



No. 16-096330-00000-0000

Fecha: 2016-04-15 16:09:14 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 8



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA



No. 14-111814-00013-0003

Fecha: 2016-04-15 16:09:13 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 8

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

54. TITULO PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE
5-FLUORO-1H-PIRAZOLOPIRIDINAS
SUSTITUIDAS

51. CLASIFICACION INTRNACIONAL C7D 417/4 AC

71. SOLICITANTE: ADVERIO PHARMA GMBH

DOMICILIO: Willy-Brandt-Platz 2 12529 Schönefeld,
DINAMARCA

74. APODERADO CAROLINA MERCEDES DAZA
MONTALVO

22. BOGOTÁ, D.C. Abril 15, 2016

A.S



No. 14-111814- -00013-0003

Fecha: 2016-04-15 16:09:13 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 8



No. 16-096330- -00000-0000

Fecha: 2018-04-15 16:09:14 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 8

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
CONVERSIÓN, DIVISIÓN Y FUSIÓN DE SOLICITUDES

1. Identificación del Trámite☐

Conversión

☒

División

☐

Fusión

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

2. Datos del solicitantePersona Natural ☐Persona Jurídica ☒**ADVERIO PHARMA GMBH**

Nombre o denominación / Nombre o razón social

Nombre del representante legal

Tipo de empresa

Micro ☐Pequeña ☐Mediana ☐Otra ☐

Documento de identificación:

☐

C.C.

☐

C.E.

☐

NIT

☐

Otro

Número

Nacionalidad/País de constitución	Dirección del titular	Ciudad
Dinamarca	Willy-Brandt-Platz 2 12529	Schönefeld

☐

Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. Datos del apoderado:**CAROLINA DAZA MONTALVO**

Apellidos y Nombre

C.C. 66.783.790

Documento de identificación

141563 CSJ

Tarjeta profesional

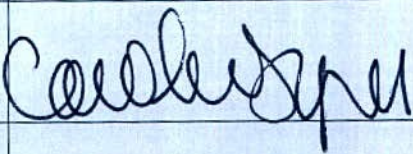
Dirección y domicilio		Ciudad
Carrera 11 No. 86-53, Piso 6, Bogotá D.C., Colombia		Bogotá D.C.
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
notificaciones@clarkemodet.com.co	6350824	6181088

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general

4. Datos del trámite		
CONVERSION Expediente _____ _____ _____ De: _____ A: _____	DIVISION Expediente 14-111.814 De: _____ A: _____	FUSION Expediente _____ _____ _____ De: _____ A: _____

5. Comprobante de Pago No.	Fecha
----------------------------	-------

6. Anexos
Comprobante de pago de la tasa para la presentación de la corrección y/o modificación Poder, si fuere el caso con el que se acredita la representación Número de documento que ordena la comisión o fusión o división Documento que contiene la conversión, división o fusión de la solicitud Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético

7. Firma	
Nombre y apellidos	
CAROLINA DAZA MONTALVO	
C.C. 66.783.790	Tarjeta Profesional T.P. 141563 CSJ

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL -PCT

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT		
	Solicitud Internacional No.	PCT/EP2012/073276	Fecha 21/11/2012
	Publicación Internacional No.	WO 2013/076168	Fecha 30/05/2013
3	TÍTULO DE LA INVENCION (200 caracteres o espacios máximos)		
	PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN DE 5-FLUORO-1H-PIRAZOLOPIRIDINAS SUSTITUIDAS		
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP)		
5	SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
	APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL	NOMBRE	IDENTIFICACIÓN TIPO
1.	ADVERIO PHARMA GMBH		
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
	DIRECCIÓN CIUDAD DEPARTAMENTO/ESTADO PAÍS DE RESIDENCIA	Willy-Brandt-Platz 2 12529 Schönefeld DINAMARCA	No. TELÉFONO CORREO ELECTRÓNICO NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN
7	INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
	APELLIDOS	NOMBRES	NACIONALIDAD
1.	FEY	Peter	DE
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:			
8	DATOS INVENTOR (ES)		
	PAÍS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD DIRECCIÓN
1.	ALEMANIA		Wuppertal Am Eickhof 23 42111
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)			
☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en hoja de información complementaria.			
9	☐ REPRESENTANTE LEGAL ☐ APODERADO		
	APELLIDOS	NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
	DAZA MONTALVO	CAROLINA MERCEDES	C.C. 66.783.790 T.P. 141563
	DIRECCIÓN CIUDAD PAÍS	Carrera 11 No. 86-53, Piso 6, Bogotá Colombia	No. TELÉFONO 6181088 CORREO ELECTRÓNICO notificaciones@clarkemodet.com.co No. RADICACIÓN DE PROTOCOLO DE PODER GENERAL
10	DECLARACIÓN(ES) DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO		
	(33) PAÍS DE ORIGEN	CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO (32) FECHA (AAAA/MM/DD)
1.	OFICINA EMUROPEA DE PATENTES	EP	11190789.5 25/11/2011
2.	OFICINA EMUROPEA DE PATENTES	EP	11192301.7 07/12/2011

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

Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente

12

DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES

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

Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.

13

REDUCCIÓN DE TASAS

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

☐ SI☒ NO

Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.

Micro, pequeñas y medianas empresas

Universidades públicas o privadas

Entidades sin ánimo de lucro

☐☐☐

Si aplica, debe aportar los soportes de acuerdo a lo que se indica en el numeral 18 - Documentos que acompañan la solicitud

14

RESUMEN

Adjuto

15

FIGURA CARACTERISTICA

16

COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO

N°

Fecha

17

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)



CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO

18

DOCUMENTOS QUE ACOMPAÑAN LA SOLICITUD

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 medianas 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 adicional a 10.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



RECIBO DE CAJA

No. 16 - 0020241

Bogotá D.C., Marzo 02 de 2016 - 15:51:16

RECIBIDO DE : CLARKE MODET

NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	776946903	02/03/2016	11.440.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	112 PCT CAP-I EXAMEN DE PATENTIBILIDAD DE INVENSIÓN	1.120.000.00	1.120.000.00
			\$1.120.000.00

SON: **UN MILLON CIENTO VEINTE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-111814-00013-0003

Fecha: 2016-04-15 16:09:13 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 8

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 16-096330-00000-0000

Fecha: 2016-04-15 16:09:14 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 8

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Marzo 2 de 2016 - 15:51:20

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



RECIBO DE CAJA

No. 16 - 005887

Bogotá D.C., Enero 25 de 2016 - 15:54:05

RECIBIDO DE : CLARKE MODET

NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	776933393	25/01/2016	6.439.070.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	40.000.00	40.000.00
				\$40.000.00

SON: **CUARENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-111814-00013-0003

Fecha: 2016-04-15 16:09:13 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 8

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 16-096330-00000-0000

Fecha: 2016-04-15 16:09:14 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 8

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Enero 25 de 2016 - 15:54:12

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



RECIBO DE CAJA

No. 16 - 0026327

Bogotá D.C., Marzo 16 de 2016 - 15:43:16

RECIBIDO DE : CLARKE MODET

NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
RECIBO DE CA	SIC ** RECIBO **	999999999	13721	15/02/2016	1.279.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
2 50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	40.000.00	80.000.00
			\$80.000.00

SON: **OCHENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-111814-00013-0003

Fecha: 2016-04-15 16:09:13 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 8

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 16-096330-00000-0000

Fecha: 2016-04-15 16:09:14 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 8

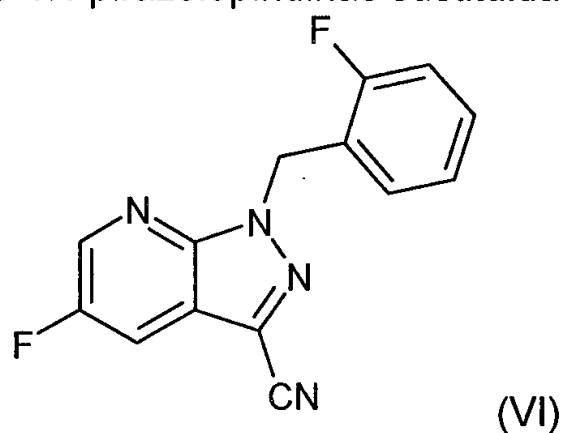
Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Marzo 16 de 2016 - 15:43:18

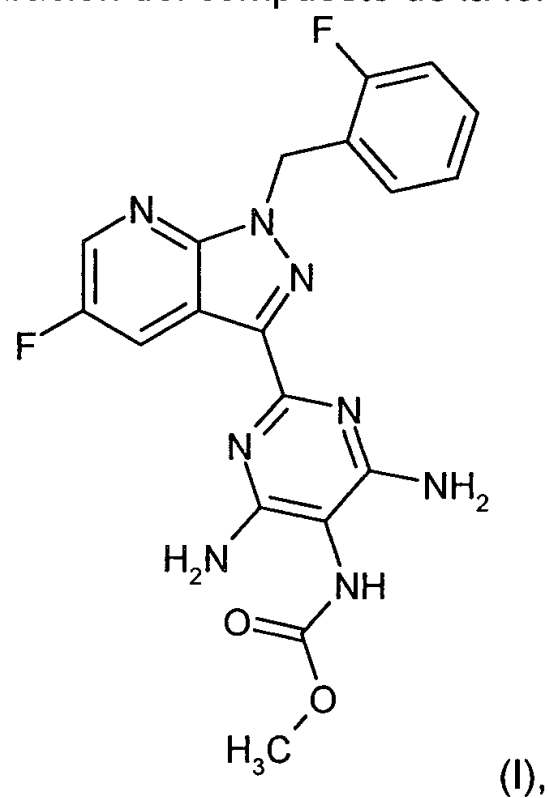
Procedimiento de preparación de 5-fluoro-1H-pirazolopiridinas sustituidas

La presente solicitud se refiere a un procedimiento nuevo y eficiente para preparar nuevas 5-fluoro-1H-pirazolopiridinas sustituidas de la fórmula (VI)



que sirven como un intermedio para la producción de medicamentos y para la producción de medicamentos para el tratamiento y/o la profilaxis de trastornos cardiovasculares.

- 10 Más particularmente, las 5-fluoro-1H-pirazolopiridinas de la fórmula (VI) son adecuadas para la preparación del compuesto de la fórmula (I)



que sirve para la producción de medicamentos y para la producción de medicamentos para el tratamiento y/o la profilaxis de trastornos cardiovasculares.

- 5 El compuesto de la fórmula (I) actúa como un estimulador de la guanilatociclasa soluble y puede usarse como un agente para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos cardiovasculares, por ejemplo para el tratamiento de hipertensión arterial e insuficiencia cardíaca, angina de pecho estable e inestable, trastornos vasculares periféricos y cardíacos, de arritmias, para el tratamiento de
- 10 enfermedades tromboembólicas y de isquemias tales como infarto de miocardio, apoplejía, ataques transitorios e isquémicos, trastornos circulatorios periféricos, prevención de restenosis tal como después de terapias de trombolisis, angioplastias transluminales percutáneas (PTA), angioplastias coronarias transluminales (PTCA), bypass, así como para el tratamiento de arterioesclerosis,
- 15 enfermedades asmáticas y enfermedades del sistema urogenital, por ejemplo hipertrofia prostática, disfunción eréctil, disfunción sexual femenina, osteoporosis, glaucoma, hipertensión pulmonar, gastroparesia, esclerodermia e incontinencia.

El compuesto de la fórmula (I) puede presentarse en diferentes formas

20 cristalinas y solvatos. El compuesto de la fórmula (I) existe en cinco polimorfos con los puntos de fusión 257°C (polimorfo I), 253°C (polimorfo II), 247°C (polimorfo III), 246°C (polimorfo IV), 234°C (polimorfo V), un solvato de dimetilformamida-agua (contenido de DMF 13,6 %, contenido de agua 0,9 %), un solvato de di-dimetilsulfóxido (valor estequiométrico: 26,8 % de DMSO), un

25 solvato de ácido triacético (29,7 % de acetato), un monohidrato (4,1 % de agua)

- 3 -

y un dihidrato (7,8 % de agua). En el estado de la técnica se ha descrito en el documento WO 2011/147809 el compuesto de la fórmula (I) en el ejemplo 1 como una sustancia.

- 5 El polimorfo cristalino del compuesto de fórmula (I) en el polimorfo (I) se caracteriza por estabilidad y particularmente porque también es estable en el proceso de micronización y por lo tanto no se produce transformación ni recristalización alguna.
- 10 El solvato de di-dimetilsulfóxido del compuesto de la fórmula (I) tiene la ventaja que puede filtrarse mucho mejor que la sustancia en la técnica anterior. Además, el procedimiento por medio del solvato de di-dimetilsulfóxido del compuesto de la fórmula (I) conduce a una pureza muy elevada del compuesto de la fórmula (I).

15

Los documentos WO 03/095451, WO 2011/064156 y WO 2011/064171 revelan la síntesis de pirazolopiridinas que no están sustituidas en el anillo de piridina. En estas revelaciones, el sistema anular bicíclico se sintetiza por reacción de fenilbencilhidrazina con cianopiruvato de etilo. Este procedimiento de síntesis es

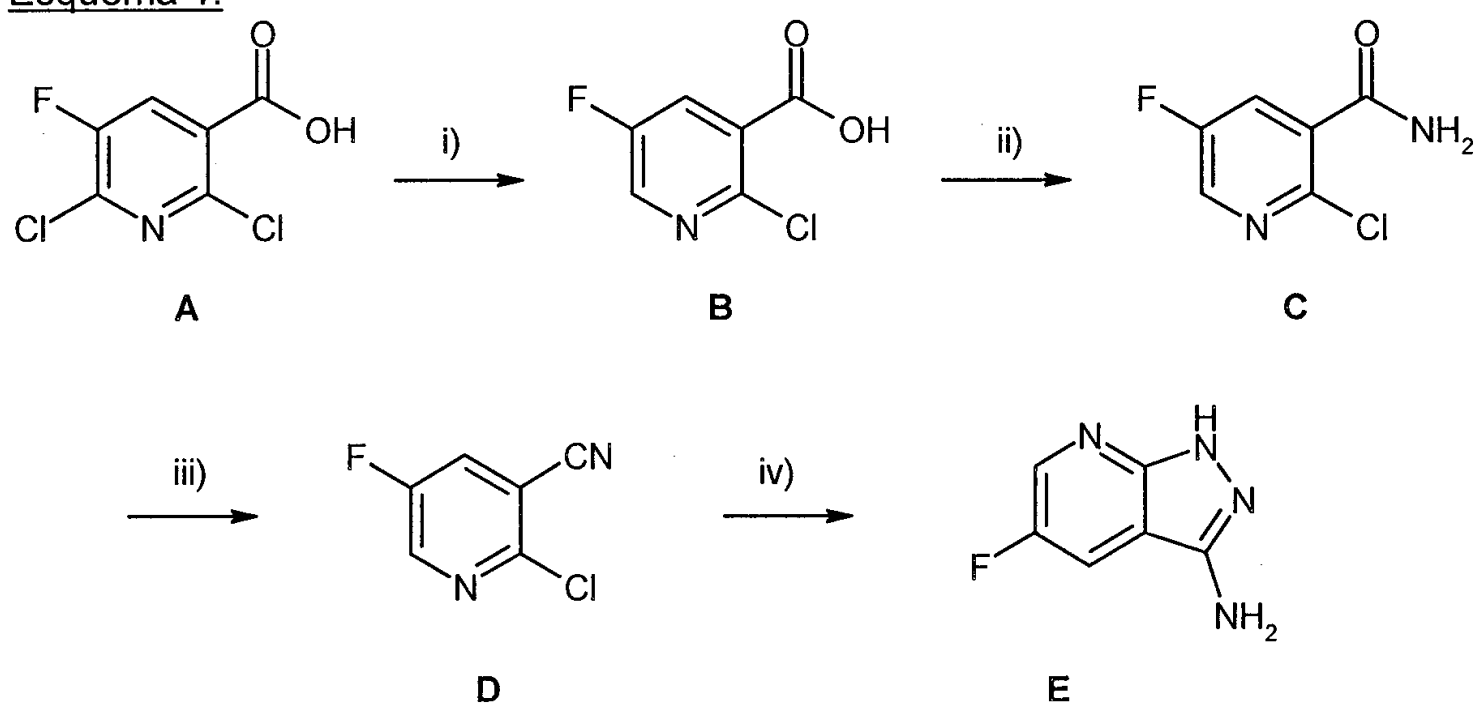
20 inadecuado para la síntesis de 5-fluoro-1H-pirazolopiridinas.

El documento WO 2009/018415 describe la síntesis de 5-fluoro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina E. La descloración selectiva del ácido nicotínico A para dar el compuesto B, la posterior transformación en la amida C, su

25 reducción al nitrilo y finalmente la ciclación con hidrato de hidrazina forman el

núcleo de 5-fluoro-1H-pirazolo[3,4-b]piridina. El Esquema 1 a continuación ilustra la síntesis.

Esquema 1:



5

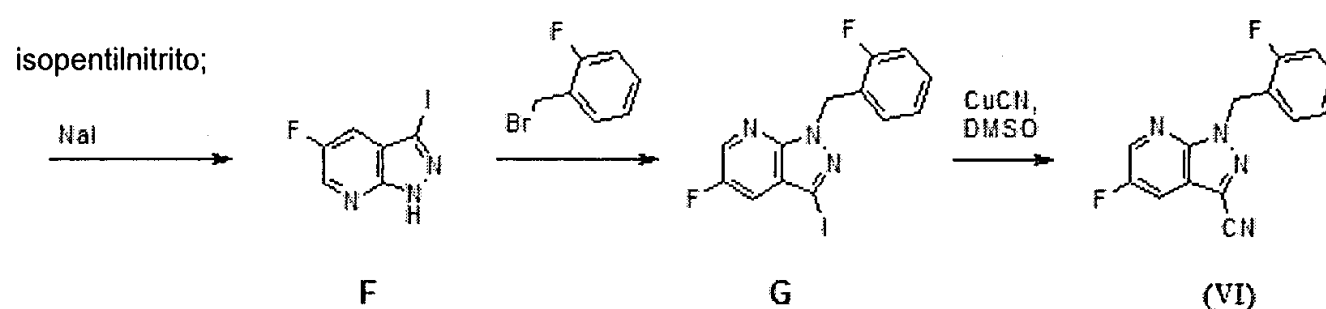
[i) Pd(OAc)₂, PPh₃, NEt₃, HCO₂H; ii) 1) (COCl)₂, CH₂Cl₂, cat. DMF, 2) NH₃ (g), dioxano, iii) TFAA, NEt₃; iv) H₂NNH₂·H₂O, n-BuOH].

Una desventaja de este procedimiento es que, a partir de la 5-fluoro-1H-pirazolo[3,4-b]piridina E, se requieren otras etapas como la reacción de diazotación y la conversión en el compuesto de yodo seguida de una alquilación con un derivado de bencilo y posterior funcionalización para introducir el grupo ciano para obtener las 5-fluoro-1H-pirazolopiridinas deseadas de la fórmula (VI). Esto se ilustra a modo de ejemplo en el Esquema 2.

10

15 2.

Esquema 2:



Otra desventaja es que la diazotación debe realizarse en condiciones anhidras y se tiene que aislar la sal de diazonio, lo que en conversión a escala industrial requiere considerables normas de seguridad y así causa costos de producción elevados.

Otra desventaja es que la alquilación con un derivado de bencilo se produce de manera no selectiva y se obtiene el producto con un rendimiento solo bajo después de purificación y separación complejas de los isómeros.

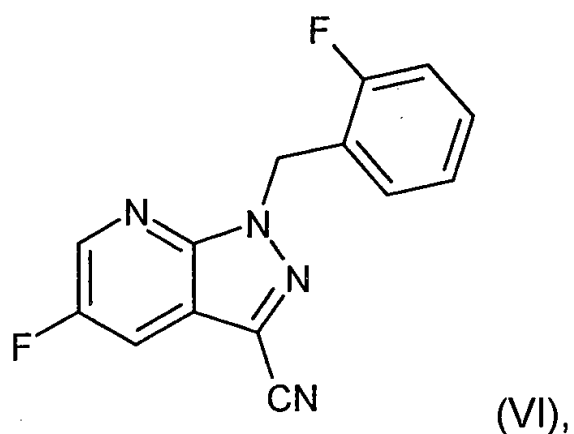
Otra desventaja es que, en el curso de la cianación, se tiene que manipular cianuro de cobre tóxico lo que requiere medidas de seguridad adicionales en la preparación y en el desechado de las aguas madres y las fases acuosas y causa así elevados costos de producción.

Otra desventaja es que la preparación de 5-fluoro-1H-pirazolopiridinas de la fórmula (VI) de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Esquema 1, conlleva preparación y purificación de siete intermedios y solo proporciona un rendimiento final bajo.

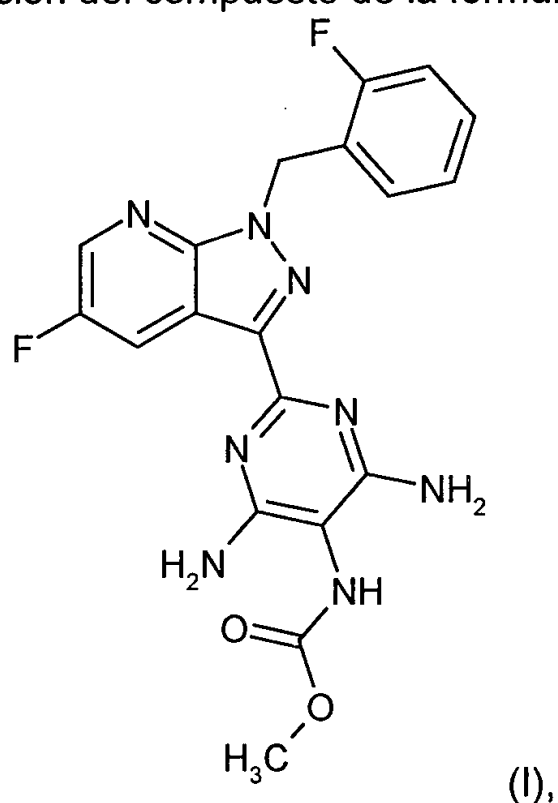
Un objeto de la presente invención es proporcionar un procedimiento eficiente

- 6 -

con rendimiento elevado para la preparación de 5-fluoro-1H-pirazolopiridinas de la fórmula (VI)



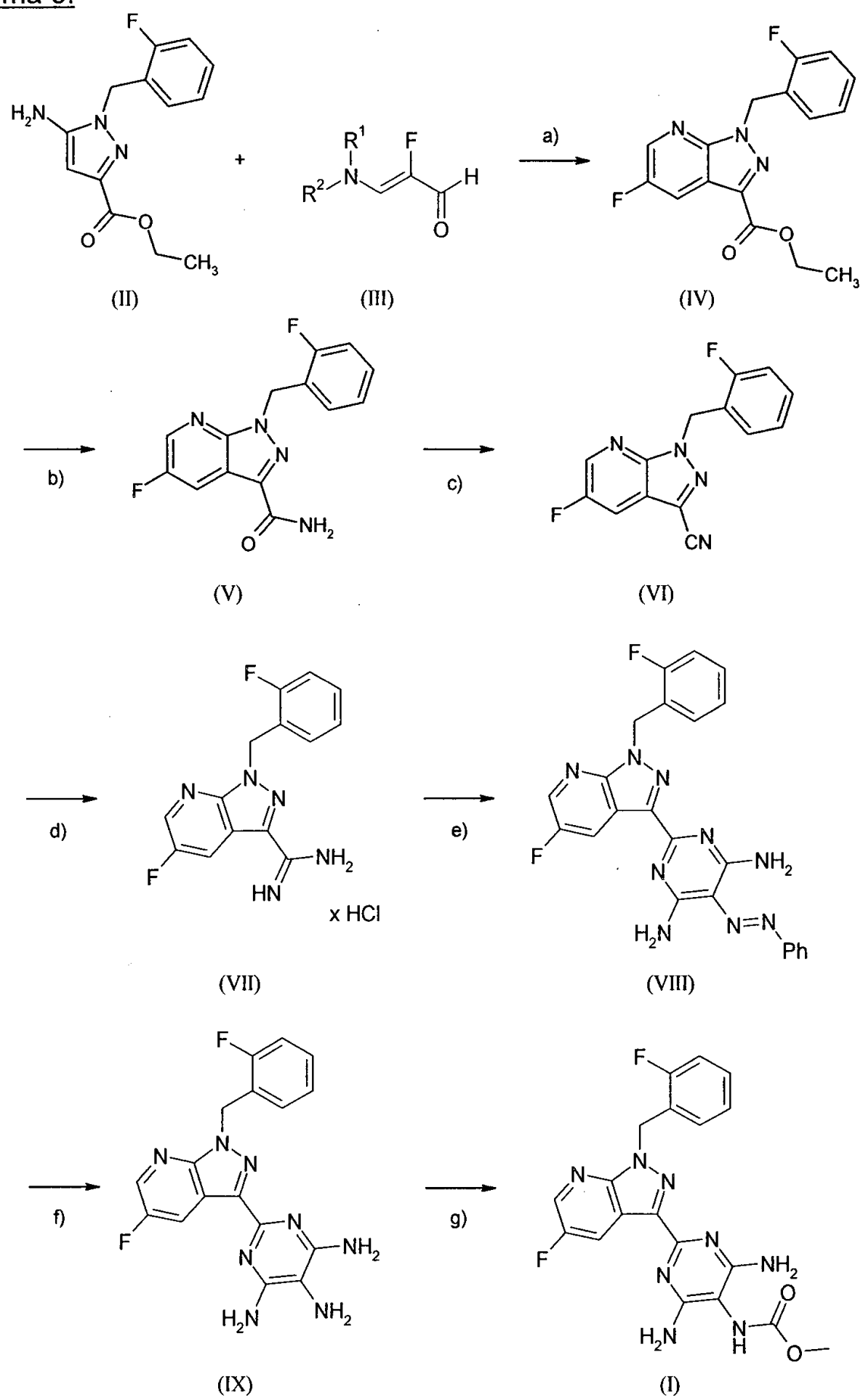
5 como un componente clave para un procedimiento eficiente con rendimiento elevado para la preparación del compuesto de la fórmula (I)



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

- 10 Este objeto se consigue de acuerdo con la presente invención, como sigue. El Esquema 3 a continuación ilustra a modo de ejemplo las etapas de reacción individuales.

