl- oder Imidazolyl-Ring,

worin der Azetidinyl-, Pyrrolidinyl-, Imidazolidinyl-, Piperidinyl-, Dihydropiperdinyl-, Piperazinyl-, Morpholinyl-, Pyrazolyl- und Imidazolyl-Ring mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Cyano, Difluormethyl, Trifluormethyl, 2,2,2-Trifluorethyl, 1,1,2,2,2-Pentafluorethyl, Methyl, Ethyl, 1-Hydroxyethyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Hydroxy, Oxo, Methoxy, Ethoxy, Difluormethoxy und Trifluormethoxy substituiert sein können,

R^2 für 2-Fluorphenyl, 2,3-Difluorphenyl oder 3-Fluorpyrid-2-yl steht,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

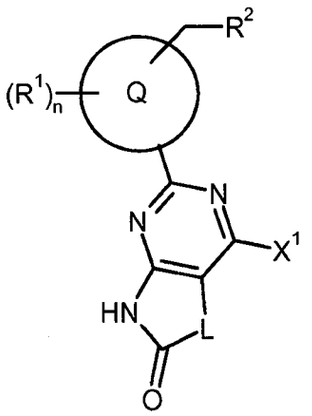
7. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I), wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel (II)



(II),

in welcher n, L, Q, R^1 und R^2 jeweils die in den Ansprüchen 1 bis 6 genannten Bedeutungen haben,

in einem inerten Lösungsmittel mit iso-Pentylnitrit und einem Halogen-Äquivalent in eine Verbindung der Formel (III)

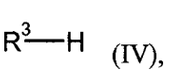


(III),

in welcher n, L, Q, R^1 und R^2 jeweils die in den Ansprüchen 1 bis 6 angegebenen Bedeutungen haben und

X^1 für Brom oder Iod steht

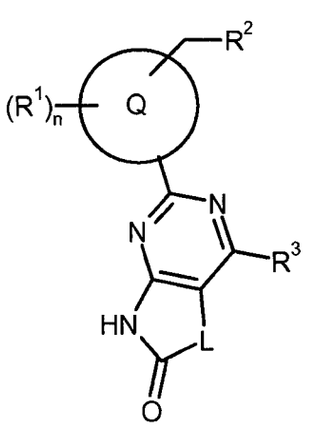
überführt, und diese im Anschluss in einen inerten Lösungsmittel gegebenenfalls in Gegenwart einer geeigneten Base mit einer Verbindung der Formel (IV)



(IV),

in welcher R^3 die in den Ansprüchen 1 bis 6 angegebene Bedeutung hat,

zu einer Verbindung der Formel (I)



(I),

in welcher n, L, Q, R^1, R^2 und R^3 jeweils die in den Ansprüchen 1 bis 6 angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt, und gegebenenfalls die resultierenden Verbindungen der Formel (I) gegebenenfalls mit den entsprechenden (i) Lösungsmitteln und/oder (ii) Säuren oder Basen in ihre Solvate, Salze und/oder Solvate der Salze überführt.

8. Verbindung der Formel (I), wie in einem der Ansprüche 1 bis 6 definiert, zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten.

9. Verwendung einer Verbindung der Formel (I), wie in einem der Ansprüche 1 bis 6 definiert, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Herzinsuffizienz, Angina pectoris, Hypertonie, pulmonaler Hypertonie, Ischämien, Gefäßerkrankungen, Niereninsuffizienz, thromboembolischen Erkrankungen, fibrotischen Erkrankungen und Arteriosklerose.

10. Verbindung der Formel (I), wie in einem der Ansprüche 1 bis 6 definiert, zur Verwendung in einem Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Herzinsuffizienz, Angina pectoris, Hypertonie, pulmonaler Hypertonie, Ischämien, Gefäßerkrankungen, Niereninsuffizienz, thromboembolischen Erkrankungen, fibrotischen Erkrankungen und Arteriosklerose.

11. Arzneimittel enthaltend eine Verbindung der Formel (I), wie in einem der Ansprüche 1 bis 6 definiert, in Kombination mit einem inerten, nicht-toxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoff.

12. Arzneimittel enthaltend eine Verbindung der Formel (I), wie in einem der Ansprüche 1 bis 6 definiert, in Kombination mit einem weiteren Wirkstoff ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus organischen Nitraten, NO-Donatoren, cGMP-PDE-Inhibitoren, antithrombotisch wirkenden Mitteln, den Blutdruck senkenden Mitteln sowie den Fettstoffwechsel verändernden Mitteln.

13. Arzneimittel nach Anspruch 11 oder 12 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Herzinsuffizienz, Angina pectoris, Hypertonie, pulmonaler Hypertonie, Ischämien, Gefäßerkrankungen, Niereninsuffizienz, thromboembolischen Erkrankungen, fibrotischen Erkrankungen und Arteriosklerose.

14. Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Herzinsuffizienz, Angina pectoris, Hypertonie, pulmonaler Hypertonie, Ischämien, Gefäßerkrankungen, Niereninsuffizienz, thromboembolischen Erkrankungen, fibrotischen Erkrankungen und Arteriosklerose bei Menschen und Tieren unter Verwendung einer wirksamen Menge mindestens einer Verbindung der Formel (I), wie in einem der Ansprüche 1 bis 6 definiert, oder eines Arzneimittels, wie in einem der Ansprüche 11 bis 13 definiert.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2012/066876

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D471/04 C07D487/04 C07D519/00 A61K31/519 A61P9/00
ADD.