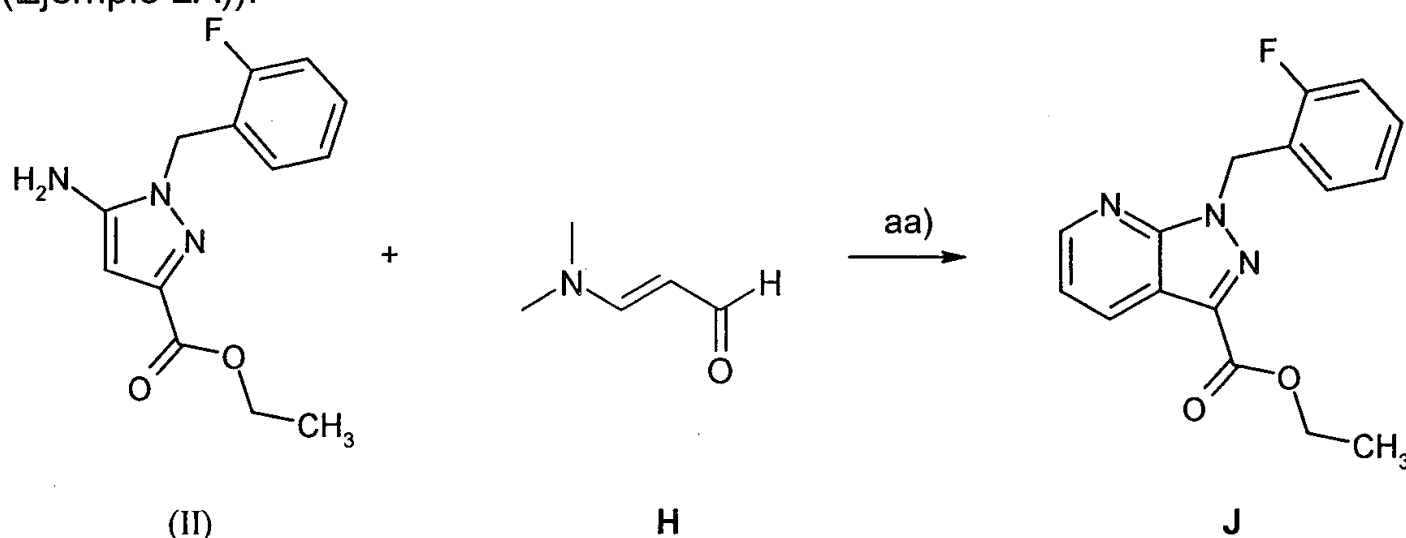
Esquema 3:



- 8 -

[a): LiCl, MeSO₃H, EtOH; b) formamida, NaOMe/MeOH, EtOH; c) POCl₃, CH₃CN, sulfolano; d) 1. NaOMe/MeOH, 2. NH₄Cl/EtOH; e) DMF, NEt₃, fenilazomalononitrilo; f) Pd/C, H₂, DMF; g) iPrOH, cloroformiato de metilo, NEt₃;].

- 5 Esta etapa a) ya se conoce para las pirazolopiridinas no sustituidas (por el documento WO 03/004503 (Ejemplo IIIb) y el documento WO 03/095451 (Ejemplo 2A)):



[aa): CF₃SO₃H, 3 días a reflujo, cromatografía, 49,9% de rendimiento].

10

Comparado con el estado de la técnica (documento WO 03/004503 (Ejemplo IIIb) y documento WO 03/095451 (Ejemplo 2A)) la preparación de IV transcurre con un rendimiento mucho más elevado.

- 15 Otra ventaja es que en lugar del ácido trifluoroacético corrosivo se usa etanol como el disolvente que es mucho menos caro.

Otra ventaja es que el tiempo de reacción es considerablemente menor en comparación con la técnica anterior.

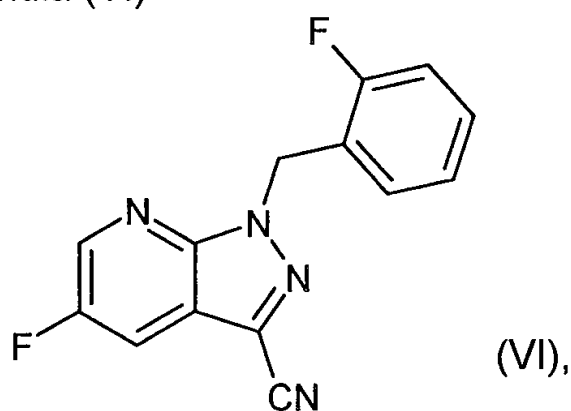
20

Otra ventaja es que la preparación de IV se realiza con alta selectividad y el producto se forma con pureza elevada sin formación significativa de subproductos y no se requieren procedimientos de purificación complejos.

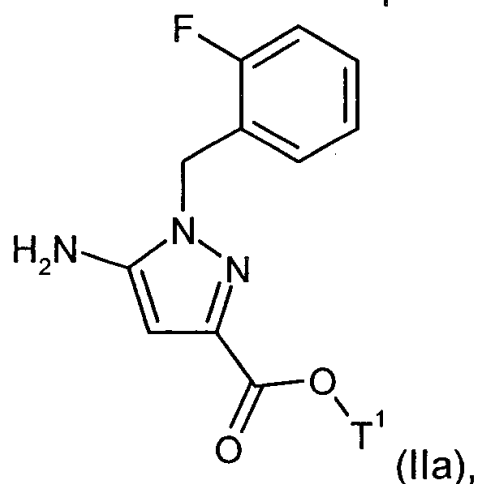
- 5 Otra ventaja es que se obtiene IV por cristalización con pureza y rendimiento elevados.

Las etapas d) – g) ya se conocen para las pirazolopiridinas no sustituidas por los documentos WO 03/095451, WO 2011/064156 y WO 2011/064171 y pueden
10 usarse de manera análoga.

Específicamente, el procedimiento de acuerdo con la invención para preparar un compuesto de la fórmula (VI)



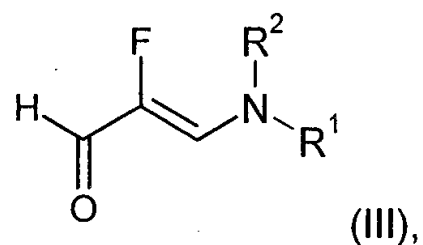
- 15 comprende la ciclación del derivado de 5-aminopirazol (IIa)



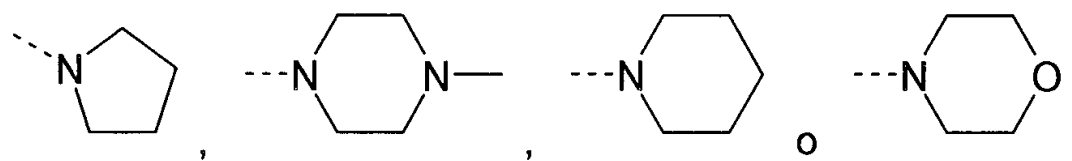
en el que

T¹ representa alquilo (C₁-C₄),

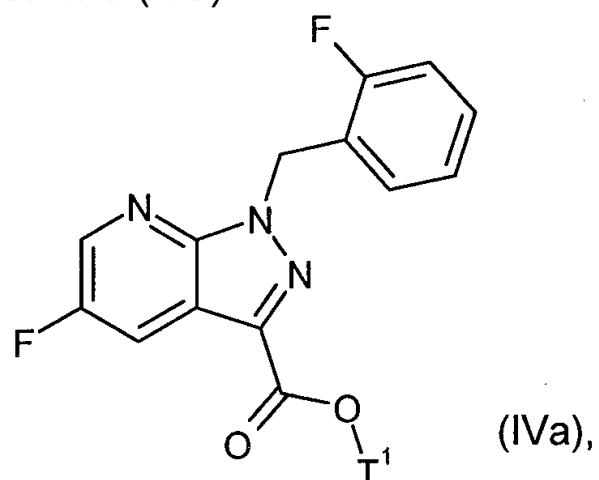
en presencia de un ácido adecuado con el aldehído (III)



- 5 en el que R¹ y R² representan independientemente entre sí metilo, etilo, isopropilo, fenilo o, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, son



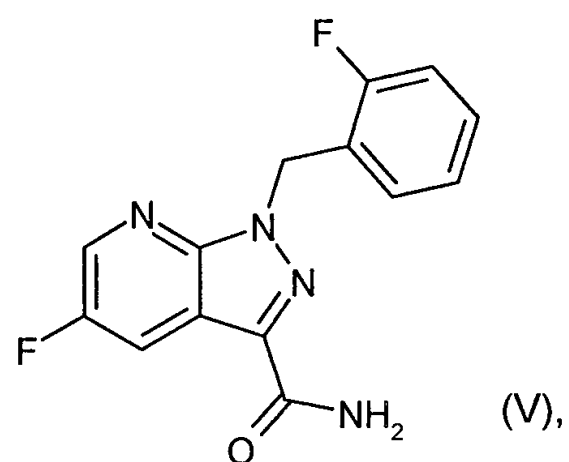
para dar el éster de la fórmula (IVa)



- 10 en la que T¹ es como se define anteriormente,

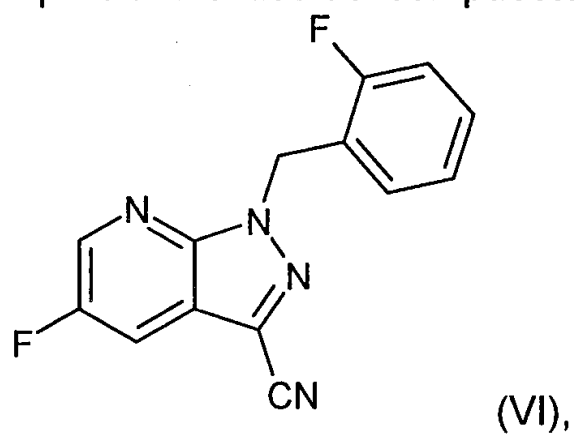
su posterior reacción con amoníaco o formamida para dar la amida de la fórmula (V)

- 11 -



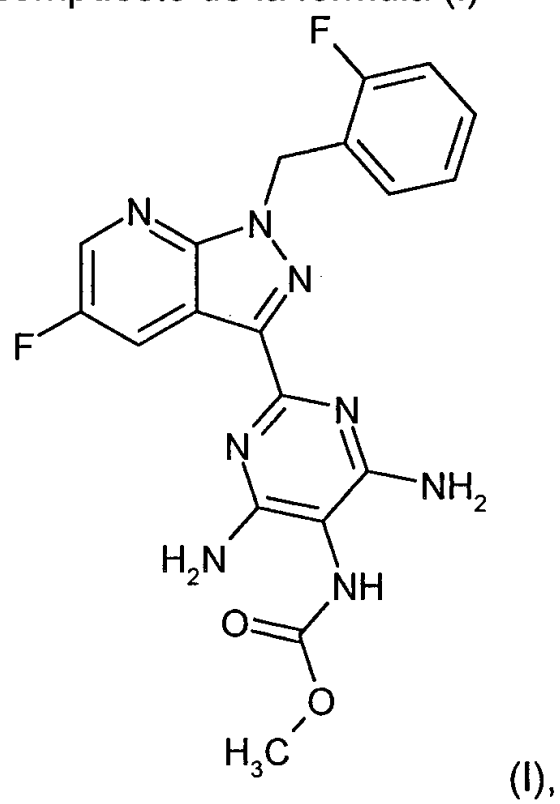
y la posterior deshidratación para dar el nitrilo (VI).

La presente invención proporciona el uso del compuesto de la fórmula (VI)



5

para la preparación del compuesto de la fórmula (I)

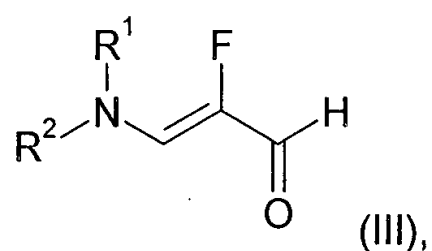


y sus *N*-óxidos, sales, solvatos, sales de los *N*-óxidos y solvatos de los *N*-

- 12 -

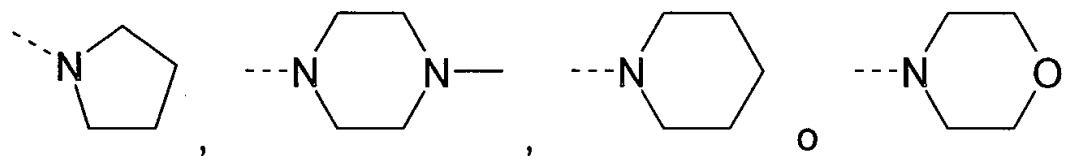
óxidos y de las sales.

La presente invención proporciona adicionalmente el uso del compuesto de la fórmula (III)

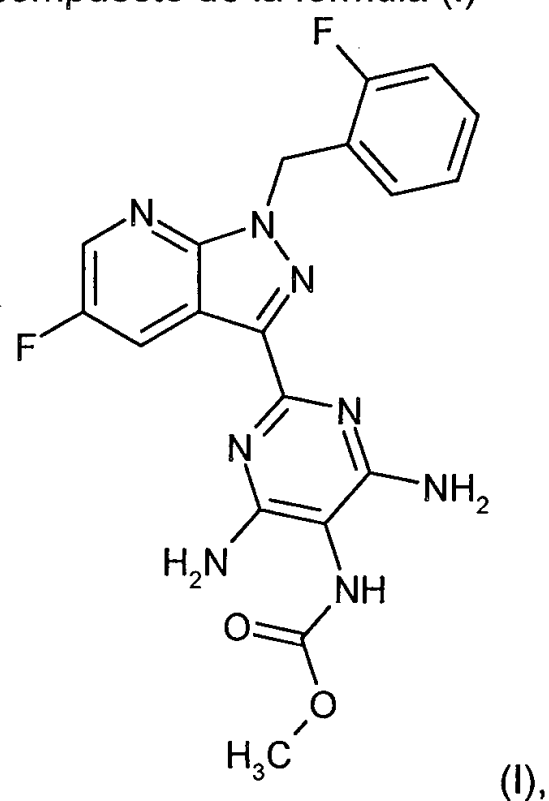


5

en la que R^1 y R^2 representan independientemente entre sí metilo, etilo, isopropilo, fenilo o, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos representan

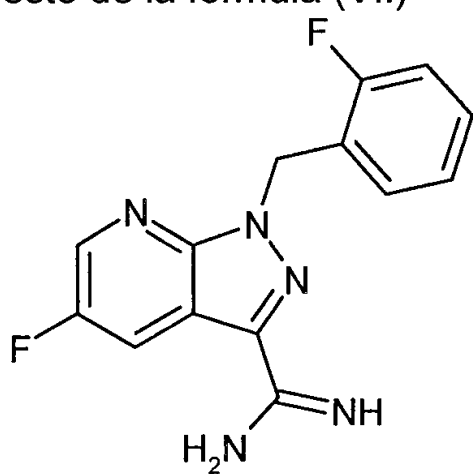


10 para la preparación del compuesto de la fórmula (I)



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

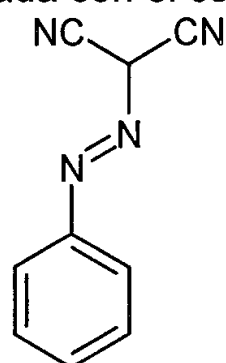
La presente invención proporciona adicionalmente el uso del compuesto de la fórmula (VI) para la preparación del compuesto de la fórmula (I) como se especificó anteriormente, en la que el compuesto de la fórmula (VI) se transforma en el compuesto de la fórmula (VII)



5

x HCl (VII),

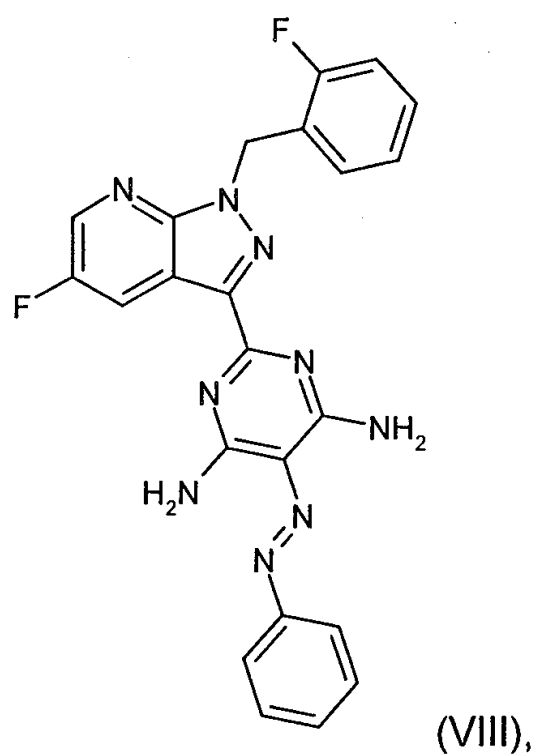
el último se hace reaccionar a continuación en un disolvente inerte en presencia de una base adecuada con el compuesto de la fórmula (VIIIa)



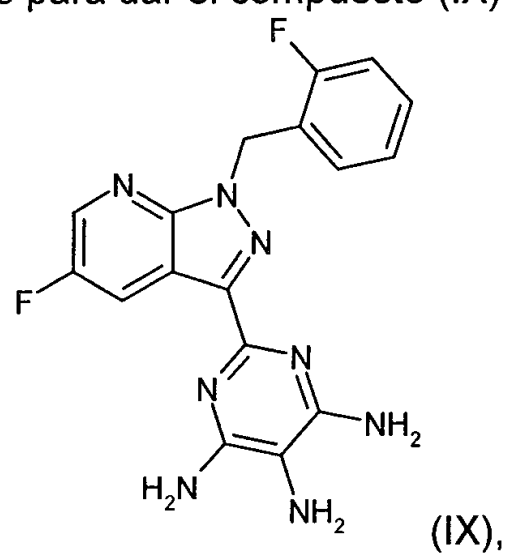
(VIIIa),

para dar el compuesto de la fórmula (VIII)

- 14 -

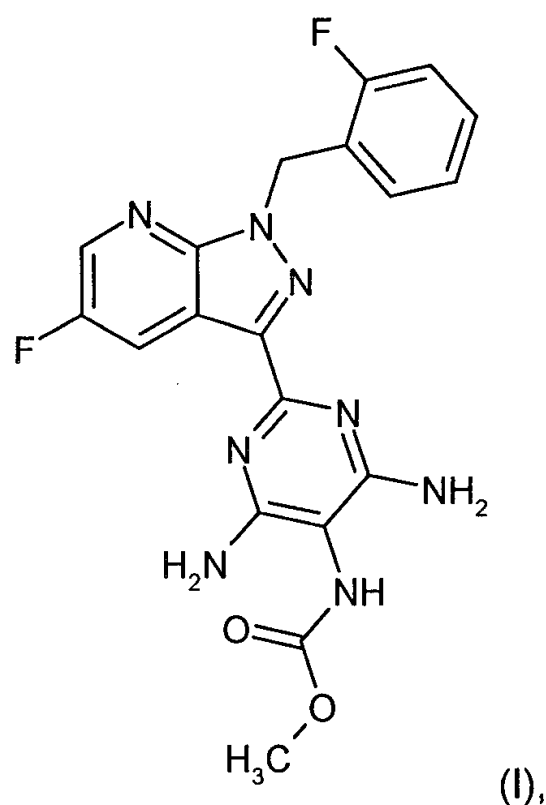


y a continuación el último se reduce en un disolvente inerte en presencia de un agente reductor adecuado para dar el compuesto (IX)



- 5 el último se hace reaccionar a continuación en presencia de una base adecuada en presencia o ausencia de un disolvente con cloroformiato de metilo o con dicarbonato de dimetilo para dar el compuesto de la fórmula (I)

- 15 -



y se transforma el compuesto resultante de la fórmula (I) opcionalmente con los (i) disolventes y/o (ii) ácidos o bases adecuados en sus solvatos, sales y/o solvatos de las sales.

5

La conversión (VI) $\rightarrow$ (VII) se efectúa por procedimientos conocidos por los expertos en la técnica en un proceso de dos etapas, en primer lugar con la formación del iminoéster con metanolato de sodio en metanol a una temperatura de 0°C a $+40^\circ\text{C}$ y después adición nucleófila de un equivalente de amoníaco, como por ejemplo amoníaco o cloruro de amonio, en ácido acético o un alcohol para formar la amidina (VII) a $+50$ a $+150^\circ\text{C}$.

10

Alcoholes adecuados para la reacción (VI) $\rightarrow$ (VII) son alcoholes como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol o terc-butanol.

15

Disolventes inertes para la etapa de procedimiento (VII) + (VIIIa) $\rightarrow$ (VIII) son

alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol o terc-butanol, éteres tales como éter dietílico, dioxano, tetrahidrofurano, éter metílico de glicol o éter dimetílico de dietilenglicol, hidrocarburos tales como benceno, xileno, tolueno, hexano, ciclohexano o fracciones de aceites minerales, u otros
5 disolventes como *N,N*-dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), sulfolano, *N,N'*-dimetilpropilenurea (DMPU) o *N*-metilpirrolidona (NMP), piridina, acetonitrilo o también agua. También es posible utilizar mezclas de los disolventes mencionados. Preferentemente se utilizan DMF y sulfolano.

10 Son bases adecuadas para la etapa de procedimiento (VII) + (VIIIa) → (VIII) hidróxidos alcalinos, por ejemplo hidróxido de litio, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, carbonatos de metales alcalinos tales como carbonato de litio, carbonato de sodio, carbonato de potasio o carbonato de cesio, hidrogenocarbonatos de metales alcalinos tales como hidrogenocarbonato de
15 sodio o hidrogenocarbonato de potasio, alcóxidos de metales alcalinos tales como metóxido de sodio o metóxido de potasio, etóxido de sodio o etóxido de potasio o terc-butóxido de potasio o aminas orgánicas tales como trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU) o 1,5-diazabicyclo[4,3,0]non-5-eno (DBN). Se da preferencia a la trietilamina.

20

La reacción (VII) + (VIIIa) → (VIII) en general se realiza en un intervalo de temperatura de +20°C a +150°C, preferentemente de +80°C a +120°C, opcionalmente en un microondas. La conversión puede efectuarse a presión normal, elevada o reducida (p. ej. desde 50 a 500 kPa (desde 0,5 a 5 bar)). En;
25 general, se emplea presión normal.

El compuesto de la fórmula (VIIIa) puede prepararse de manera análoga a la bibliografía L. F. Cavalieri, J. F. Tanker, A. Bendich, J. Am. Chem. Soc., 1949, 71, 533.

5

Las reducciones (VIII) $\rightarrow$ (IX) se efectúan en presencia de un catalizador adecuado en un disolvente inerte en un intervalo de temperatura de +20°C a +100°C con presión de hidrógeno (p. ej., de 0,1 a 10 MPa (de 1 a 100 bar)). Se da preferencia a un intervalo de temperatura de 40°C a 80°C y a un intervalo de
10 presión de hidrógeno de 0,5 a 7 MPa (de 5 a 70 bar).

Son disolventes inertes para la reducción (VIII) $\rightarrow$ (IX), por ejemplo, alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol o terc-butanol, éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, dioxano, tetrahidrofurano,
15 éter metílico de glicol o éter dimetílico de dietilenglicol, u otros disolventes tales como dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), *N,N'*-dimetilpropilenurea (DMPU), *N*-metilpirrolidona (NMP), piridina, acetonitrilo o también agua. También es posible utilizar mezclas de los disolventes mencionados. Se da preferencia a DMF y piridina.

20

Son catalizadores adecuados para la conversión (VIII) $\rightarrow$ (IX) por ejemplo paladio sobre carbono activado, platino sobre carbono, hidróxido de paladio o níquel de Raney.

25 La reducción (VIII) $\rightarrow$ (IX) puede efectuarse alternativamente con un metal o

una sal metálica, por ejemplo, hierro, cinc o cloruro de estaño (II) en un ácido adecuado, por ejemplo cloruro de hidrógeno/ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico o ácido acético en un intervalo de temperatura de +20°C a +140°C.

5

Son disolventes inertes para la etapa de procedimiento (IX) → (I), por ejemplo, alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol o terc-butanol, éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, dioxano, tetrahidrofurano, éter metílico de glicol o éter dimetílico de dietilenglicol, 10 hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, triclorometano, tetraclorometano, tricloroetileno o clorobenceno, hidrocarburos tales como benceno, xileno, tolueno, hexano, ciclohexano o fracciones de aceites minerales, u otros disolventes como dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), *N,N'*-dimetilpropilenurea (DMPU), *N*-metilpirrolidona (NMP), 15 acetonitrilo, acetato de etilo o también agua. También es posible utilizar mezclas de los disolventes mencionados. Se da preferencia a isopropanol y tetrahidrofurano y a una mezcla de isopropanol y tetrahidrofurano.

Son bases adecuadas para la etapa de procedimiento (IX) → (I) los hidruros 20 alcalinos como hidruro de sodio, hidróxidos alcalinos, por ejemplo hidróxido de litio, sodio o potasio, carbonatos alcalinos como carbonato de litio, carbonato de sodio, carbonato de potasio o carbonato de cesio, hidrógenocarbonatos alcalinos como hidrógenocarbonato de sodio o hidrógenocarbonato de potasio, alcóxidos de metales alcalinos tales como metóxido de sodio o metóxido de 25 potasio, etóxido de sodio o etóxido de potasio o terc-butóxido de potasio o

aminas orgánicas tales como trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, 4-dimetilaminopiridina, 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU) o 1,5-diazabicyclo[4,3,0]non-5-eno (DBN). Se da preferencia a trietilamina.

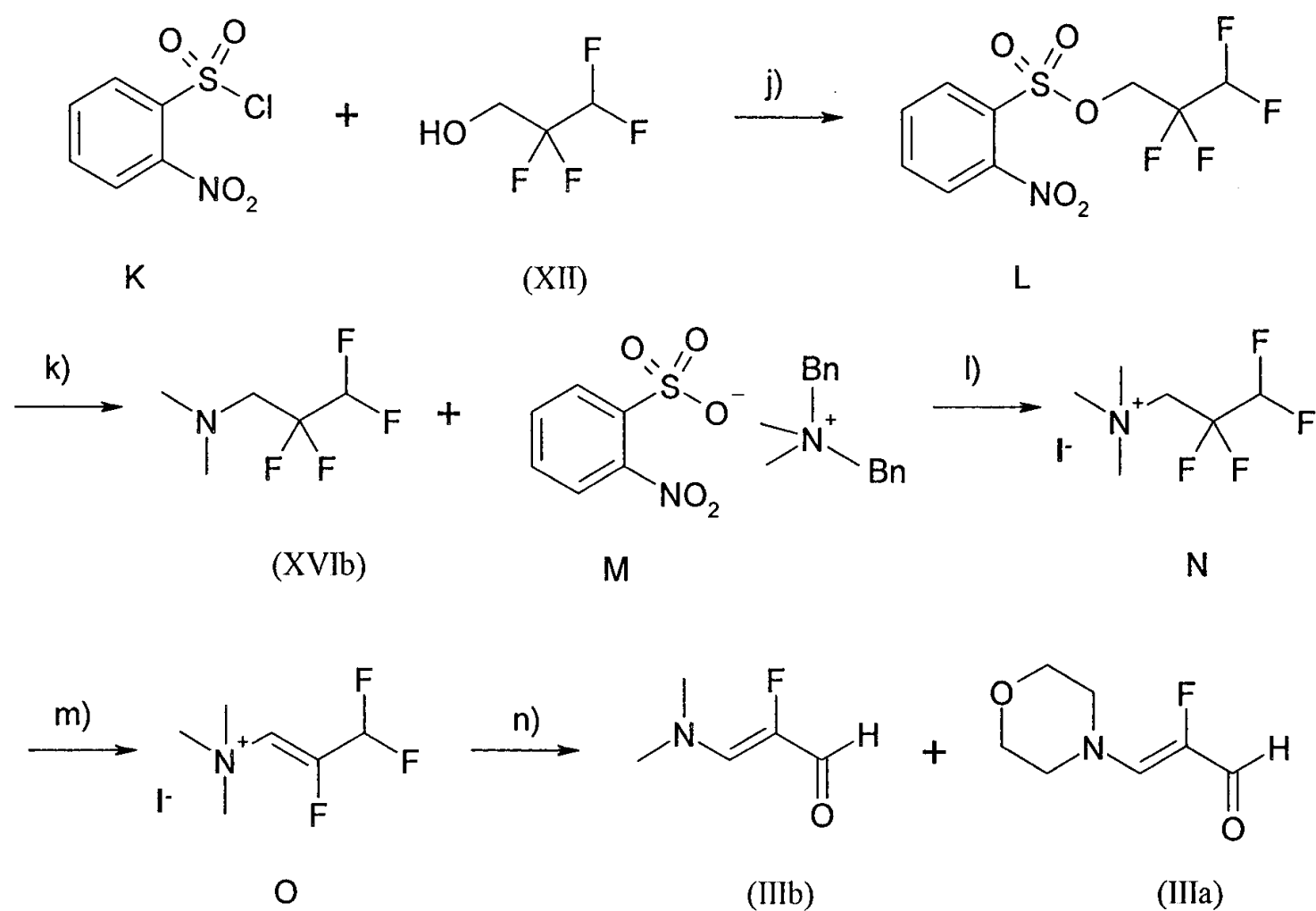
- 5 La reacción (IX) $\rightarrow$ (I) por lo general se realiza en un intervalo de temperatura de -10°C a $+70^{\circ}\text{C}$, preferentemente a 0°C a $+50^{\circ}\text{C}$. La reacción puede llevarse a cabo a presión normal, elevada o reducida (p. ej., en el intervalo de 50 a 500 kPa (de 0,5 a 5 bar)). En general, se emplea presión normal.
- 10 Los compuestos de la fórmula (IIa) se conocen en la bibliografía y se pueden preparar de manera análoga al Ejemplo 20A en el documento WO 00/06569.

Los compuestos de la fórmula (III) se conocen de la bibliografía H. Yamanaka, S. Yamashita y T. Ishihara, Synlett 353-354 (1993). La síntesis revelada en ello

- 15 se ilustra en el Esquema 4.

Esquema 4:

- 20 -



[k) 3 eq de dimetilbencilamina, 130 – 140°C; l) 10 eq de CH₃I, reflujo, m) NaOH 1M, 20°C; n) DMSO-H₂O (1:1), morfolina, 40°C, 3 horas].

5

Una desventaja de este procedimiento es que en la preparación de (XVIb) de acuerdo con H. Yamanaka, M. Kuwabara, M. Okudo, K. Fukunishi y M. Nomura, Nippon Kagaku Kaishi (10) 1988-1994 (1985), solo se alcanza un rendimiento del 66 % y en este proceso, se obtienen grandes cantidades (2,79 kg por kg de (XVIb)) de subproductos (nitrobenzenosulfonato de dimetildibencilo) que deben ser separados y desechados.

Otra desventaja de este procedimiento es que, de acuerdo con H. Yamanaka, H. Ganbayashi, M. Kuwabara, K. Fukunishi y M. Nomura, Nippon Kagaku

Kaishi (7) 1036-1043 (1988) partiendo de (XVIb) la alquilación requiere 10 equivalentes del agente de alquilación cancerígeno yoduro de metilo.

Otra desventaja de este procedimiento es que, de acuerdo con H. Yamanaka, S. Yamashita y T. Ishihara, Synlett 353-354 (1993), la reacción de O con morfolina forma no solo el producto deseado (IIIb) sino también 11 % del subproducto (IIIa) que requiere una purificación compleja, siendo el resultado que la síntesis total para la preparación de (IIIb) solamente da un rendimiento total bajo y causa costos de producción elevados.

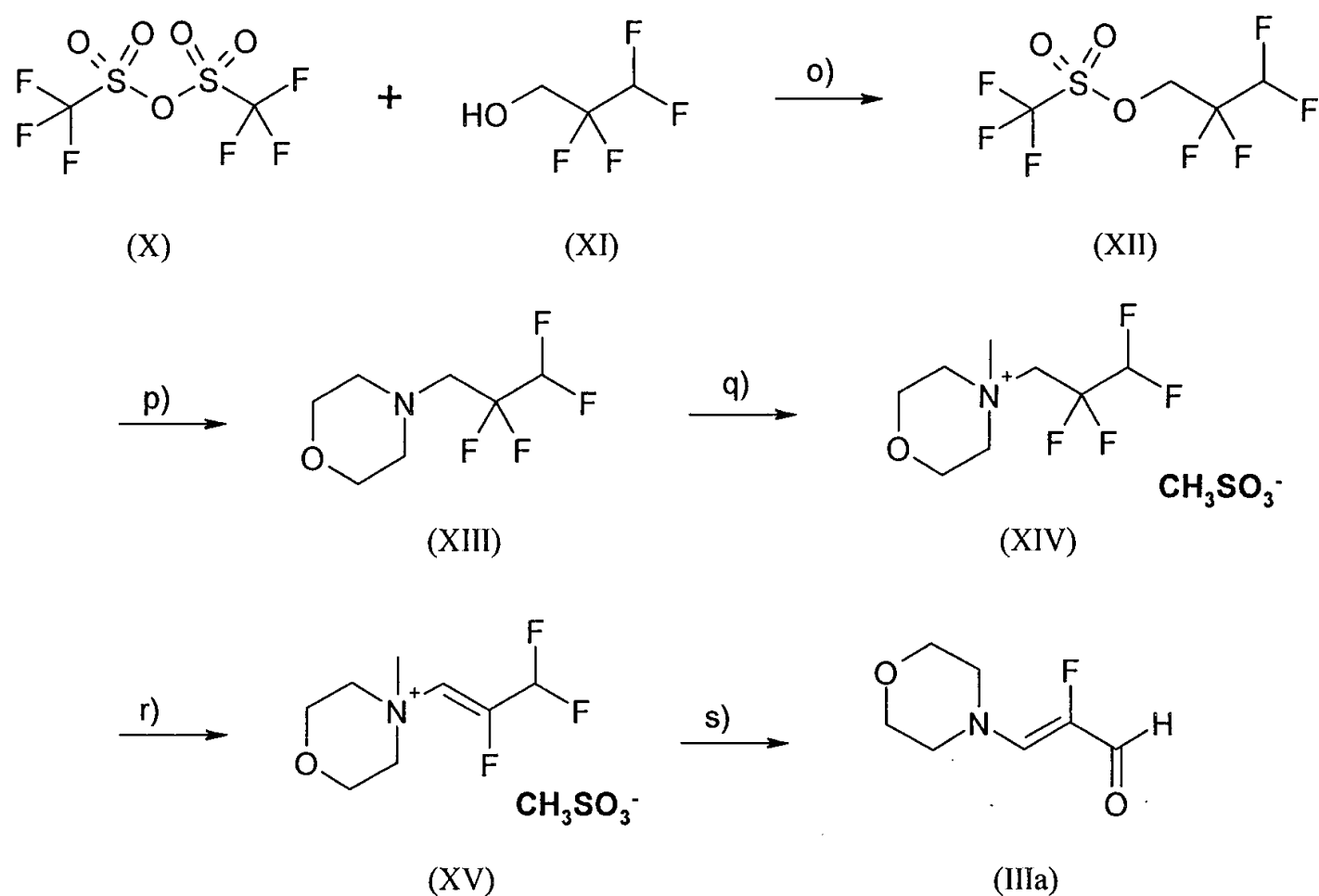
10

Sin embargo, la síntesis descrita en ello es inadecuada para la preparación de los aldehídos de la fórmula (III) a escala industrial, de modo que se ha desarrollado una síntesis nueva y eficiente que se ilustra a modo de ejemplo en el Esquema 5.

15

Esquema 5:

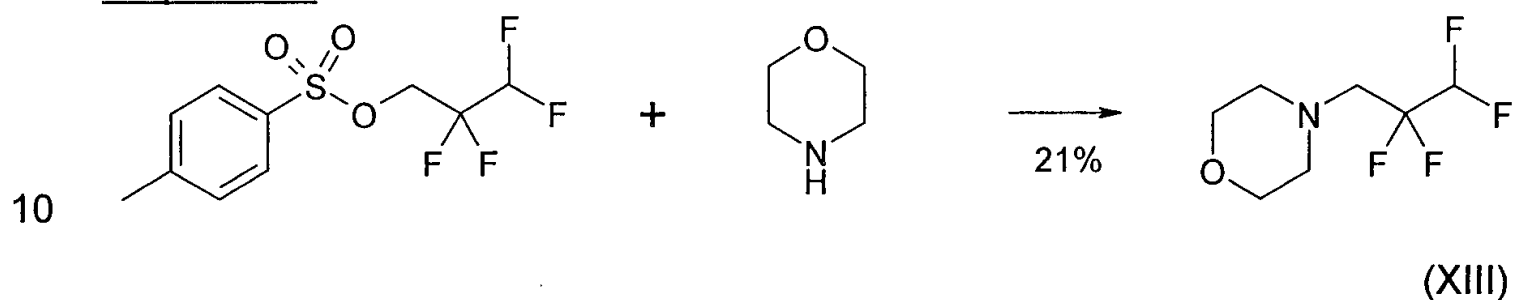
- 22 -



[o) sin disolvente; p) diclorometano o sin disolvente, morfolina; q) sin disolvente, metanosulfonato de metilo; r) NaOH, agua; s) morfolina/trietilamina].

- 5 El compuesto de la fórmula (XIII) se conoce de acuerdo con la bibliografía Markovskii, L. N.; Kolesnik, N. P.; Shermolovich, Yu. G Zhurnal Obshchei Khimii (1980), 50(4), 826-829. La síntesis relevada en ello se ilustra en el Esquema 6.

Esquema 6:

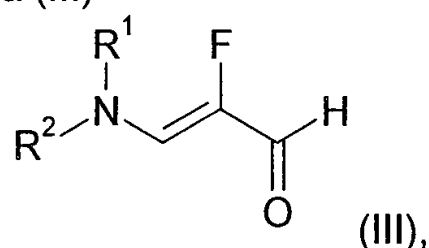


10

La síntesis descrita en ello, sin embargo, por razones que incluyen el rendimiento bajo, es inadecuada para la preparación de los aldehídos de la

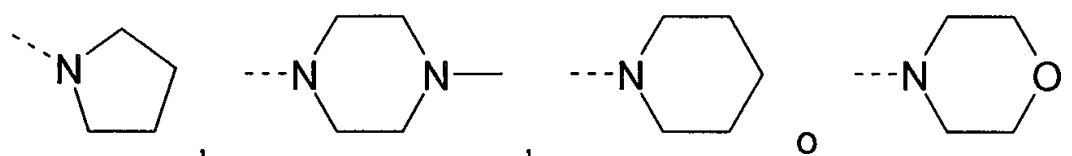
fórmula (III) a escala industrial.

La presente invención también proporciona un procedimiento de preparación de compuestos de la fórmula (III)

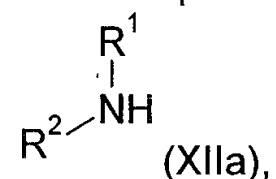


5

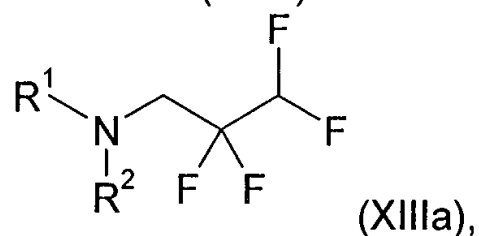
en la que R^1 y R^2 son independientemente metilo, etilo, isopropilo, fenilo o, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, son



10 en el que se hace reaccionar el anhídrido trifluorometanosulfónico de la fórmula (X) con 2,2,3,3-tetrafluoro-1-propanol de la fórmula (XI) sin disolvente y el trifluorometanosulfonato de 2,2,3,3-tetrafluoropropilo de la fórmula (XII) resultante se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula (XIIa)



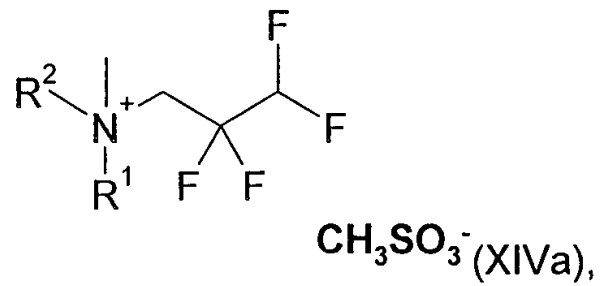
15 en la que R^1 y R^2 son cada uno según se define anteriormente, para dar un compuesto de la fórmula (XIIIa)



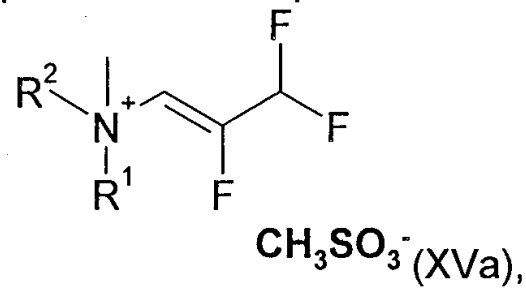
en la que R^1 y R^2 son cada uno según se define anteriormente,

con metanosulfonato de metilo para dar un compuesto de la fórmula (XIVa)

- 24 -

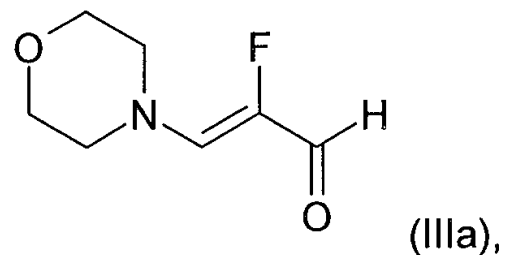


en la que R^1 y R^2 son cada uno según se define anteriormente,
y con hidróxido de sodio para dar un compuesto de la fórmula (XVa)



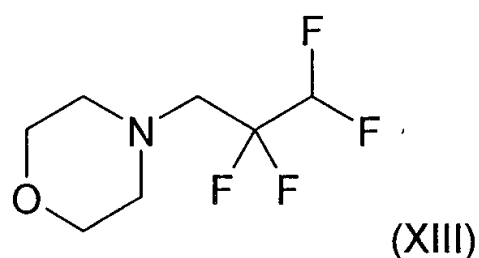
- 5 en la que R^1 y R^2 son cada uno según se define anteriormente,
y finalmente se transforma en condiciones básicas para dar el compuesto de la
fórmula (III).

La presente invención proporciona también preferencialmente un procedimiento
10 de preparación de compuestos de la fórmula (IIIa)

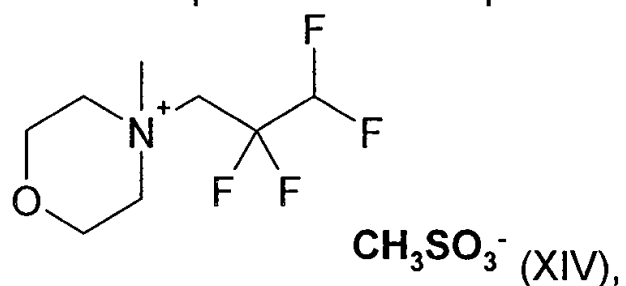


en la que se hace reaccionar anhídrido trifluorometanosulfónico de la fórmula
(X) con 2,2,3,3-tetrafluoro-1-propanol de la fórmula (XI) sin disolvente y el
trifluorometanosulfonato de 2,2,3,3-tetrafluoropropilo resultante de la fórmula
15 (XII) se hace reaccionar con morfolina para dar un compuesto de la fórmula
(XIII)

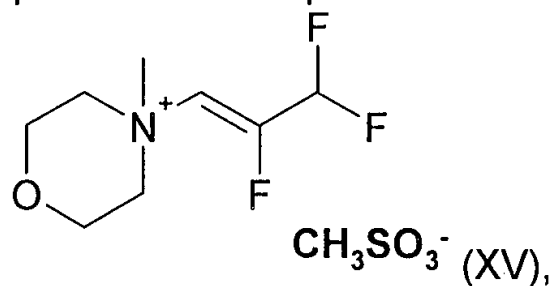
- 25 -



y con metanosulfonato de metilo para dar un compuesto de la fórmula (XIV)



y con hidróxido de sodio para dar un compuesto de la fórmula (XV)



5

y finalmente con adición de morfolina para dar el compuesto de la fórmula (III).

La nueva síntesis tiene la ventaja sobre la técnica anterior que no es necesario aislar el intermedio (XII) ni los intermedios hasta ahora desconocidos (XIV) y
10 (XV), lo que reduce mucho la complejidad industrial de la síntesis.

Los rendimientos de los aldehídos resultantes de la fórmula (III) con el nuevo procedimiento de síntesis son mucho más altos que en la técnica anterior.