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D A61K A61P

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2010/065275 A1 (MERCK SHARP & DOHME [US]; BROCKUNIER LINDA L [US]; GUO JIAN [US]; PARM) 10 June 2010 (2010-06-10) the whole document	1-14
X,P	WO 2011/149921 A1 (MERCK SHARP & DOHME [US]; RAGHAVAN SUBHAREKHA [US]; STELMACH JOHN E [U) 1 December 2011 (2011-12-01) the whole document	1-14

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
22 October 2012	29/10/2012

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	de Nooy, Arjan

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2012/066876

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2010065275 A1	10-06-2010	AU 2009322836 A1	23-06-2011
		CA 2743864 A1	10-06-2010
		EP 2373317 A1	12-10-2011
		JP 2012509877 A	26-04-2012
		US 2011218202 A1	08-09-2011
		WO 2010065275 A1	10-06-2010
WO 2011149921 A1	01-12-2011	TW 201202245 A	16-01-2012
		WO 2011149921 A1	01-12-2011

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2012/066876

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
INV. C07D471/04 C07D487/04 C07D519/00 A61K31/519 A61P9/00
ADD.

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
C07D A61K A61P

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

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)
EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 2010/065275 A1 (MERCK SHARP & DOHME [US]; BROCKUNIER LINDA L [US]; GUO JIAN [US]; PARM) 10. Juni 2010 (2010-06-10) das ganze Dokument	1-14
X,P	WO 2011/149921 A1 (MERCK SHARP & DOHME [US]; RAGHAVAN SUBHAREKHA [US]; STELMACH JOHN E [U) 1. Dezember 2011 (2011-12-01) das ganze Dokument	1-14

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen ☒ Siehe Anhang Patentfamilie

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

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
22. Oktober 2012	29/10/2012

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde	Bevollmächtigter Bediensteter
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	de Nooy, Arjan

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2012/066876

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 2010065275 A1	10-06-2010	AU 2009322836 A1	23-06-2011
		CA 2743864 A1	10-06-2010
		EP 2373317 A1	12-10-2011
		JP 2012509877 A	26-04-2012
		US 2011218202 A1	08-09-2011
		WO 2010065275 A1	10-06-2010
WO 2011149921 A1	01-12-2011	TW 201202245 A	16-01-2012
		WO 2011149921 A1	01-12-2011

PATENT COOPERATION TREATY PCT/EP2012/066876

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION CONCERNING SUBMISSION, OBTENTION OR TRANSMITTAL OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH
Alfred-Nobel-Str. 10
40789 Monheim
ALLEMAGNE

Date of mailing *(day/month/year)* 05 November 2012 (05.11.2012)	
Applicant's or agent's file reference BHC111040-WO	**IMPORTANT NOTIFICATION**
International application No. PCT/EP2012/066876	International filing date *(day/month/year)* 30 August 2012 (30.08.2012)
International publication date *(day/month/year)* **Not yet published**	Priority date *(day/month/year)* 02 September 2011 (02.09.2011)
Applicant BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH 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
02 September 2011 (02.09.2011)	10 2011 082 041.8	DE	01 October 2012 (01.10.2012)
11 January 2012 (11.01.2012)	10 2012 200 351.7	DE	01 October 2012 (01.10.2012)

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 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 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

Facsimile No. +41 22 338 89 70

Authorized officer
Agnès Wittmann-Regis
e-mail pt06.pct@wipo.int
Telephone No. +41 22 338 74 06

6/7
6/12

PATENT COOPERATION TREATY PCT/EP2012/066876

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

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

To:

BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH
Alfred-Nobel-Str. 10
40789 Monheim
ALLEMAGNE

Date of mailing *(day/month/year)*
14 February 2014 (14.02.2014)

Applicant's or agent's file reference
BHC111040-WO

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/EP2012/066876

International filing date *(day/month/year)*
30 August 2012 (30.08.2012)

1. The following indications appeared on record concerning:

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

Name and Address
FOLLMANN, Markus
Ringstr. 61
42489 Wülfrath
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
FOLLMANN, Markus
Rosmarinweg 28
50859 Köln
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:

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

☒ the receiving Office
☐ the International Searching Authority
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search
☐ the International Preliminary Examining Authority
☒ the designated Offices concerned
☐ the elected Offices concerned
☐ other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. +41 22 338 89 70

Authorized officer
Hoehtker Christoph
e-mail pt06.pct@wipo.int
Telephone No. +41 22 338 74 06

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0017315

Bogotá D.C., Febrero 13 de 2014 - 13:46:27

RECIBIDO DE : POSSE HERRERA & RUIZ S.A NI 830.122.196 RE

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
RECIBO DE CA	999999999	15372	10/02/2014		10.000.00
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	603171693	12/02/2014	6.551.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCION	515.000.00	515.000.00
				$515.000.00

SON: **QUINIENTOSQUINCE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
-*******-

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

Registro Patente

Primidiras Anilladas...

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 14-037097- -00000-0000

Fecha: 2014-02-21 15:02:22 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 644

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0020385

Bogotá D.C., Febrero 21 de 2014 - 14:19:03

RECIBIDO DE : POSSE HERRERA & RUIZ S.A NI 830.122.196 RE

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
RECIBO DE CA	999999999	17321	13/02/2014		21.000.00
RECIBO DE CA	999999999	19356	19/02/2014		335.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
4	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	31.000.00	124.000.00
				$124.000.00

SON: **CIENTO VEINTICUATRO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
-********-

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 14-037097- -00000-0000
Fecha: 2014-02-21 15:02:22 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 644
645

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 14-037097- -00000-0000
Fecha: 2014-02-21 15:02:22 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 644 645
NES

645

PATENTE DE INVENCIÓN ☐ **MODELO DE UTILIDAD** ☐ **Art 33 Decisión 486/00**

- ☐ 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 INVENCIÓN 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 ☐