15 “Condiciones básicas” significan en el sentido de la invención para la etapa de procedimiento (XIVa) en (XVa) que el ácido formado durante la reacción se acepta por bases auxiliares, por ejemplo hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de potasio, carbonato de sodio o trietilamina para formar las

sales correspondientes.

Comparada con la técnica anterior, la preparación de (XIII) se lleva a cabo con un rendimiento mucho más alto. Es ventajoso que para la preparación de (XII)
5 no se requiere disolvente alguno y que el intermedio XII se usa sin purificación adicional en la etapa siguiente para dar (XIII).

Otra ventaja de este procedimiento es que en la preparación de (XIII) no se forman residuos significativos. También es ventajoso que a partir del
10 trifluorometanosulfonato de morfolinio formado pueden recuperarse el ácido trifluorometanosulfónico y la morfolina.

Comparada con la técnica anterior, la preparación de (XIV) solamente necesita un equivalente del agente de alquilación. La reacción se realiza sin disolvente y
15 transcurre de manera prácticamente cuantitativa, por lo que se logra un elevado rendimiento en tiempo-espacio.

Otra ventaja de este procedimiento es que el producto (XIV) no se aísla, (XIV) se disuelve en agua y esta solución se hace reaccionar con solución de
20 hidróxido sódico para dar (XV).

Otra ventaja de este procedimiento es que tampoco se aísla el producto (XV), la reacción de la solución acuosa con morfolina proporciona (IIIa) como el único producto en alto rendimiento.

Otra ventaja de este procedimiento es que se obtiene (IIIa) por cristalización con rendimiento total y pureza altos.

La ciclación del derivado de 5-aminopirazol del compuesto (IIa) con el aldehído del compuesto (III) para dar el compuesto de la fórmula (IV) se realiza en un disolvente inerte, opcionalmente en presencia de un ácido y opcionalmente en presencia de una sal de metal alcalino en un intervalo de temperatura de +10°C a +200°C, preferentemente a temperaturas de +20°C a +100°C, a presión normal, dentro de por ejemplo 2 a 50 horas, preferentemente en el período de 2 a 20 horas.

Los ácidos son, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido trifluoroacético y ácido metanosulfónico. Se da preferencia a ácido metanosulfónico y a ácido clorhídrico.

15

Sales de metales alcalinos son cloruro de sodio o cloruro de litio. Una sal de metal alcalino preferida es cloruro de litio.

Son disolventes inertes, por ejemplo, alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol o *iso*-propanol, n-butanol, éteres tales como éter dietílico, dioxano, tetrahidrofurano, éter metílico de glicol o éter dimetílico de dietilenglicol, hidrocarburos tales como benceno, tolueno, xileno, hexano, ciclohexano o fracciones de petróleo u otros disolventes, acetonitrilo o *N,N*-dimetilformamida, o mezclas de disolventes. Se da preferencia a etanol, éter dimetílico de dietilenglicol o dioxano.

La formación preferida de la amida (IVa) $\rightarrow$ (V) se efectúa por reacción en un disolvente inerte con formamida en presencia de una base en un intervalo de temperatura de 0°C a + 150°C, preferentemente de +20°C a +130°C, a presión normal o elevada, en el período de 2 a 24 horas.

Disolventes inertes son por ejemplo alcoholes como metanol, etanol, n-propanol o *iso*-propanol. Se da preferencia a etanol.

- 10 Son bases adecuadas para la etapa preferida de procedimiento (IVa) $\rightarrow$ (V) los carbonatos alcalinos tales como carbonato de litio, carbonato de sodio, carbonato de potasio o carbonato de cesio, hidrocbonatos alcalinos tales como hidrocbonato de sodio o potasio, alcóxidos de metales alcalinos tales como metóxido de sodio o metóxido de potasio, etóxido de sodio o etóxido potasio o terc-butóxido de potasio o aminas orgánicas tales como trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU) o 1,5-diazabicyclo[4,3,0]non-5-eno (DBN). Se da preferencia a metóxido de sodio y a etóxido de sodio.

- 20 La formación de la amida (IVa) $\rightarrow$ (V) se realiza alternativamente por reacción con amoníaco en un intervalo de temperatura de 0°C a +50°C, preferentemente de +20°C a +30°C, a presión normal o elevada, en el período de 24 a 72 horas.

- 25 Disolventes inertes son, por ejemplo, alcoholes como metanol, etanol, n-propanol o *iso*-propanol. Se da preferencia a usar una solución de amoníaco en

metanol en una concentración de 5N a 7N.

La deshidratación de la amida (V) al nitrilo (VI) se efectúa en un disolvente inerte, opcionalmente en presencia de una base adecuada, con un agente de deshidratación adecuado, por ejemplo oxicloruro de fósforo, anhídrido trifluoroacético, anhídrido acético o anhídrido trifluorometanosulfónico, en un intervalo de temperatura de 0°C a +150°C, preferentemente de +50°C a +110°C, en el período de 1 a 12 horas.

10 Se da preferencia al oxicloruro de fósforo.

Son disolventes inertes los éteres tales como éter dietílico, dioxano, tetrahidrofurano (THF), éter metílico de glicol o éter dimetílico de dietilenglicol, hidrocarburos tales como benceno, tolueno, xileno, hexano, ciclohexano o fracciones de aceites minerales u otros disolventes, piridina, sulfolano, acetonitrilo o *N,N*-dimetilformamida, o mezclas de disolventes. Se da preferencia a sulfolano y acetonitrilo.

Son bases adecuadas, por ejemplo, las aminas orgánicas tales como trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU) o 1,5-diazabicyclo[4,3,0]non-5-eno (DBN). Se da preferencia a piridina.

Los compuestos descritos en el contexto del procedimiento de acuerdo con la invención también pueden estar en forma de sus sales, solvatos o solvatos de las sales.

Los compuestos que se han descrito en el contexto del procedimiento de acuerdo con la invención dependiendo de su estructura, también pueden estar en forma de sus tautómeros.

5

Sales preferidas en el contexto de la invención son sales fisiológicamente aceptables de los compuestos usados y preparados en el procedimiento de acuerdo con la invención.

- 10 Las sales fisiológicamente aceptables de los compuestos usados y preparados en el procedimiento de acuerdo con la invención incluyen sales de adición de ácidos de ácidos minerales, ácidos carboxílicos y ácidos sulfónicos, p. ej. sales de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido
- 15 bencenosulfónico, ácido naftalenodisulfónico, ácido acético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico y ácido benzoico.

- Las sales fisiológicamente aceptables de los compuestos usados y preparados
- 20 en el procedimiento de acuerdo con la invención incluyen también sales de bases usuales, a modo de ejemplo y con preferencia sales de metales alcalinos (p. ej., sales de sodio y de potasio), sales de metales alcalinotérreos (p. ej., sales de calcio y de magnesio) y sales de amonio derivadas de amoníaco o de aminas orgánicas con 1 a 16 átomos de carbono, a modo de ejemplo y
- 25 preferentemente etilamina, dietilamina, trietilamina, etildiisopropiletilamina,

monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, dicitclohexilamina, dimetilaminoetanol, procaína, dibencilamina, N-metilmorfolina, dihidroabietilamina, arginina, lisina, etilendiamina y metilpiperidina.

- 5 En el contexto de la invención, solvatos hace referencia a aquellas formas de los compuestos usados y preparados en el procedimiento de acuerdo con la invención que, en el estado sólido o líquido, por coordinación con moléculas de disolventes forman un complejo. Los hidratos son una forma especial de los solvatos en los que la coordinación es con agua.

10

En el contexto de la presente invención, los sustituyentes, salvo especificación en contrario, se definen cada uno como sigue:

Alquilo representa en el contexto de la invención un radical alquilo lineal o ramificado con 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos preferidos incluyen:

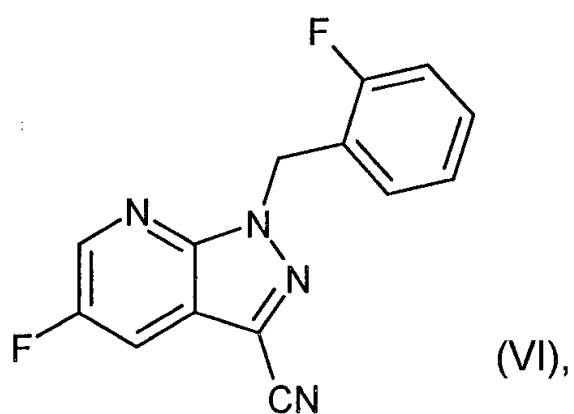
- 15 metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec.*-butilo y *terc*-butilo.

La presente invención a continuación se ilustra en detalle por medio de ejemplos preferidos no limitantes y de ejemplos comparativos. Salvo indicación en contrario, todas las cantidades se refieren a porcentajes en peso.

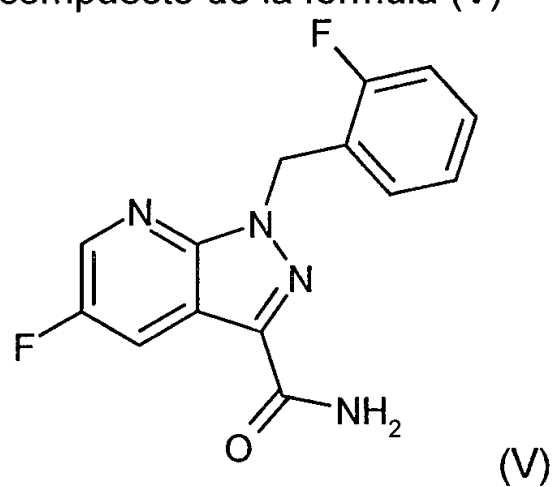
20

La presente invención proporciona un procedimiento de preparación de compuestos de la fórmula (VI)

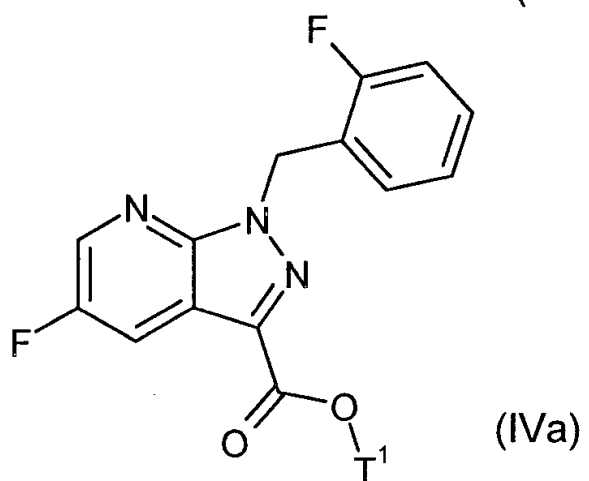
- 32 -



caracterizado porque el compuesto de la fórmula (V)



se prepara por la reacción de un éster de la fórmula (IVa)



5

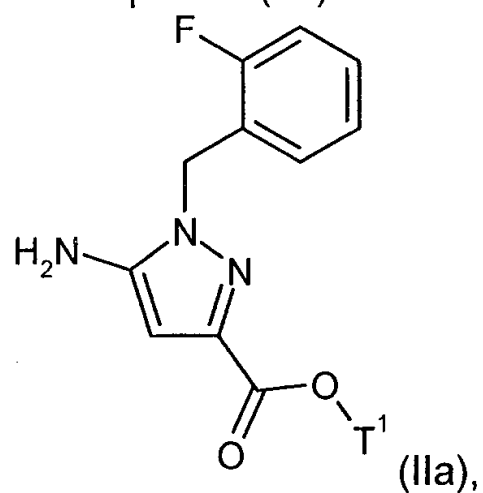
en la que

T¹ es alquilo (C₁-C₄),

con formamida.

- 10 La presente invención también proporciona un procedimiento como se describe anteriormente, caracterizado porque se prepara un éster de la fórmula (IVa) por

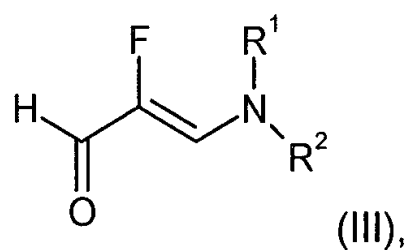
ciclación del derivado de 5-aminopirazol (IIa)



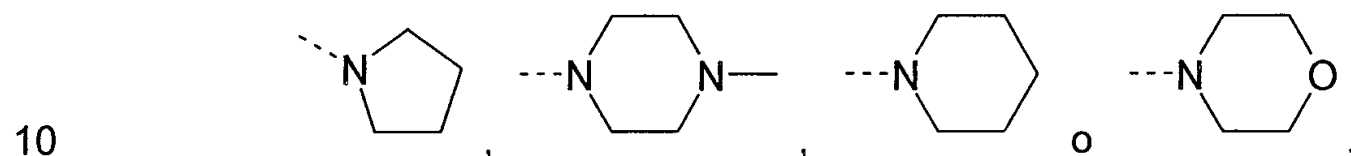
en el que

T¹ es alquilo (C₁-C₄),

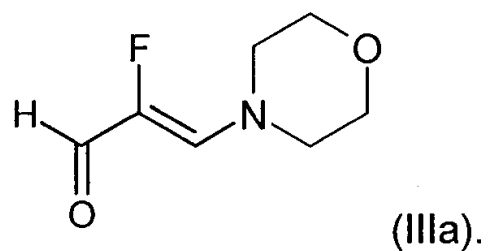
- 5 en presencia de un ácido y de una sal de metal alcalino con un aldehído de la fórmula (III)



en la que R¹ y R² son cada uno independientemente metilo, etilo, isopropilo, fenilo o junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos son

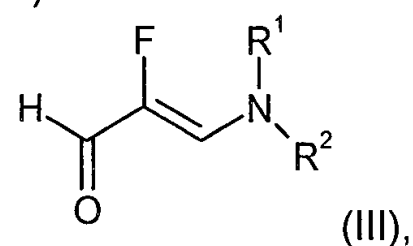


La presente invención proporciona también un procedimiento como se describe anteriormente, caracterizado porque el aldehído en la reacción de ciclación es el compuesto de la fórmula (IIIa)

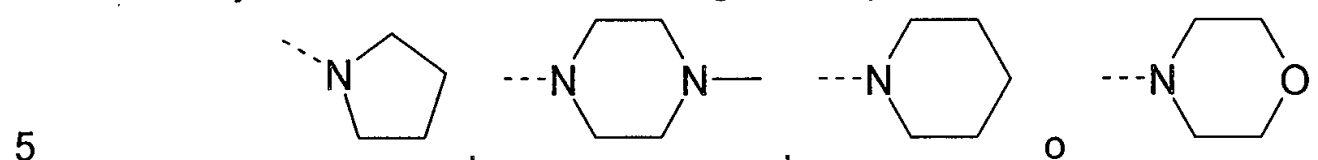


- 15 La presente invención proporciona también un procedimiento de preparación

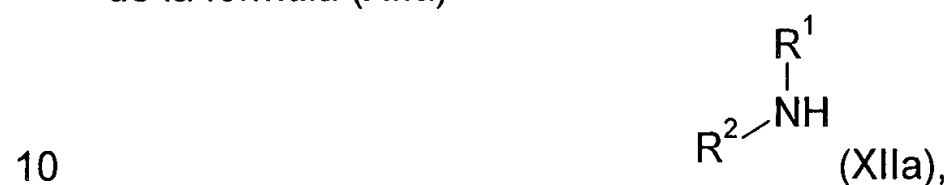
de aldehídos de la fórmula (III)



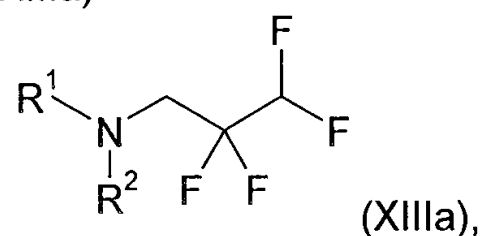
en la que R^1 y R^2 son cada uno independientemente metilo, etilo, isopropilo, fenilo o, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, son



caracterizado porque se hace reaccionar el anhídrido trifluorometanosulfónico con 2,2,3,3-tetrafluoro-1-propanol sin disolvente y el trifluorometanosulfonato de 2,2,3,3-tetrafluoropropilo resultante se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula (XIa)

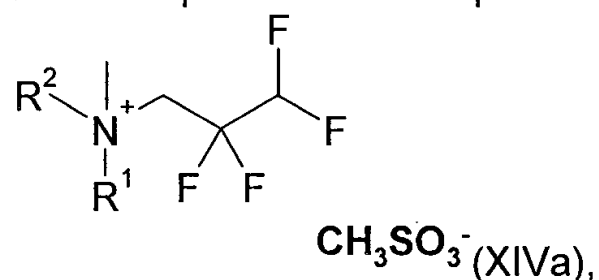


en la que R^1 y R^2 son cada uno como se define anteriormente, para dar un compuesto de la fórmula (XIIIa)



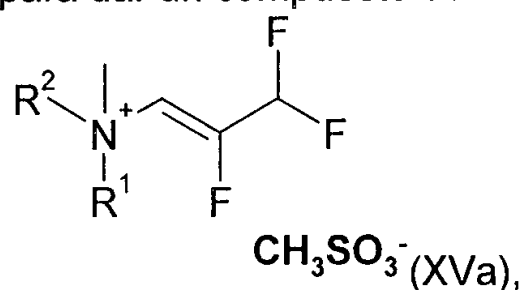
en la que R^1 y R^2 son cada uno como se define anteriormente,

15 y con metanosulfonato de metilo para dar un compuesto de la fórmula (XIVa)



en la que R^1 y R^2 son cada uno como se define anteriormente,

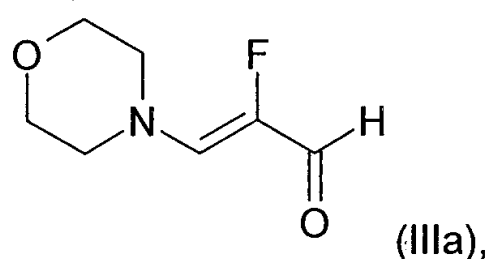
y con hidróxido de sodio para dar un compuesto de la fórmula (XVa)



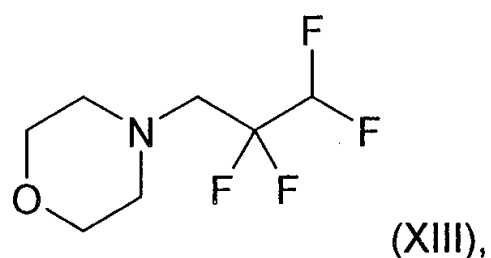
en la que R^1 y R^2 son cada uno como se define anteriormente

y finalmente se transforma en condiciones básicas para dar el compuesto de la
5 fórmula (III).

La presente invención proporciona también un procedimiento de preparación de compuestos de la fórmula (IIIa)



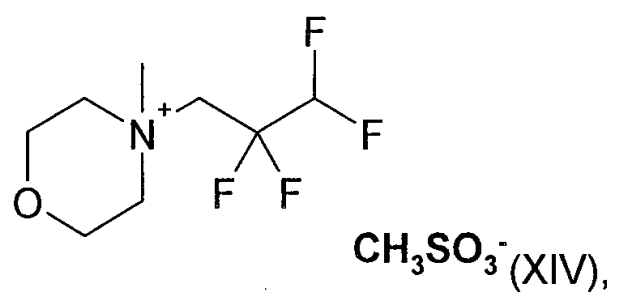
10 en el que se hace reaccionar el anhídrido trifluorometanosulfónico de la fórmula (X) con 2,2,3,3-tetrafluoro-1-propanol de la fórmula (XI) sin disolvente y el trifluorometanosulfonato de 2,2,3,3-tetrafluoropropilo resultante de la fórmula (XII) se hace reaccionar con morfolina para dar un compuesto de la fórmula (XIII)



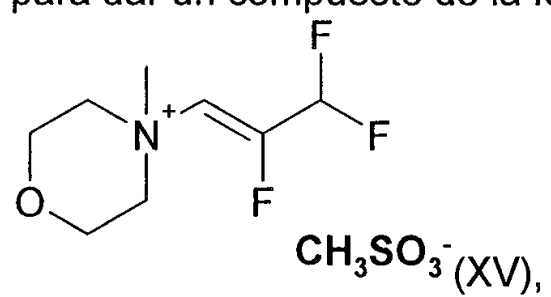
15

y con metanosulfonato de metilo para dar un compuesto de la fórmula (XIV)

- 36 -

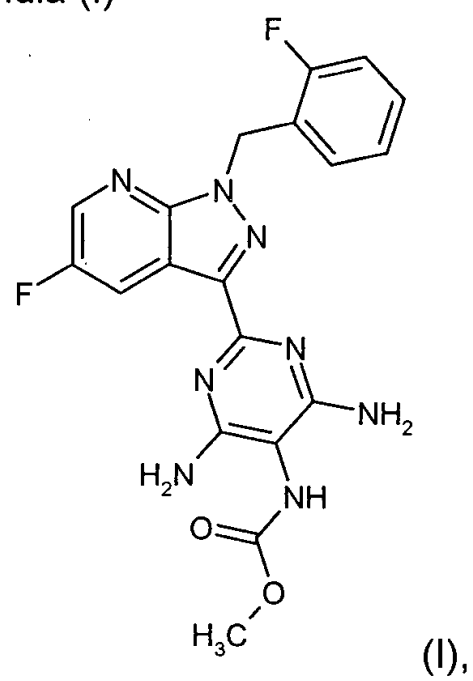


y con hidróxido de sodio para dar un compuesto de la fórmula (XV)



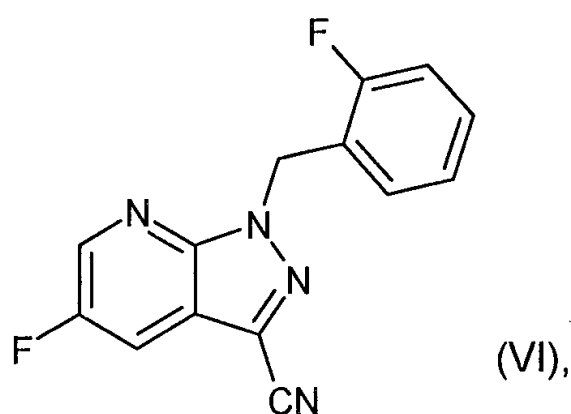
y finalmente con la adición de morfolina para dar el compuesto de la fórmula
5 (IIIa).

La presente invención proporciona también un procedimiento de preparación
de el compuesto de la fórmula (I)



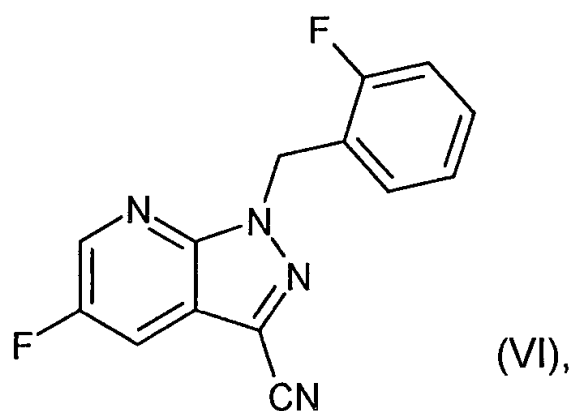
10 caracterizado porque se usan compuestos de la fórmula (VI)

- 37 -



estando estos caracterizados porque se preparan por el procedimiento
especificado anteriormente y los compuestos de la fórmula (I) resultantes
opcionalmente se transforman con los (i) disolventes y/o (ii) ácidos o bases
5 adecuados en sus solvatos, sales y/o solvatos de las sales.

La presente invención también proporciona un procedimiento de preparación
de el compuesto de la fórmula (I) caracterizado porque se usan compuestos de
la fórmula (VI)



10

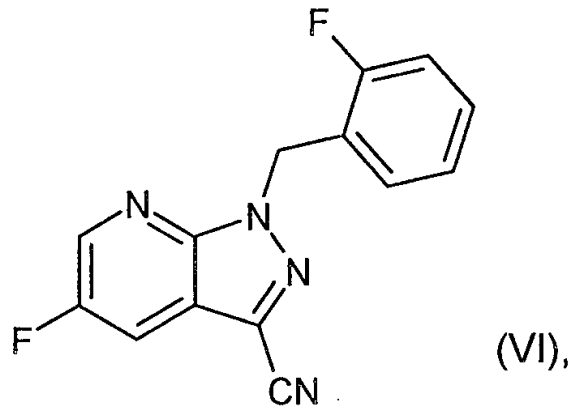
estando estos caracterizados porque se preparan por el procedimiento
anteriormente indicado y los compuestos de la fórmula (I) resultantes
opcionalmente se transforman con los (i) disolventes y/o (ii) ácidos o bases
adecuados en sus solvatos, sales y/o solvatos de las sales.

15

La presente invención también proporciona un procedimiento de preparación
de el compuesto de la fórmula (I), caracterizado porque se usan compuestos de

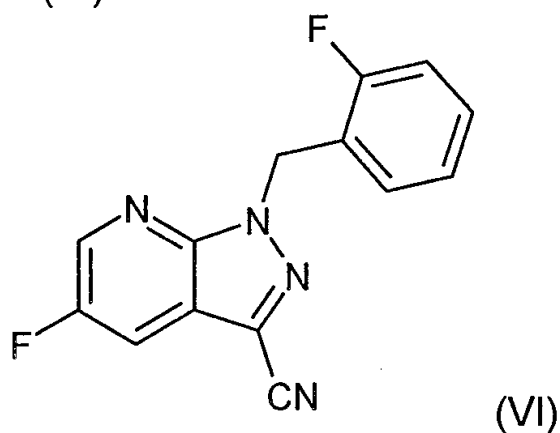
- 38 -

la fórmula (VI)



estando estos caracterizados porque se preparan por el procedimiento
especificado anteriormente y los compuestos de la fórmula (I) resultantes
5 opcionalmente se transforman con los (i) disolventes y/o (ii) ácidos o bases
adecuados en sus solvatos, sales y/o solvatos de las sales.

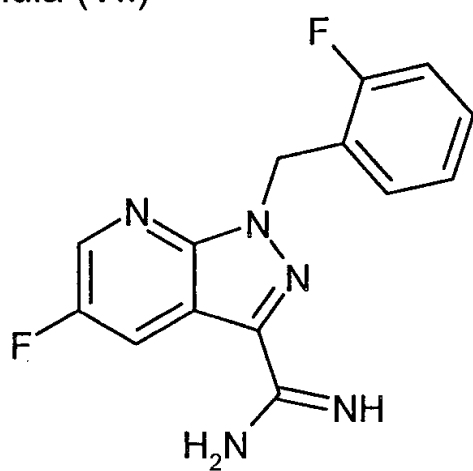
La presente invención también proporciona un procedimiento de preparación
de el compuesto de la fórmula (I), caracterizado porque se usan los
10 compuestos de la fórmula (VI)



estando estos caracterizados porque se preparan por el procedimiento
especificado anteriormente, y los compuestos de la fórmula (I) resultantes
opcionalmente se transforman con los (i) disolventes y/o (ii) ácidos o bases
15 adecuados en sus solvatos, sales y/o solvatos de las sales.

La presente invención también proporciona un procedimiento de preparación

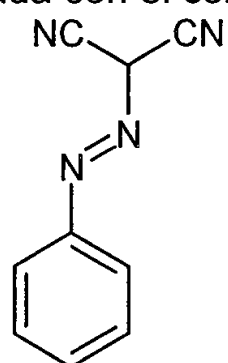
de el compuesto de la fórmula (I), caracterizado porque se usan los compuestos de la fórmula (VI), preparándose esta por los procedimientos especificados anteriormente, transformando el compuesto de la fórmula (VI) en el compuesto de la fórmula (VII)



5

x HCl (VII),

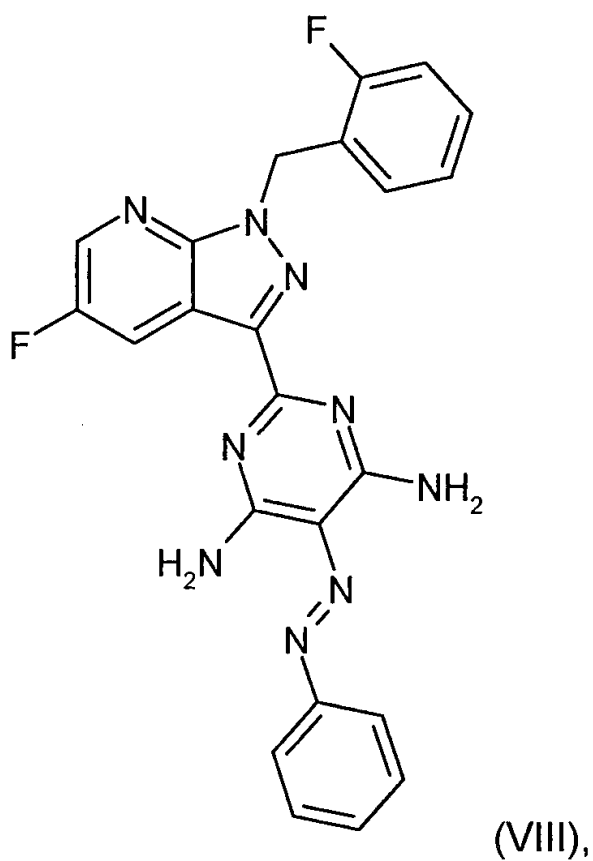
haciéndose reaccionar el último a continuación en un disolvente inerte en presencia de una base adecuada con el compuesto de la fórmula (VIIIa)



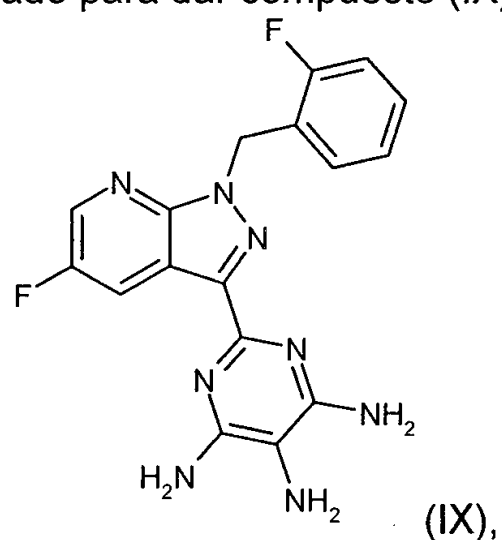
(VIIIa)

para dar el compuesto de la fórmula (VIII)

- 40 -



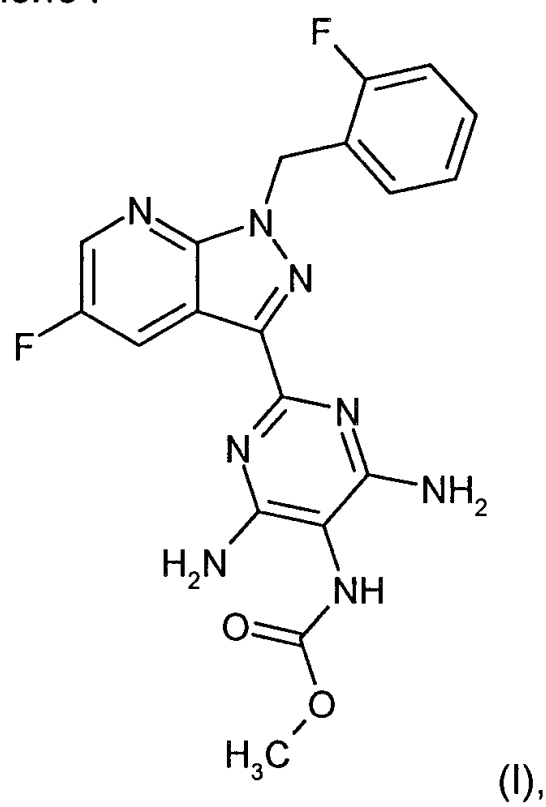
y a continuación reduciendo el último en un disolvente inerte en presencia de un agente reductor adecuado para dar compuesto (IX)



- 5 y a continuación haciendo reaccionar el último con cloroformiato de metilo o con dicarbonato de dimetilo en presencia de una base adecuada con o sin disolvente para dar el compuesto de la fórmula (I) y se transforman los compuestos de la fórmula (I) resultantes opcionalmente con los (i) disolventes y/o (ii) ácidos o bases adecuados en sus solvatos, sales y/o solvatos de las
- 10 sales.

- 41 -

La presente invención proporciona también el compuesto de la fórmula (I) en la forma cristalina del polimorfo I

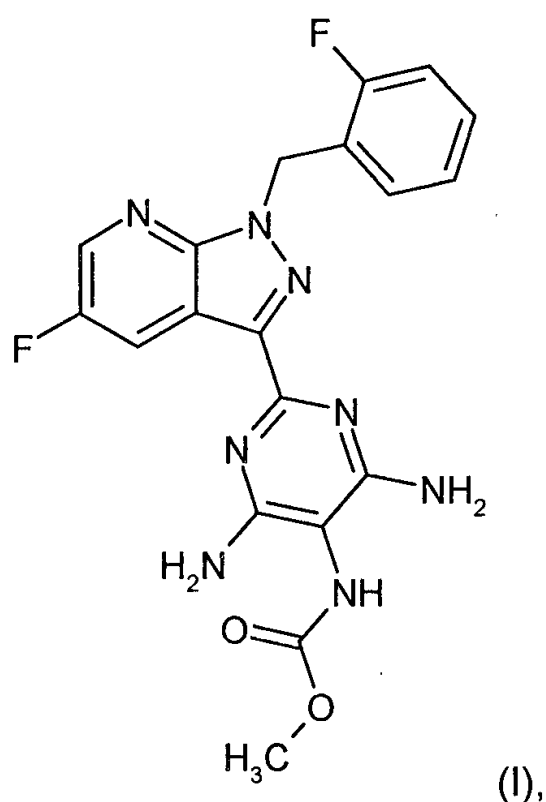


- 5 caracterizado porque el difractograma de rayos X del compuesto muestra valores máximos de pico del ángulo 2 theta a 5,9, 6,9, 22,7.

La presente invención proporciona también el compuesto de la fórmula (I) en el polimorfo (I) como se ha descrito anteriormente, caracterizado porque el
10 difractograma de rayos X del compuesto muestra valores máximos de pico del ángulo 2 theta a 5,9, 6,9, 16,2, 16,5, 24,1, 22,7, 24,7.

La presente invención proporciona también el compuesto de la fórmula (I) en la forma cristalina del polimorfo I

- 42 -



caracterizado porque el espectro IR del compuesto muestra valores máximos de bandas a 1707, 1633, 1475 cm^{-1} .

- 5 La presente invención proporciona también un procedimiento de preparación de el compuesto de la fórmula (I) en el polimorfo (I) como se ha descrito anteriormente, caracterizado porque el espectro IR del compuesto muestra valores máximos de bandas a 1707, 1633, 1566, 1475, 1255, 1223 cm^{-1} .
- 10 La presente invención proporciona también un procedimiento de preparación de el compuesto de la fórmula (I) en la forma cristalina del polimorfo I, caracterizado porque el compuesto de la fórmula (I) presente en uno o más polimorfos o como un solvato en un disolvente inerte, se agita a una temperatura de 20°C - 120°C y se aísla el compuesto de la fórmula (I) en el
- 15 polimorfo cristalino I.

Disolventes preferidos para el procedimiento para la preparación del compuesto de la fórmula (I) en la forma cristalina del polimorfo I son una mezcla de acetato de etilo/etanol/agua, isopropanol, una mezcla de isopropanol/agua, metanol, una mezcla de metanol/agua, acetonitrilo, acetona, 5 tetrahidrofurano y éster metil-terc-butílico.

Un intervalo de temperatura preferido para el procedimiento de preparación de el compuesto de la fórmula (I) en la forma cristalina del polimorfo I es de 20°C a 90°C.

10

La presente invención proporciona también un compuesto de la fórmula (I) en el polimorfo (I) como se describe anteriormente para el tratamiento de trastornos.

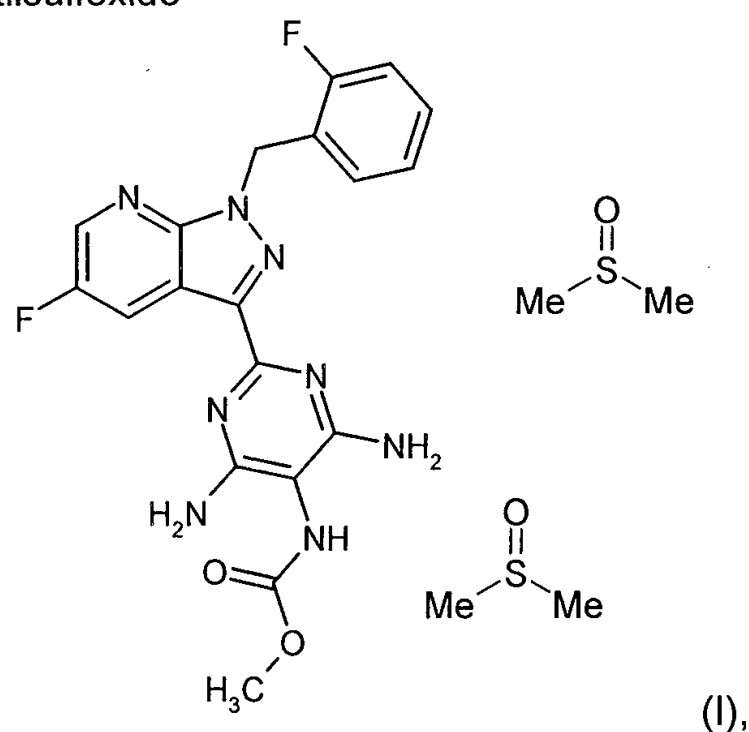
La presente invención proporciona también un medicamento que comprende 15 un compuesto de la fórmula (I) en el polimorfo (I) como se ha descrito anteriormente y no contiene proporciones mayores de otra forma del compuesto de la fórmula (I) en el polimorfo (I) como se describe anteriormente. La presente invención proporciona también un medicamento que comprende un compuesto de la fórmula (I) en el polimorfo (I) como se ha descrito anteriormente en más de 20 90 % en peso respecto de la cantidad total del compuesto de la fórmula (I) en el polimorfo (I) como se ha descrito anteriormente.

La presente invención proporciona también el uso del compuesto de la fórmula (I) en el polimorfo (I) como se ha descrito anteriormente para la preparación de un 25 medicamento para el tratamiento de trastornos cardiocirculatorios.

La presente invención proporciona también el procedimiento para el tratamiento de trastornos cardiocirculatorios administrando una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (I) en el polimorfo (I) como se ha descrito anteriormente.

5

La presente invención proporciona también el compuesto de la fórmula (I) como solvato de di-dimetilsulfóxido

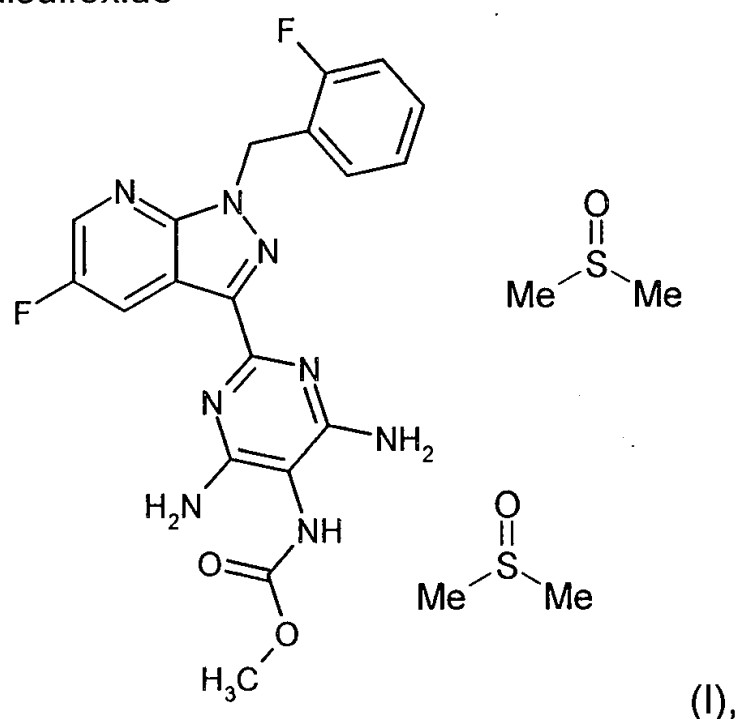


caracterizado porque el difractograma de rayos X del compuesto muestra valores máximos de pico del ángulo 2 theta a 18,8, 20,3, 21,7.

La presente invención proporciona también el compuesto de la fórmula (I) como solvato de di-dimetilsulfóxido, caracterizado porque el difractograma de rayos X del compuesto muestra valores máximos de pico del ángulo 2 theta a 12,0, 16,6, 17,8, 18,8, 20,3, 21,7.

La presente invención proporciona también el compuesto de la fórmula (I) como

solvato de di-dimetilsulfóxido



caracterizado porque el espectro IR del compuesto muestra valores máximos de bandas a 1720, 1628, 1481 cm^{-1} .

5

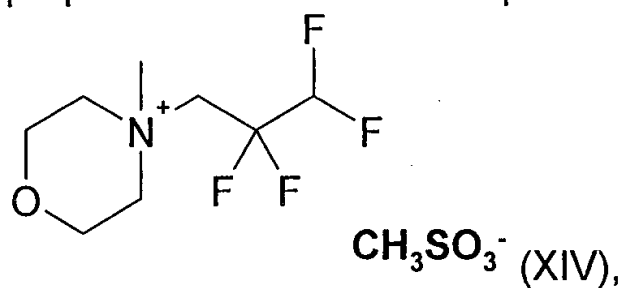
La presente invención proporciona también el compuesto de la fórmula (I) como solvato de di-dimetilsulfóxido, caracterizado porque el espectro IR del compuesto muestra valores máximos de bandas a 1720, 1628, 1481, 1234, 1041, 1017 cm^{-1} .

10

La presente invención proporciona también procedimiento para la preparación del compuesto de la fórmula (I) como solvato de di-dimetilsulfóxido en forma cristalina, caracterizado porque el compuesto de la fórmula (I) presente en una o varias modificaciones o como un solvato en dimetilsulfóxido o una mezcla de dimetilsulfóxido y un disolvente inerte, como por ejemplo acetato de etilo se agita a una temperatura de 20 - 120°C y se aísla el solvato de di-dimetilsulfóxido. Se da preferencia a un intervalo de temperatura de 20 a 90°C.

15

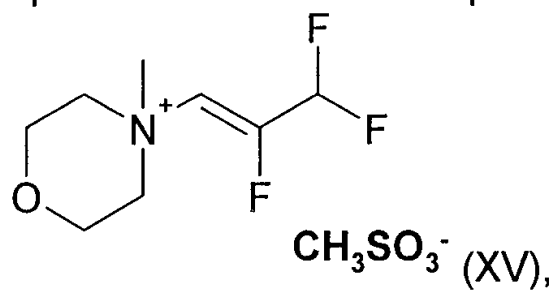
La presente invención proporciona también el compuesto de la fórmula (XIV)



y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

5

La presente invención proporciona también el compuesto de la fórmula (XV)



y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

10 A. Ejemplos

Abreviaturas:

Ac	Acetilo
CI	Ionización química (en EM)
DCI	Ionización química directa (en EM)
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
eq.	Equivalente(s)
ESI	Ionización por electropulverización (en EM)
Et	Etilo

CG/EM	Espectrometría de masa acoplada con cromatografía gaseosa
sat.	Saturado
h	Hora(s)
HPLC	Cromatografía líquida de alto rendimiento, alta presión
AV	Alto vacío
conc.	Concentrado
CL/EM	Espectrometría de masas acoplada con cromatografía líquida
Me	Metilo
Min	Minuto(s)
MS	Espectrometría de masas
RMN	Resonancia magnética nuclear
Rac	Racémico/racemato
R _f	Factor de retención (en cromatografía de capa fina en gel de sílice)
TA	Temperatura ambiente
R _t	Tiempo de retención (en HPLC)
CFS	Cromatografía de fluidos supercríticos
THF	Tetrahidrofurano
UV	Espectrometría ultravioleta
v/v	Relación volumen a volumen (de una solución)

Todos los datos de la difracción de rayos X en polvo se obtuvieron con los siguientes parámetros de adquisición:

	Sistema difractométrico	PANalytical XPERT-PRO
	Eje de escaneo	Gonio
	Material de ánodos	Cu
	K-Alpha1 [Å]	1,54060
5	K-Alpha2 [Å]	1,54443
	Relación K-A2 / K-A1	0,50000
	Modo de escaneo:	transmisión
	Tipo de escaneo:	2 theta:Omega
	Dato 2 theta:	$\pm 0,2^\circ$

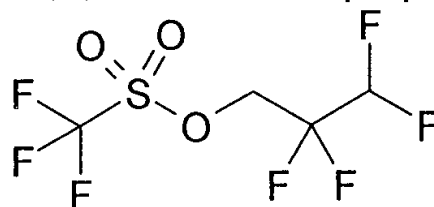
10

Todos los datos de la espectroscopia infrarroja se obtuvieron con los siguientes parámetros de adquisición:

	Espectrómetro:	Perkin Elmer Spectrum One con unidad ATR diamante
	Parámetros:	32 escaneos
15	Resolución:	2 cm^{-1}

Ejemplo 1

Trifluorometanosulfonato de 2,2,3,3-tetrafluoropropilo



20

Procedimiento A:

Se calentaron 252,5 g (0,895 mol) de anhídrido trifluorometanosulfónico a 40°C y a esta temperatura, se midieron con enfriamiento 130,0 g (0,984 mol) de

2,2,3,3-tetrafluoro-1-propanol. Después de finalizada la adición medida se calentó la mezcla de reacción a 70°-75°C y se agitó durante 2 h. La mezcla se enfrió a 20°C y la solución de reacción se usó sin purificación adicional en la reacción para obtener el ejemplo 2.

5

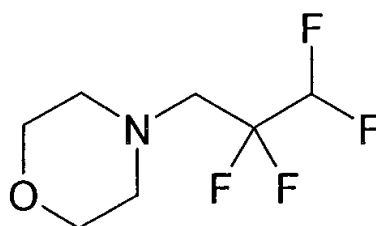
Procedimiento B:

Se enfriaron 50,0 g (0,379 mol) de 2,2,3,3-tetrafluoro-1-propanol a 0°C y a una temperatura de 0° - 4°C se adicionaron gota a gota 106,8 g (0,379 mol) de anhídrido trifluorometanosulfónico. A continuación se agitó la mezcla de
10 reacción durante 2 h a 25°C, se calentó a 70°-75°C y se agitó durante 2 h. Se enfrió a 20°C y la solución de reacción se destiló a 116° - 118°C. Esto dio 85,1 g (85,1 % de la teoría) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 4,69 (t, $J=11,86$ Hz, 2 H) 5,54 - 6,23 (m, 1 H)
15 ppm.

Ejemplo 2

4-(2,2,3,3-tetrafluoropropil)morfolina



20

Procedimiento A:

Se disolvieron 311,9 g (3,58 mol) de morfolina en 290 ml de diclorometano y se enfrió a -15°C. A una temperatura de -15° - 0°C se adicionaron 371,4 g (máx.

0,895 mol) de la solución de reacción del Ejemplo 1 con enfriamiento gota a gota y a continuación se agitó durante 30 min a una temperatura de 0° - 5°C. La mezcla de reacción se calentó a 40°C y se agitó durante 4,5 h. Después de enfriar a 20°C, se adicionaron 320 ml de agua y se separaron las fases. La fase
5 orgánica se lavó tres veces con respectivamente 190 ml de agua y se concentró en un evaporador rotatorio a 30°C/30 hPa (30 mbar). El residuo (160,7 g) se destiló a 67° - 68°C/18 hPa (18 mbar). Esto dio 151,7 g (84,3 % de la teoría) del compuesto del título.

10 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 2,53 - 2,70 (m, 4 H) 2,89 (tt, $J=14,03$, 1,74 Hz, 2 H) 3,61 - 3,78 (m, 4 H) 5,83 - 6,22 (m, 1 H) ppm.

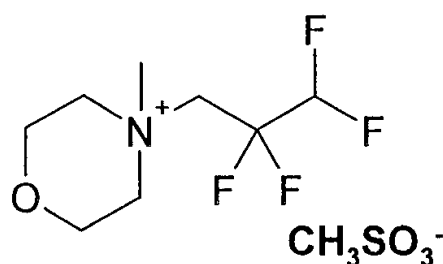
Procedimiento B:

Se enfriaron 158,5 g (1,82 mol) de morfolina a 5°C. A una temperatura de 5° -
15 10°C se adicionaron gota a gota 189,5 g (máx. 0,455 mol) de la solución de reacción del Ejemplo 1 con enfriamiento y a continuación se agitó durante 30 min a 5° - 10°C. La mezcla de reacción se calentó a 40°C y se agitó durante 1 h. Después de enfriar a 20°C se adicionaron 160 ml de agua y 160 ml de tolueno y se separaron las fases. La fase orgánica se lavó con 160 ml de agua
20 y se concentró en un evaporador rotativo a 50°C/50 hPa. El residuo (81,0 g) se destiló a 67° - 68°C/18 hPa. Esto dio 77,0 g (84,1 % de la teoría) del compuesto del título.

Ejemplo 3

25 Metanosulfonato de 4-metil-4-(2,2,3,3-tetrafluoropropil)morfolin-4-io

- 51 -



Procedimiento A:

Se calentaron 143,7 g (1,31 mol) de metanosulfonato de metilo a 135°C y a
5 esta temperatura se adicionaron gota a gota 250,0 g (1,243 mol) del compuesto
del ejemplo 2. A continuación la mezcla se agitó durante 22 h a 100°C. La
mezcla de reacción se enfrió a 85°C y se adicionaron 375 ml de isopropanol.
Después de enfriar a una temperatura de 0° - 5°C la mezcla se agitó durante 30
min adicionales y el producto se separó por filtración con succión. Se lavó tres
10 veces con respectivamente 125 ml de isopropanol y se secó en cabina de
secado al vacío a 45°C con ligera corriente de nitrógeno. Esto dio 336,8 g (87,1
% de la teoría) del compuesto del título.

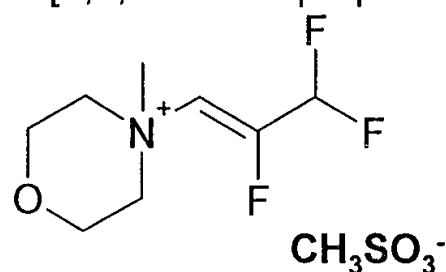
RMN de ¹H (400 MHz, D₂O): δ = 2,81 (s, 3 H) 3,55 (s, 3 H) 3,68 - 3,93 (m, 4 H)
15 4,01 - 4,24 (m, 4 H) 4,33 - 4,51 (m, 2 H) 6,13 - 6,48 (m, 1 H) ppm.

Procedimiento B:

Se calentaron 20,0 g (181,3 mmol) de metanosulfonato de metilo a 135°C y a
esta temperatura, se adicionaron gota a gota 35,1 g (172,7 mmol) del
20 compuesto del ejemplo 2. Se agitó durante 3 h a 135°C y a continuación se
adicionaron 40 ml de agua. Después de enfriar a 50°C se usó la solución
acuosa del compuesto del título en la fase siguiente (véase Ejemplo 4).

Ejemplo 4

Metanosulfonato de 4-metil-4-[2,3,3-trifluoroprop-1-en-1-il]morfolin-4-io



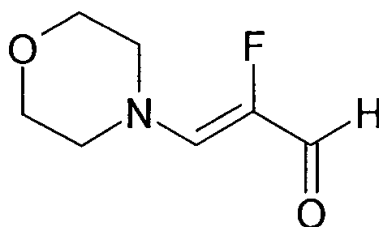
- 5 A la solución acuosa del compuesto del ejemplo 3, Procedimiento B (máx. 172,7 mmol) se adicionaron a 50° - 55°C 16,9 g (189,9 mmol) de solución de hidróxido sódico al 45 % y se agitó durante 1 h a 50°C. La mezcla de reacción se enfrió a 20°C, se separaron por filtración con succión las sales precipitadas y se lavaron con 5 ml de agua. La solución acuosa del producto (102,1 g; máx. 172,7 mmol) se usó en la fase siguiente (véase Ejemplo 5).

Para fines analíticos se concentró y se secó una muestra.

- RMN de ^1H (400 MHz, D_2O): δ = 2,81 (s, 3 H) 3,59 (s, 3 H) 3,76 - 3,85 (m, 2 H) 3,97 - 4,09 (m, 4 H) 4,12 - 4,20 (m, 2 H) 6,39 - 6,69 (m, 1 H) 6,74 - 6,83 (m, 1 H) ppm.

Ejemplo 5

2-Fluoro-3-(morfolin-4-il)acrilaldehído



Procedimiento A:

Una solución acuosa del compuesto del ejemplo 4, (máx. 251,5 mmol) se calentó a 75°C. A continuación, se adicionaron 43,8 g (503 mmol) de morfolina y 76,3 g (755 mmol) de trietilamina gota a gota. Se agitó durante 2 h a 75°C, se
5 enfrió a 23°C y se adicionaron 290 ml de diclorometano y 100 ml de trietilamina. Se separaron las fases, la fase acuosa se lavó con una mezcla de 290 ml de diclorometano y 100 ml de trietilamina, las fases orgánicas reunidas se filtraron, se lavaron con 250 ml de solución sat. acuosa de carbonato de potasio y a 40°C se concentraron en un evaporador rotatorio. Se adicionaron
10 50 ml de tolueno y se continuó concentrando. Esto dio 34,2 g (81,9 % de la teoría) del compuesto del título.

Procedimiento B:

Una mezcla de 43,8 g (503 mmol) de morfolina y 76,3 g (755 mmol) de trietilamina se calentó a 75°C y se adicionó una solución acuosa del compuesto del ejemplo 4, (máx. 251,5 mmol) en el período de 25 min. A continuación, la mezcla se agitó a 75°C durante 2 h y se enfrió a 23°C y se adicionaron 290 ml de diclorometano y 100 ml de trietilamina. La mezcla se filtró, se separaron las
15 fases, la fase acuosa se lavó con una mezcla de 290 ml de diclorometano y 100 ml de trietilamina y las fases orgánicas reunidas se lavaron con 250 ml de solución sat. acuosa de carbonato de potasio y a 40°C se concentraron en un evaporador rotatorio. Se adicionaron 50 ml de tolueno y se continuó concentrando. Esto dio 35,3 g (83,4 % de la teoría) del compuesto del título.

25 RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ = 3,51 - 3,60 (m, 4 H) 3,72 - 3,83 (m, 4 H) 6,16

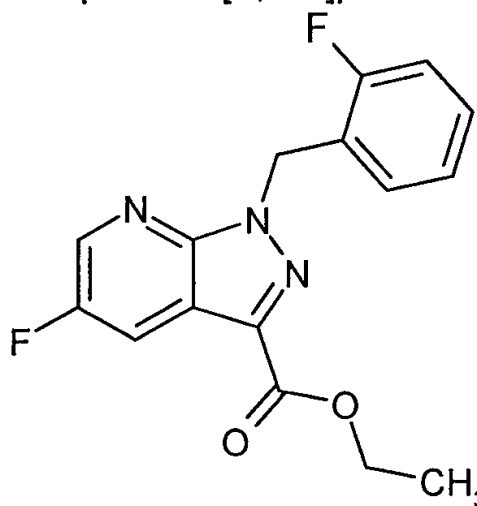
(d, $J=27,1$ Hz, 1 H) 8,59 (d, $J=18,9$ Hz, 1 H) ppm.

Procedimiento C:

Una mezcla de 30,2 g (345,3 mmol) de morfolina y 52,5 g (518,0 mmol) de trietilamina se calentó a 75°C y a 75° - 80°C se adicionó gota a gota la solución acuosa del compuesto del ejemplo 4, Procedimiento B (máx. 172,7 mmol). Se agitó durante 2 h a reflujo, se enfrió a 23°C y se lavó con 100 ml de diclorometano. La fase acuosa se lavó dos veces con una mezcla de 100 ml de diclorometano y 15 ml de trietilamina, las fases orgánicas reunidas se lavaron con 85 ml de solución sat. acuosa de carbonato de potasio y a 45° - 50°C se concentraron al vacío. Se añadieron 120 ml de tolueno y se separaron por destilación 60 ml de tolueno. La suspensión se agitó durante toda una noche a temperatura ambiente, el producto se separó por filtración con succión y se secó en cabina de secado al vacío a 50°C con ligera corriente nitrogenada. Esto dio 19,2 g (68,3 % de la teoría) del compuesto del título.

Ejemplo 6

5-Fluoro-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carboxilato de etilo



Procedimiento A:

Se cargaron inicialmente 22,3 g (84,8 mmol) de 5-amino-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (preparación descrita para el Ejemplo 20A en el documento WO 00/06569) en 59,5 ml de etanol y a TA se adicionaron 11,0 ml (169,6 mmol) de ácido metanosulfónico, 9,0 g (212,1 mmol) de cloruro de litio y 15,0 g (84,8 mmol) del compuesto del ejemplo 5. La mezcla se agitó durante 4,5 h a temperatura de reflujo. Después de enfriar a temperatura ambiente el producto se separó por filtración con succión, se lavó dos veces con 4,5 ml de etanol y se agitó durante 1 h con 325 ml de agua. Los sólidos se separaron por filtración con succión, se lavaron dos veces con 11,5 ml de agua y se secaron en cabina de secado al vacío a 50°C con ligera corriente nitrogenada. Esto dio 21,8 g (81,0 % de la teoría) del compuesto del título.

EM (ESIpos): m/z = 318 (M+H)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 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 a., 1H) ppm.

Procedimiento B:

Se cargaron inicialmente 27,0 g (635,2 mmol) de cloruro de litio y 42,2g (254,1 mmol) del compuesto del ejemplo 5 en 75 ml de etanol y se calentaron a temperatura de reflujo. A esta temperatura, se adicionó una solución de 66,9 g (254,1 mmol) de 5-amino-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (preparación descrita para el Ejemplo 20A en el documento WO 00/06569) y 33,0 ml (508,2 mmol) de ácido metanosulfónico en 180 ml de etanol en el período de 10 min. La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura de reflujo, a

continuación se adicionaron 120 ml de isopropanol, se enfrió a 62°C, se sembró con 0,6 g del compuesto del título y en el período de 4 h se enfrió a 5°C. El producto se separó por filtración con succión, se agitó con 120 ml de isopropanol, se separó por filtración con succión, se lavó con 180 ml de agua, se mezcló con 0,5 h con 300 ml de agua, se separó por filtración con succión, se lavó con 300 ml de agua y se secó en cabina de secado al vacío a 50°C con ligera corriente nitrogenada. Esto dio 65,1 g (80,7 % de la teoría) del compuesto del título.

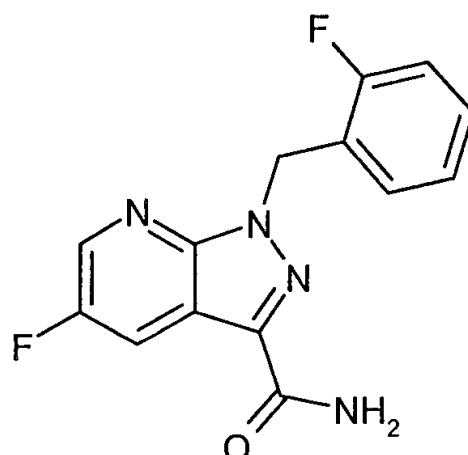
10 Procedimiento C:

Se cargaron inicialmente 5,42 g (20,6 mmol) de 5-amino-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (preparación descrita para el Ejemplo 20A en el documento WO 00/06569) en 20 ml de etanol y se introdujeron 1,5 g (41,1 mmol) de cloruro de hidrógeno. Esta solución se adicionó en el período de 10 min a 3,42 g (20,6 mmol) del compuesto del ejemplo 5 en 50 ml de etanol a temperatura de reflujo. La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura de reflujo, a continuación se adicionaron 10 ml de isopropanol y se enfrió a 5°C. El producto se separó por filtración con succión, se lavó con 10 ml de isopropanol y se secó en cabina de secado al vacío a 50°C con ligera corriente nitrogenada. Esto dio 4,84 g (74,2 % de la teoría) del compuesto del título.

Ejemplo 7

5-fluoro-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carboxamida

- 57 -



A 7,0 g (22,1 mmol) del compuesto obtenido en el Ejemplo 6 se adicionaron 10 ml de etanol, 14,9 ml (441,2 mmol) de formamida y 3,6 g (66,2 mmol) de
5 solución de metilato de sodio en metanol (al 30 %). La mezcla de reacción se calentó a 95° - 100°C y allí se separaron por destilación las sustancias de punto de ebullición bajo. La mezcla se agitó durante 1,5 h a 125°C, se adicionaron 30 ml de agua y la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Se separó por filtración con succión el sólido precipitado, se lavó tres veces
10 respectivamente con 8,5 ml de agua y se secó en cabina de secado al vacío a 45°C con ligera corriente nitrogenada. Esto dio 6,2 g (97,5 % de la teoría) del compuesto del título.

EM (ESIpos): m/z = 289 (M+H)⁺

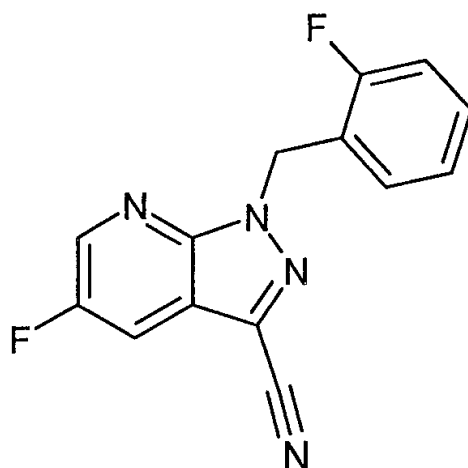
15

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 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) ppm.

Ejemplo 8

20 5-fluoro-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carbonitrilo

- 58 -



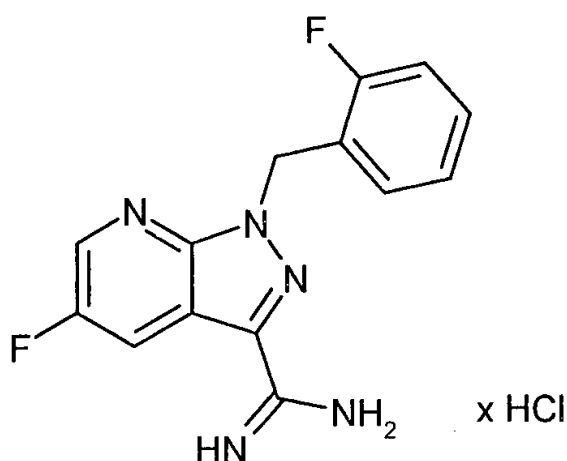
Se calentaron 17,3 g (60,0 mmol) del compuesto obtenido en el Ejemplo 7, en 40,5 ml de sulfolano y 5,4 ml de acetonitrilo a 103° - 107°C. Posteriormente se
5 adicionaron lentamente gota a gota con agitación 6,9 g (45,0 mmol) de oxiclورو de fósforo, se enjuagó posteriormente el embudo de goteo con 2,8 ml de acetonitrilo, a continuación la mezcla se agitó durante 1,5 h a 107 °C hasta la transformación completa (HPLC). Después se enfrió a temperatura ambiente, se adicionaron gota a gota 2,8 ml de sulfolano/acetonitrilo (5:1
10 vol/vol) y a continuación 17,8 ml de agua. Se agitó durante 0,5 h, se adicionó gota a gota una solución de 9,4 g agua con amoníaco (al 28 %) en 22,7 ml de agua y la mezcla se agitó durante otras 2 h. Se separó por filtración con succión el sólido precipitado, se lavó tres veces respectivamente con 20,5 ml de agua y se secó en cabina de secado al vacío a 50°C con ligera corriente
15 nitrogenada. Esto dio 14,7 g (91,9 % de la teoría) del compuesto del título.

EM (ESIpos): m/z = 271 (M+H)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 5,87 (s, 2H), 7,17 - 7,42 (m, 4H), 8,52
20 (dd, 1H), 8,87 (dd, 1H) ppm.

Ejemplo 9

Clorhidrato de 5-fluoro-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carboximidamida



5

Se suspendieron 406,0 g (1,50 mol) del compuesto del ejemplo 8 en 2,08 l de etanol. A continuación se adicionaron 54,1 g (0,30 mol) de metanolato de sodio en metanol (al 30 %) y durante toda una noche se agitó a temperatura ambiente. Se adicionaron 88,4 g (1,65 mol) de cloruro de amonio y la mezcla se calentó a 65°C y se agitó durante 3,5 h a 65°C. Se separaron los disolventes por destilación y el residuo se agitó durante toda una noche con 1,6 l de acetato de etilo. Se separaron por filtración con succión los sólidos precipitados, se lavaron dos veces respectivamente con 140 ml de acetato de etilo y se secaron en cabina de secado al vacío a 50°C con ligera corriente nitrogenada. Esto dio 441,4 g (90,7 % de la teoría) del compuesto del título.

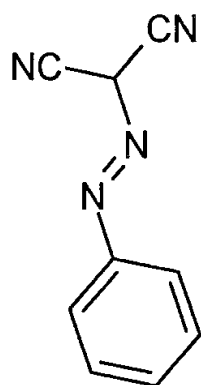
EM (ESIpos): m/z = 288 (M+H)⁺

20 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 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.

Ejemplo 10

5 [(E)-fenildiazenil]malononitrilo



Procedimiento A:

A 1525 ml de agua y 117,5 g (1,26 mol) de anilina se adicionaron gota a gota a
10 una temperatura de 0° - 5°C 262 g de ácido clorhídrico conc. (2,59 mol) y 117,5
ml de agua. A continuación, se adicionó gota a gota una solución de 87,1 g
(1,26 mol) de nitrito de sodio en 222,5 ml de agua durante 1 h, se enjuagó
posteriormente con 60 ml de agua y se agitó durante 15 min a una temperatura
de 0° - 5°C. Después, a esta temperatura se adicionó gota a gota en el período
15 de 45 min una solución de 131,4 g (1,60 mol) de acetato de sodio en 665 ml de
agua (19 ml) y se enjuagó con 60 ml de agua y en el periodo de 1 h se adicionó
una solución de 83,4 g (1,26 mol) de maloninitrilo en 233 ml de etanol. Se
usaron para enjuagarlo 68,5 ml de etanol y la mezcla se agitó durante 2 h a una
temperatura de 0° - 5°C. Los sólidos de color amarillo se separaron por
20 filtración con succión y se lavaron tres veces respectivamente con 625 ml de
agua y con 488 ml de tolueno frío. El residuo aún húmedo se disolvió en 872 g

de DMF. Esto dio una solución de 1117,0 g de DMF del compuesto del título.

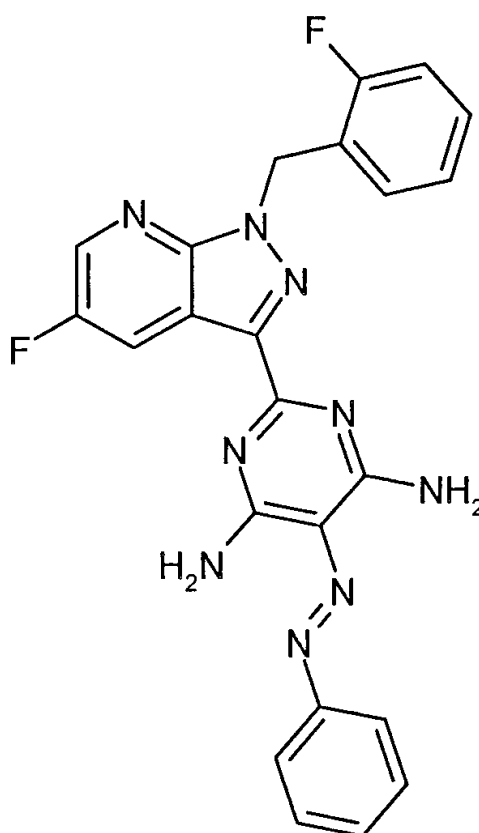
Procedimiento B:

A 508,5 ml de agua y 39,2 g (0,42 mol) de anilina se adicionaron gota a gota a una temperatura de 0° - 5°C 87,4 g de ácido clorhídrico conc. (0,86 mol) y 39,5 ml de agua. A continuación, se adicionó gota a gota una solución de 29,0 g (0,42 mol) de nitrito de sodio en 74,5 ml de agua durante 1 h, se enjuagó posteriormente con 20 ml de agua y se agitó 15 min a una temperatura de 0° - 5°C. Después, se adicionó gota a gota a esta temperatura en el período de 45 min una solución de 43,8 g (0,54 mol) de acetato de sodio en 221,5 ml de agua y se enjuagó posteriormente con 20 ml de agua y en el periodo de 1 h se adicionó gota a gota una solución 27,8 g (0,42 mol) de nitrilo de ácido malónico en 77,5 ml de etanol. Se usaron posteriormente 23 ml de etanol para enjuagarlo y se agitó durante 2 h a una temperatura de 0° - 5°C. Se separaron por filtración con succión los sólidos de color amarillo y se lavaron tres veces respectivamente con 208,5 ml de agua y con 162,5 ml de tolueno frío. Se obtuvieron 103,1 g de producto húmedo. Se disolvieron 13,8 g del producto húmedo en 13,9 g de sulfolano. Esto dio 27,7 g de la solución de sulfolano del compuesto del título.

20

Ejemplo 11

2-[5-fluoro-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-[(E)-fenildiazenil]-pirimidin-4,6-diamina



Procedimiento A:

En 1059 ml de DMF se suspendieron 448,2 g (1,38 mol) del compuesto del ejemplo 9. Se calentó a 85°C y a esta temperatura se adicionaron gota a gota 212 ml (1,52 mol) de trietilamina. A continuación, se adicionaron en el período de 20 min 1751 g de la solución del DMF del ejemplo 10, se enjuagó con 490 ml de DMF y durante toda una noche se agitó a 100°C. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se adicionaron gota a gota 656 ml de agua y la mezcla se agitó durante 0,5 h a TA, después se enfrió a una temperatura de 0° - 5°C y se agitó durante 1 hora adicional. Los sólidos se retiraron por filtración con succión y se lavaron dos veces respectivamente con una solución de 1443 g de agua y 236 g de metanol y a continuación se lavaron con 586 ml de metanol, se secaron con succión y se secaron en cabina de secado al vacío a 50°C con ligera corriente nitrogenada. Esto dio 522,2 g (82,5 % de la teoría) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 5,84 (s, 2 H) 7,14 - 7,28 (m, 3 H) 7,34 - 7,41 (m, 2 H) 7,46 - 7,52 (m, 2 H) 7,95 (s a, 2 H) 8,02 (dd, 2 H) 8,50 (s a, 2 H) 8,70 - 8,73 (m, 1 H) 9,02 - 9,06 (m, 1 H) ppm.

5

Procedimiento B:

En 72 ml de DMF se suspendieron 30,0 g (92,7 mmol) del compuesto del ejemplo 9. La mezcla se calentó a 100°C y a esta temperatura en el período de 30 min se adicionó gota a gota una mezcla de 14,2 ml (101,9 mmol) de trietilamina y 150 g de la solución de DMF del ejemplo 10. Se usaron posteriormente 30 ml de DMF para enjuagarlo y la mezcla se agitó a 100°C durante 20 h. La mezcla de reacción se enfrió a 95° - 90°C, en el período de 10 min se adicionaron gota a gota 24 ml de agua, después la mezcla se enfrió a una temperatura de 0° - 5°C en el período de 1,5 h y se agitó durante 1 h. El sólido se retiró por filtración con succión, se lavó con una solución de 60 g agua y 60 g dimetilformamida, se lavó dos veces, respectivamente con una solución de 50 g de agua y 50 g de metanol y a continuación se lavó con 40 ml de metanol, se secó con succión y se secó en cabina de secado al vacío a 50°C con ligera corriente nitrogenada. Esto dio 35,5 g (83,7 % de la teoría) del compuesto del título.

20

Procedimiento C:

En 15,6 ml de sulfolano se suspendieron 11,7 g (36,0 mmol) del compuesto del ejemplo 9. La mezcla se calentó a 100°C y a esta temperatura en el período de 35 min se adicionó gota a gota una mezcla de 5,5 ml (39,6 mmol) de

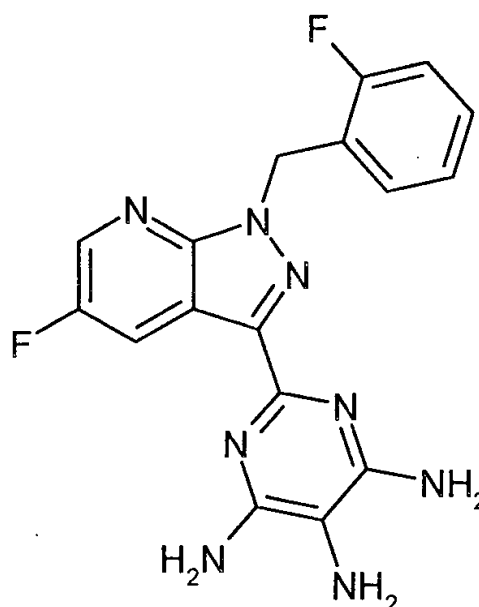
25

trietilamina y 27,7 g de la solución de sulfolano del Procedimiento B del ejemplo 10. Se usaron para enjuagarlo 2 ml de sulfolano y la mezcla se agitó a 100°C durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 60°C, se adicionaron gota a gota 90 ml de isopropanol, después en el período de 15 min se enfrió a una temperatura de 0° - 5°C y se agitó durante 2,5 h. Los sólidos se retiraron por filtración con succión, se lavaron tres veces, respectivamente con 50 g de agua y 24 ml de isopropanol, se secaron con succión y se secaron en cabina de secado al vacío a 50°C con ligera corriente nitrogenada. Esto dio 14,2 g (85,9 % de la teoría) del compuesto del título.

10

Ejemplo 12

2-[5-fluoro-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pirimidin-4,5,6-triamina



15

Procedimiento A:

En 1,82 l de DMF se cargaron 182,0 g (0,39 mol) del compuesto del ejemplo 11 y a continuación se adicionaron 4,2 g de paladio (al 5 % sobre carbón, humedecido al 50% con agua). Se llevó a cabo hidrogenación a 60°C y a

6000000 pascales (60 bar) de presión de hidrógeno con agitación durante toda una noche. La mezcla se filtró sobre tierra de diatomeas y se lavó posteriormente con 150 ml de DMF y después con 150 ml de metanol y se concentró a 60° - 70°C hasta un peso de 425 g de residuo de destilación. El
5 residuo se calentó a 75° - 80°C, a esta temperatura se adicionaron gota a gota 300 ml de metanol y se agitó durante 15 min. La mezcla en el período de 1 h se enfrió a TA, a continuación se adicionaron gota a gota 1290 ml de agua y la mezcla se agitó durante toda una noche. Los sólidos se retiraron por filtración con succión, se lavaron dos veces respectivamente con 500 ml de agua, se
10 secaron con succión y se secaron en cabina de secado al vacío a 50°C con ligera corriente nitrogenada. Esto dio 159,7 g del compuesto del título. El producto tiene un contenido de 73,7 % en peso y 12,4 % en peso de DMF (80,3 % de la teoría) y se usó así en la etapa siguiente. Según la intensidad del lavado con agua, el contenido de DMF estuvo en el intervalo de 10 – 17 % en
15 peso.

Procedimiento B:

Se suspendieron 25,0 g de los sólidos que contienen DMF del Procedimiento A en 220 ml de agua y se filtraron con succión por un filtro de vacío. Los sólidos
20 se lavaron cuatro veces respectivamente con 100 ml de agua caliente a 95°C en el filtro de vacío, se secaron sobre el filtro con succión y se secaron en una cabina de secado al vacío a 50°C con ligera corriente nitrogenada. Esto dio 21,2 g del compuesto del título sin DMF.

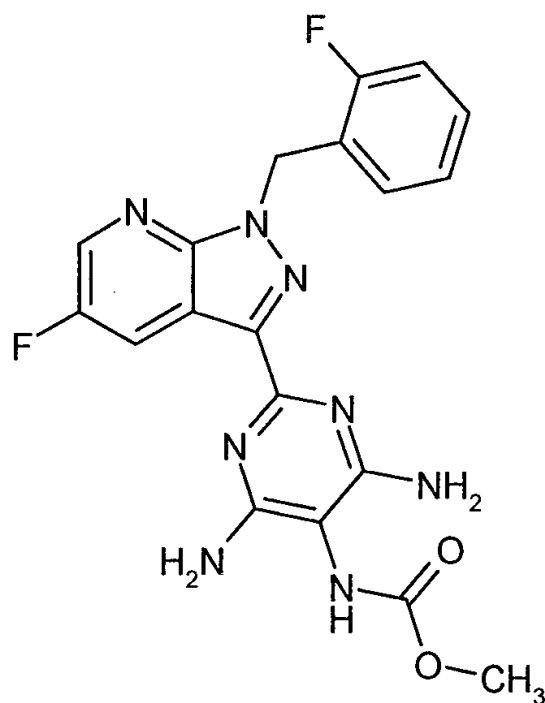
25 EM (ESIpos): $m/z = 369 (M+H)^+$

Para fines analíticos se purificó una muestra mediante filtración a través de gel de sílice:

- 5 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 4,04 (s a, 2 H) 5,75 (s, 2 H) 5,86 (s a, 4 H) 7,10 - 7,26 (m, 3 H) 7,32 - 7,39 (m, 1 H) 8,61 - 8,64 (m, 1 H) 8,85 (dd, 1 H) ppm.

Ejemplo 13

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



Procedimiento A:

- En 37,9 ml de isopropanol se calentaron 4,0 g (77,0 % en peso, 8,36 mmol) del
15 compuesto del ejemplo 12 a 35°C y a continuación se adicionaron gota a gota
0,84 ml (10,87 mmol) de clororformiato de metilo. La mezcla se agitó durante
20 h a una temperatura de 35° - 40°C, se calentó a 50°C y se adicionaron 9,5

ml de metanol. A continuación, se adicionaron gota a gota en el período de 0,5 h 1,9 ml de trietilamina y se enjuagó posteriormente con 1,3 ml de metanol y se agitó durante 1 h a 50°C. Después, se enfrió la mezcla de reacción a TA, se agitó durante 1 h a TA, se separaron por filtración con succión los sólidos, se lavaron tres veces respectivamente con 8 ml de etanol, se secaron sobre el filtro con succión y se secaron en cabina de secado al vacío a 50°C con ligera corriente nitrogenada. Esto dio 3,4 g del producto en bruto. Se agitaron 3,0 g del producto en bruto en 8 ml de DMSO durante 5 min, se adicionaron 13,0 ml de acetato de etilo y 50 mg de carbón activado y la mezcla se calentó durante 15 min a reflujo (84°C). La suspensión se filtró en caliente y el residuo del filtrado se lavó con 1,9 ml de acetato de etilo¹⁾. Se calentaron 60 ml de acetato de etilo y 16 ml de etanol a 60°C, los filtrados combinados se adicionaron gota a gota y se agitó 1,5 h a 60°C. La suspensión se enfrió en el período de 25 min a TA, se agitó 1,5 h adicionales, se enfrió a una temperatura de 0° - 5°C y se continuó agitando durante 1 h adicional. Los sólidos se retiraron por filtración con succión, se lavaron dos veces respectivamente con 6,4 ml de acetato de etilo, se secaron sobre el filtro con succión y se secaron en cabina de secado al vacío a 50°C con ligera corriente nitrogenada. Esto dio 2,2 g (70,0 % de la teoría) del compuesto del título.

20

EM (ESIpos): $m/z = 427 (M+H)^+$

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 3,62$ (s a, 3H), 5,79 (s, 2H), 6,22 (s a, 4H), 7,10 - 7,19 (m, 2H), 7,19 - 7,26 (m, 1H), 7,32 - 7,40 (m, 1H), 7,67 y 7,99 (2 s a, 1H), 8,66 (m, 1H), 8,89 (dd, 1H) ppm.

25

1) Según el procedimiento de preparación descrito se obtiene aquí el solvato de di-dimetilsulfóxido, y este se caracteriza en las Tablas 2 y 4 por medio de las reflexiones en el difractograma de rayos X y las bandas en el
5 espectro IR.

El solvato de di-dimetilsulfóxido del compuesto de la fórmula (I) tiene la ventaja de permitir una filtración notoriamente mejor que la sustancia del estado de la técnica. Además, el procedimiento de preparación por medio del solvato de di-
10 dimetilsulfóxido del compuesto de la fórmula (I) conduce a un grado de pureza muy elevado del compuesto de la fórmula (I).

Procedimiento B:

En 37,9 ml de isopropanol se calentaron 4,0 g (10,8 mmol) del compuesto del
15 ejemplo 12 Procedimiento B a 35°C y a continuación se adicionaron 1,1 ml (14,1 mmol) de cloroformiato de metilo. La mezcla se agitó durante 16,5 h a 35° - 40°C, se enfrió a TA y se adicionaron 2,1 ml de agua con amoníaco (28 %). A continuación se adicionaron 4,2 ml de agua y se agitó durante 2,5 h. Los sólidos se retiraron por filtración con succión, se lavaron dos veces
20 respectivamente con 5 ml de agua, se secaron con succión y se secaron en cabina de secado al vacío a 50°C con ligera corriente nitrogenada. Esto dio 4,4 g del producto en bruto.

Procedimiento C:

25 En 37,9 ml de isopropanol se calentaron 4,0 g (10,8 mmol) del compuesto del

Procedimiento B del ejemplo 12 a 35°C y a continuación se adicionaron gota a gota 1,1 ml (14,1 mmol) de clororformiato de metilo. La mezcla se agitó durante 16,5 h a 35° - 40°C y a 50°C se adicionaron 9,5 ml de metanol. A continuación se adicionaron gota a gota 2,42 ml de trietilamina en 20 min y se enjuagó
5 posteriormente con 1,3 ml de metanol y se agitó durante 1 h a 50°C. Después se enfrió la mezcla de reacción a TA y se agitó durante 1 h a TA, se separó por filtración con succión el sólido, se lavó tres veces respectivamente con 8 ml de metanol, se secó sobre el filtro con succión y se secó en cabina de secado al vacío a 50°C con ligera corriente nitrogenada. Esto dio 4,3 g del producto en
10 bruto.

Procedimiento D:

Se agitaron 6,9 g del producto en bruto en 18,4 ml de DMSO durante 5 min, se adicionaron 30,0 ml de acetato de etilo y 115 mg de carbón activado y se
15 calentaron durante 15 min a reflujo (84°C). La suspensión se filtró en caliente y el residuo del filtrado se lavó con 4,4 ml de acetato de etilo. Se calentaron 138 ml de acetato de etilo a 50°C, los filtrados combinados se adicionaron gota a gota y se agitó durante 1 h a 45° - 50°C. La suspensión se enfrió en el período de 1,5 h min a una temperatura de 0° - 5°C y se agitó durante 1 h adicional. Los
20 sólidos se retiraron por filtración con succión, se lavaron dos veces respectivamente con 14,8 ml de acetato de etilo, se secaron con succión durante 1 h. Se obtuvieron 6,4 g del solvato de di-dimetilsulfóxido como producto húmedo¹⁾.

25 Procedimiento E:

Se agitaron 2,0 g de solvato de di-dimetilsulfóxido en 40 ml de acetato de etilo y 11,1 ml de etanol y se agitaron durante 17 h a temperatura de reflujo, se enfriaron a TA y se agitaron durante 1 h adicional. Los sólidos se retiraron por filtración con succión, se lavaron cuatro veces respectivamente con 1,4 ml de acetato de etilo y se secaron en cabina de secado al vacío a 50°C con ligera corriente nitrogenada. Esto dio 1,4 g del compuesto del título presente en el polimorfo I.

Procedimiento F:

- 10 Se agitaron 0,5 g del solvato de di-dimetilsulfóxido en 12,5 ml de disolvente durante 17 h a temperatura de reflujo, se enfriaron a TA y se agitaron durante 1 h adicional. Los sólidos se retiraron por filtración con succión, se lavaron con 2 ml de disolvente y se secaron sobre el filtro con succión durante 30 min. Esto dio 0,3 g del compuesto del título presente en el polimorfo I.

15

Se usaron los siguientes disolventes:

- 1.) 9 ml de acetato de etilo / 3,5 ml de etanol / 0,3 ml de agua
- 2.) 12,5 ml de isopropanol
- 3.) 12,5 ml de isopropanol / 0,3 ml de agua
- 20 4.) 12,5 ml de metanol
- 5.) 12,5 ml de metanol / 0,3 ml de agua
- 6.) 12,5 ml de acetonitrilo
- 7.) 12,5 ml de acetona
- 8.) 12,5 ml de tetrahidrofurano
- 25 9.) 12,5 ml de éster metil-terc-butílico

La Tabla 1 indica las reflexiones del difractograma de rayos X. La Tabla 3 muestra las bandas del espectro IR.

- 5 El compuesto (I) en el polimorfo cristalino I se caracteriza por una mayor estabilidad y especialmente porque es estable en el procedimiento de micronización y así no tiene lugar transformación ni recristalización alguna.

El compuesto de la fórmula (I) puede prepararse por los procedimientos
10 anteriormente descritos. En ese caso se obtiene el compuesto de la fórmula (I) en un polimorfo cristalino que en adelante se denomina polimorfo I. El polimorfo I tiene un punto de fusión de 257°C y un difractograma de rayos X característico que presenta las reflexiones (2 theta) 5,9, 6,9, 16,2, 16,5, 24,1 y 24,7 y un espectro IR típico que presenta los valores máximos de banda (en
15 cm⁻¹) 1707, 1633, 1566, 1475, 1255 y 1223 (Tabla 1 y 3, Figura 1 y 5).

De manera sorprendentemente, se han encontrado cuatro polimorfos adicionales, un monohidrato, un dihidrato, un solvato de DMF-agua y un solvato de dimetilsulfóxido y también un solvato de ácido triacético del compuesto de la
20 fórmula (I). El compuesto de la fórmula (I) en el polimorfo II se funde a aprox. 253°C, el compuesto de la fórmula (I) en el polimorfo III tiene un punto de fusión de aprox. 127°C. El polimorfo IV del compuesto de la fórmula I se funde a una temperatura de 246°C, mientras que el polimorfo V tiene un punto de fusión de 234°C. El monohidrato contiene aprox. 4,1 % de agua, el dihidrato contiene 7,8 %
25 de agua, el solvato de DMF-agua contiene 13,6 % de dimetilformamida y 0,9 %

de agua, el solvato de di-DMSO contiene 26,8 % de dimetilsulfóxido y el solvato de ácido triacético contiene 29,7 % de acetato. Todas las formas cristalinas indicadas muestran respectivamente un difractograma de rayos X y un espectro IR característicos (Tabla 2 y 3, Figura 1 - 4, 6 - 14).

5

Tabla 1: Difractometría de rayos X para polimorfos I a V

Reflexiones				
Modificación I	Modificación II	Modificación III	Modificación IV	Modificación V
[2 theta]	[2 theta]	[2 theta]	[2 theta]	[2 theta]
5,9	4,9	6,2	6,2	3,2
6,9	7,3	6,8	8,7	5,1
8,3	9,7	8,7	12,4	5,4
10,4	9,9	9,8	15,8	6,4
10,5	10,8	12,4	18,1	6,6
11,3	14,3	15,8	18,6	10,2
11,6	14,9	17,5	19,2	10,7
11,9	15,6	18,1	19,6	11,8
12,2	16,5	18,6	20,2	12,8
14,5	18,1	19,1	20,9	13,2
14,7	18,3	19,6	21,8	15,2
15,1	19,6	20,1	22,3	15,5
16,2	21,0	21,0	23,1	15,7
16,5	21,8	21,9	23,7	16,3

78
78

(continuación)

Reflexiones				
Modificación I [2 theta]		Modificación III [2 theta]	Modificación IV [2 theta]	Modificación V [2 theta]
20,0	22,4	22,8	24,2	17,0
21,9	23,1	23,7	26,0	17,7
22,7	23,7	24,5	26,5	17,9
23,5	27,1	25,3	29,2	19,6
24,1	28,1	25,7	31,3	22,1
24,7		26,8	33,8	22,8
25,4		27,5		23,5
25,7		28,2		24,4
26,6		29,6		26,3
28,0		30,9		27,9
30,2		31,3		28,3
		31,6		29,3
		32,8		30,3
		33,8		
		34,6		

Tabla 2: Difractometría de rayos X para hidratos y solvatos polomorfos

Reflexiones				
Monohidrato [2 theta]	Dihidrato [2 theta]	Solvato de DMF-agua [2 theta]	Solvato de di-DMSO [2 theta]	Solvato de ácido acético [2 theta]
6,0	5,9	8,2	6,9	5,3
8,5	7,9	9,2	11,0	7,2
9,6	8,7	9,7	12,0	9,3
12,1	9,0	11,9	13,8	10,0
13,6	11,8	12,5	14,1	10,7
15,5	13,7	12,7	15,7	11,0
17,3	14,7	13,3	16,1	11,6
18,2	15,8	14,1	16,2	11,9
19,3	16,4	15,6	16,6	12,5
19,7	18,1	16,0	17,1	14,1
20,2	19,3	16,5	17,7	14,4
20,9	19,8	16,8	17,8	14,8
21,5	20,6	17,6	18,8	16,6
22,2	21,7	18,3	19,9	18,0
23,5	21,7	19,3	20,3	18,8
24,1	22,5	19,4	20,7	19,2
25,7	22,7	19,6	21,3	19,4
26,8	22,9	19,8	21,7	19,6
27,5	23,4	20,0	21,9	19,7
29,4	23,7	20,5	22,4	20,1

(continuación)

Reflexiones				
Monohidrato [2 theta]	Dihidrato [2 theta]	Solvato de DMF-agua [2 theta]	Solvato de di-DMSO [2 theta]	Solvato de ácido acético [2 theta]
30,8	24,9	20,6	22,8	20,4
32,2	25,5	20,7	23,6	21,0
	26,0	21,0	24,1	21,6
	26,8	21,8	24,4	22,9
	27,1	22,2	25,2	23,5
	27,8	22,4	25,5	24,1
	28,9	22,8	25,9	24,4
	30,7	23,1	26,6	24,8
	31,3	23,6	26,9	25,5
	32,0	23,9	28,9	26,5
		24,8	29,9	26,8
		25,2	30,9	27,7
		25,6	33,2	31,5
		25,8	33,4	
		26,1	33,9	
		26,7		
		26,8		
		27,2		
		27,6		
		28,1		

(continuación)

Reflexiones				
Monohidrato [2 theta]	Dihidrato [2 theta]	Solvato de DMF-agua [2 theta]	Solvato de di-DMSO [2 theta]	Solvato de ácido acético [2 theta]
		28,4		
		28,6		
		29,4		
		29,7		
		30,3		
		30,6		
		31,4		
		31,5		
		31,7		
		32,1		
		32,4		
		32,6		
		32,7		
		34,1		
		34,3		
		34,7		
		35,6		
		35,9		
		36,6		

Tabla 3: Espectros IR de polimorfos I a V

Valores máximos de banda				
Modificación I [cm ⁻¹]	Modificación II [cm ⁻¹]	Modificación III [cm ⁻¹]	Modificación IV [cm ⁻¹]	Modificación V [cm ⁻¹]
690	691	697	698	691
744	752	744	752	745
761	771	753	773	759
774	779	773	809	773
810	810	808	833	809
845	848	835	873	847
872	871	873	911	873
899	903	913	936	896
960	933	935	955	912
1059	958	954	1058	933
1072	1031	1034	1077	961
1112	1067	1059	1104	1033
1157	1082	1075	1161	1057
1208	1111	1103	1207	1083
1223	1202	1161	1225	1112
1255	1223	1206	1237	1152
1305	1249		1256	1207
1319	1264	1237	1277	1224
1353	1305	1253	1317	1255

(continuación)

Valores máximos de banda				
Modificación I [cm ⁻¹]	Modificación II [cm ⁻¹]	Modificación III [cm ⁻¹]	Modificación IV [cm ⁻¹]	Modificación V [cm ⁻¹]
1370	1349	1278	1356	1305
1435	1368	1319	1370	1318
1475	1436	1355	1425	1351
1566	1456	1370	1457	1371
1620	1480	1424	1472	1436
1633	1566	1437	1490	1478
1707	1620	1458	1496	1567
2956	1704	1476	1573	1628
3130	2953	1489	1585	1707
3277	3132	1570	1618	2956
3332	3278	1587	1691	3143
3385	3361	1619	3208	3277
3490	3488	1695	3290	3319
	3503	3203	3376	3452
		3315	3482	3492
		3379		
		3479		

Tabla 4: Espectros IR de los hidratos y solvatos

Valores máximos de banda				
Monohidrato [cm ⁻¹]	Dihidrato [cm ⁻¹]	Solvato de DMF-agua [cm ⁻¹]	Solvato de di-DMSO [cm ⁻¹]	Solvato de ácido acético [cm ⁻¹]
696	745	662	713	709
743	752	724	762	739
761	760	745	778	762
774	774	771	811	777
810	809	812	873	801
834	835	846	902	835
873	874	867	953	872
912	913	896	1017	918
953	937	932	1041	941
1066	955	965	1078	955
1079	1032	1054	1111	1059
1104	1061	1072	1164	1099
1160	1080	1096	1210	1113
1176	1105	1117	1234	1167
1205	1160	1160	1281	1236
1222	1174	1209	1321	1252
1236	1206	1243	1364	1357
1249	1224	1304	1432	1423
1278	1236	1356	1457	1456
1356	1259	1389	1481	1492
1370	1309	1434	1521	1577

(continuación)

Valores máximos de banda				
Monohidrato [cm ⁻¹]	Dihidrato [cm ⁻¹]	Solvato de DMF-agua [cm ⁻¹]	Solvato de di-DMSO [cm ⁻¹]	Solvato de ácido acético [cm ⁻¹]
1423	1356	1481	1569	1601
1456	1371	1561	1628	1643
1474	1422	1624	1720	1702
1491	1473	1654	3144	3342
1575	1497	1729	3288	
1620	1575	3159	3423	
1669	1622	3404		
3294	1688	3498		
3331	3195			
3479	3304			
	3472			
	3676			

Figura 1: espectro IR del compuesto de la fórmula (I) en polimorfos I, II y III

Figura 2: espectro IR del compuesto de la fórmula (I) en polimorfos IV, V y 5 como el solvato de ácido triacético

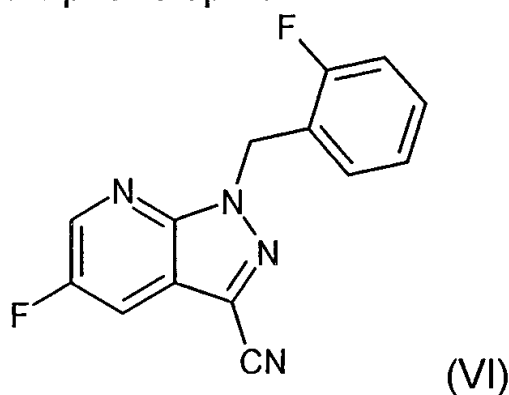
Figura 3: espectro IR del compuesto de la fórmula (I) como el solvato de di-DMSO, solvato de DMF/agua y monohidrato

Figura 4: espectro IR del compuesto de la fórmula (I) como el dihidrato

- Figura 5: difractograma de rayos X del compuesto de la fórmula (I) en polimorfo I
- Figura 6: difractograma de rayos X del compuesto de la fórmula (I) en polimorfo II
- 5 Figura 7: difractograma de rayos X del compuesto de la fórmula (I) en polimorfo III
- Figura 8: difractograma de rayos X del compuesto de la fórmula (I) en polimorfo IV
- Figura 9: difractograma de rayos X del compuesto de la fórmula (I) en
10 polimorfo V
- Figura 10: difractograma de rayos X del compuesto de la fórmula (I) como el solvato de ácido triacético
- Figura 11: difractograma de rayos X del compuesto de la fórmula (I) como el solvato de di-DMSO
- 15 Figura 12: difractograma de rayos X del compuesto de la fórmula (I) como el solvato de DMF-agua
- Figura 13: difractograma de rayos X del compuesto de la fórmula (I) como el monohidrato
- Figura 14: difractograma de rayos X del compuesto de la fórmula (I) como
20 el dihidrato

Procedimiento de preparación de 5-fluoro-1H-pirazolopiridinas sustituidas**RESUMEN**

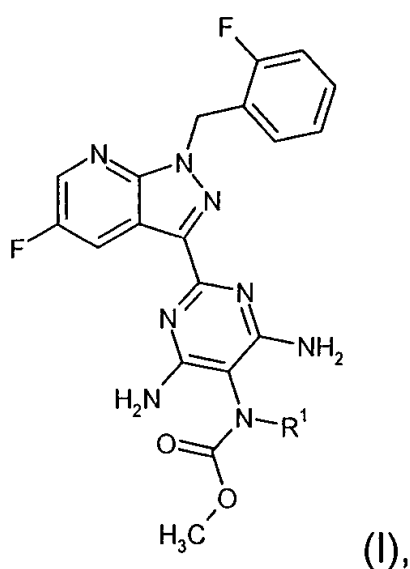
La presente solicitud se refiere a un procedimiento novedoso y eficiente para preparar nuevas 5-fluoro-1H-pirazolopiridinas sustituidas de la fórmula (VI)



5

que son adecuadas como un intermedio para producción de medicamentos y para producción de medicamentos para el tratamiento y/o la profilaxis de trastornos cardiovasculares. Más particularmente, las 5-fluoro-1H-pirazolopiridinas de la fórmula (VI) son adecuadas para la preparación del

10 compuesto de la fórmula (I)

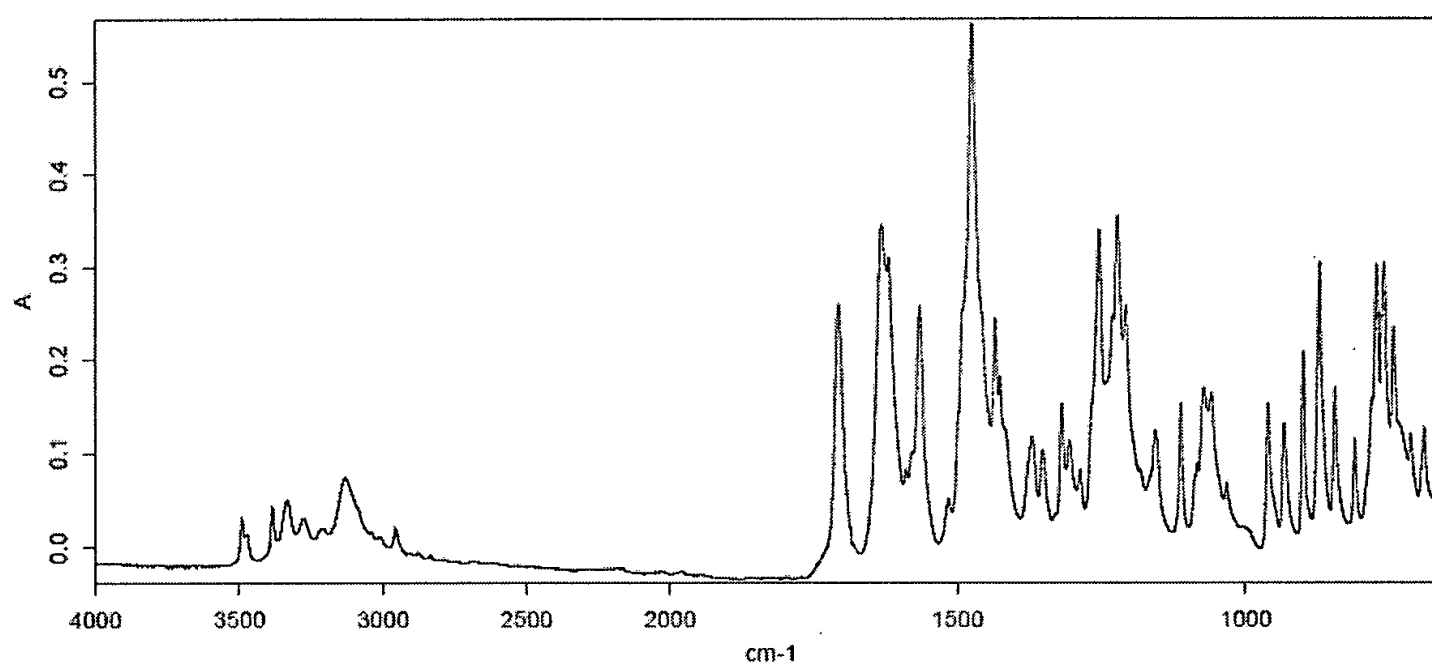


(I),

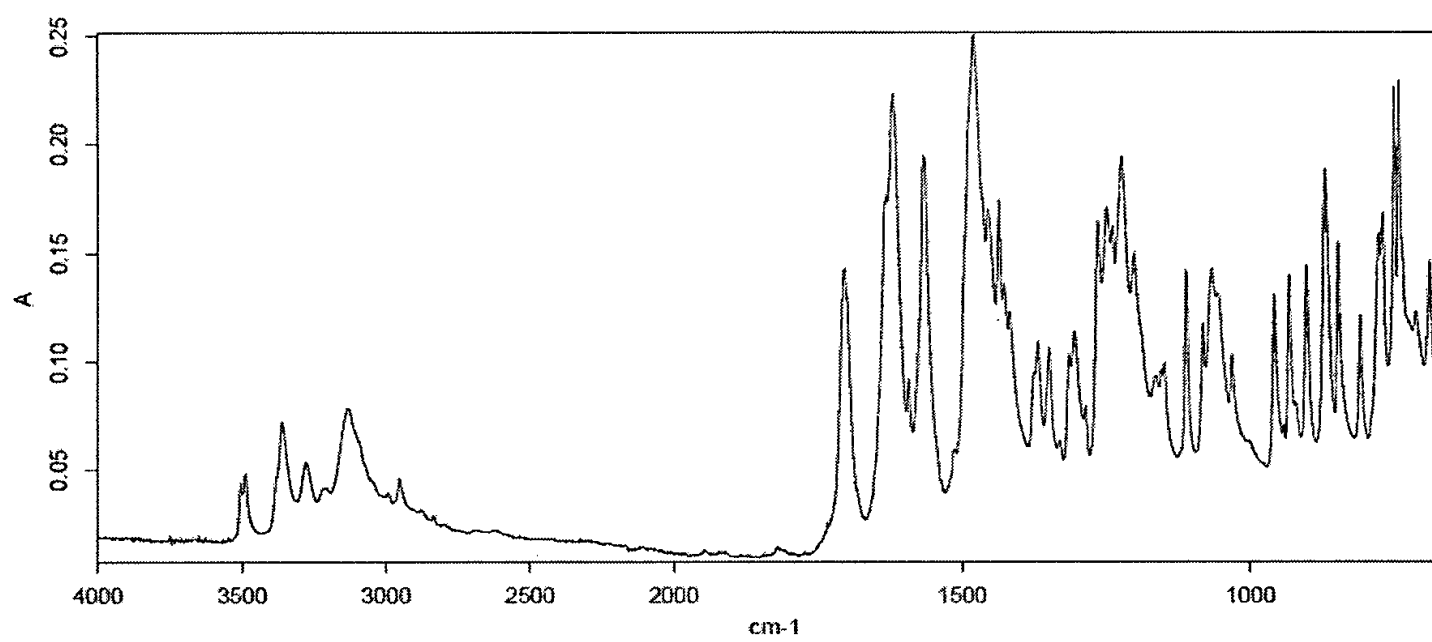
que sirve para producción de medicamentos, para producción de medicamentos para el tratamiento y/o la profilaxis de trastornos cardiovasculares.

15

Figura 1: espectros IR del compuesto de la fórmula I en polimorfos I, II y III



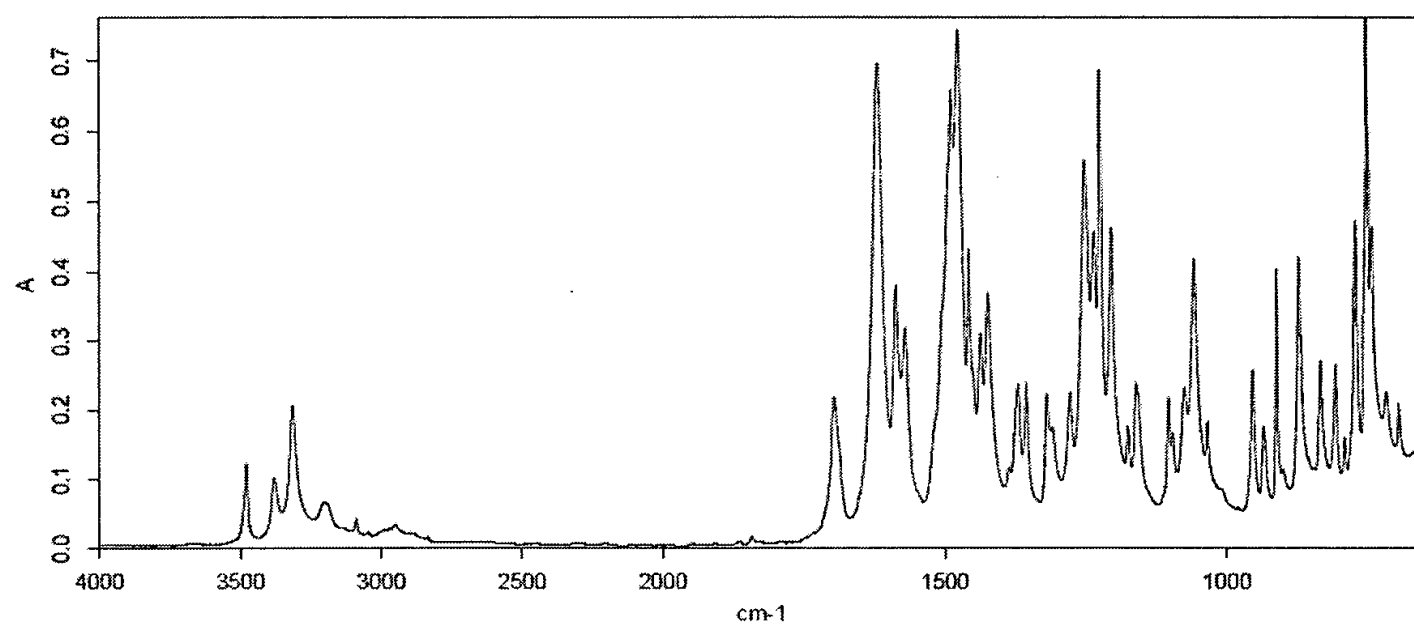
Polimorfo I



5

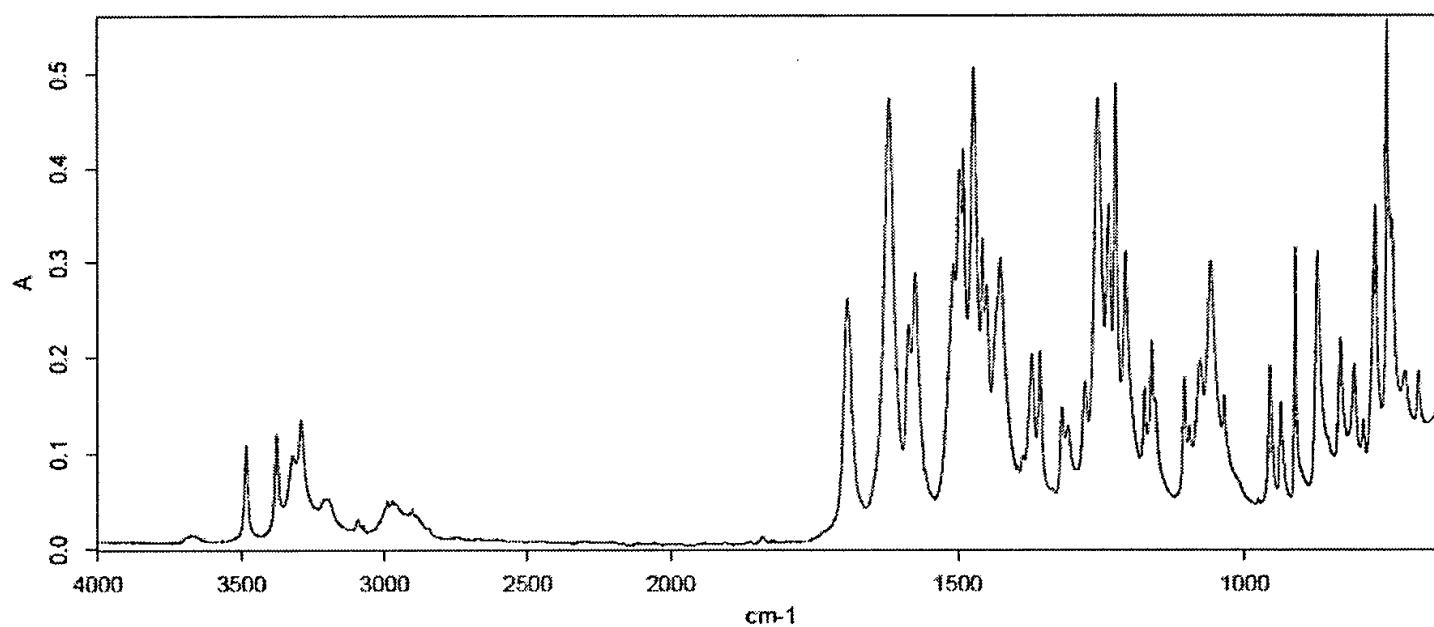
Polimorfo II

- 98 -

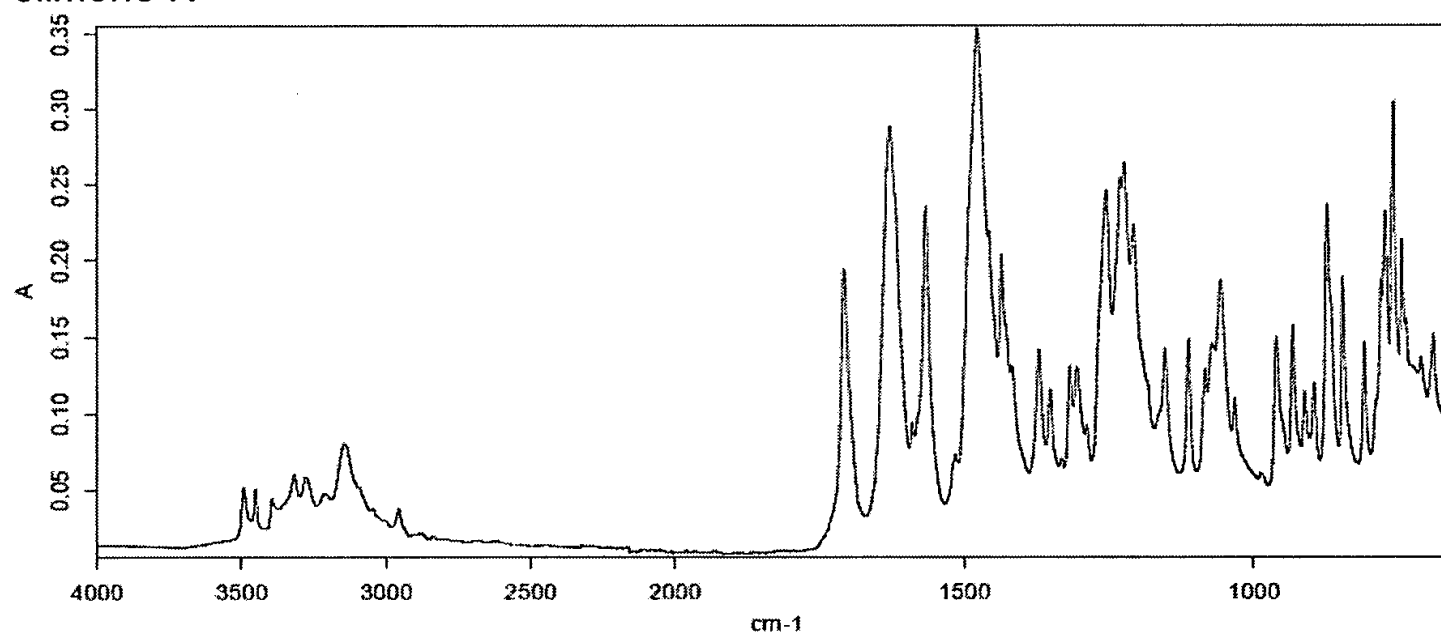


Polimorfo III

Figura 2: espectros IR del compuesto de la fórmula I en polimorfos IV, V y del solvato de ácido triacético



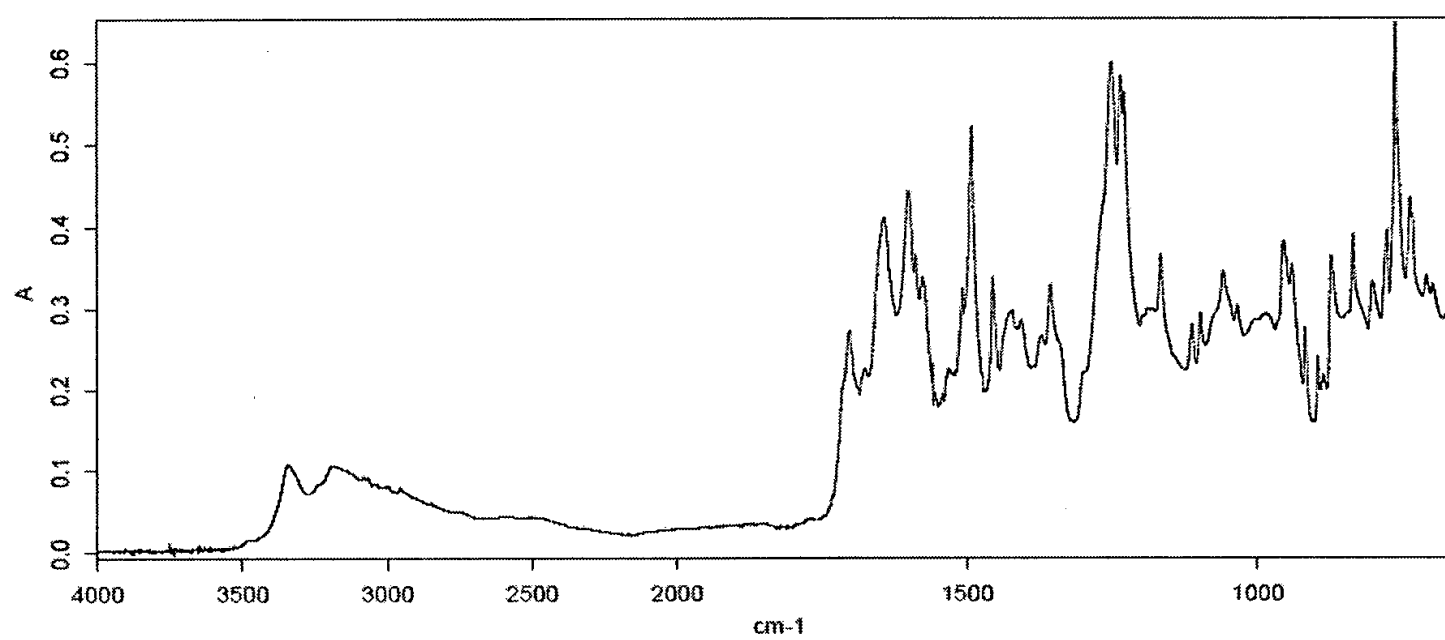
Polimorfo IV



5

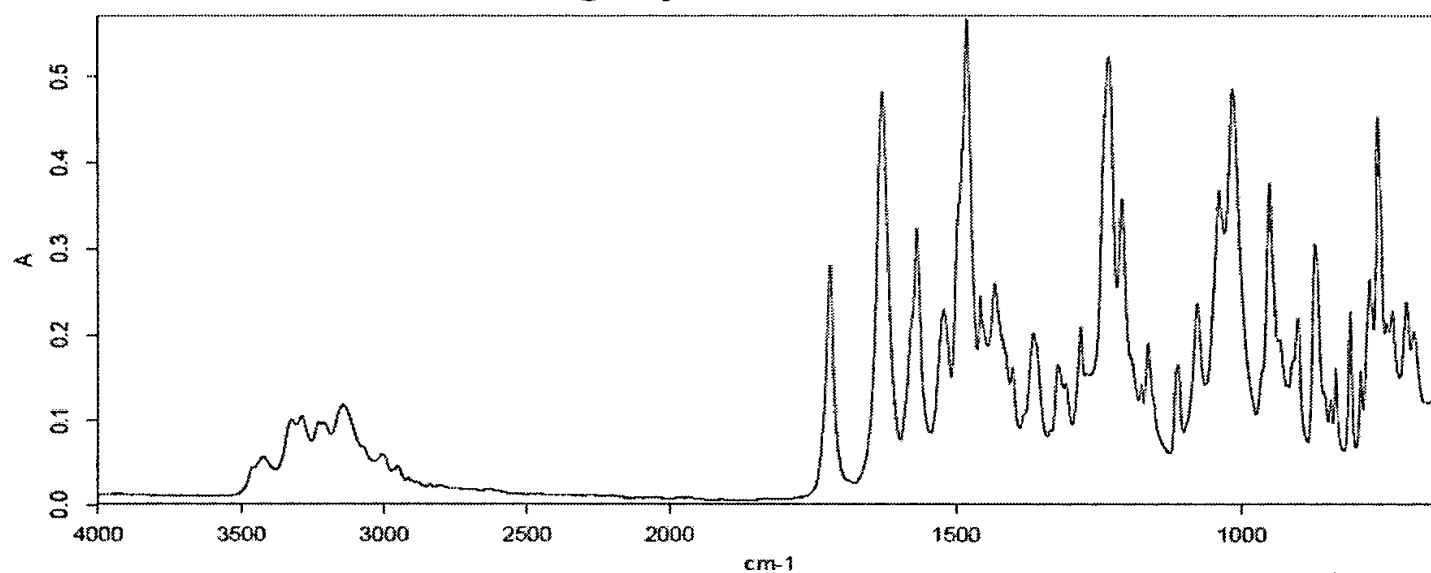
Polimorfo V

- 100 -



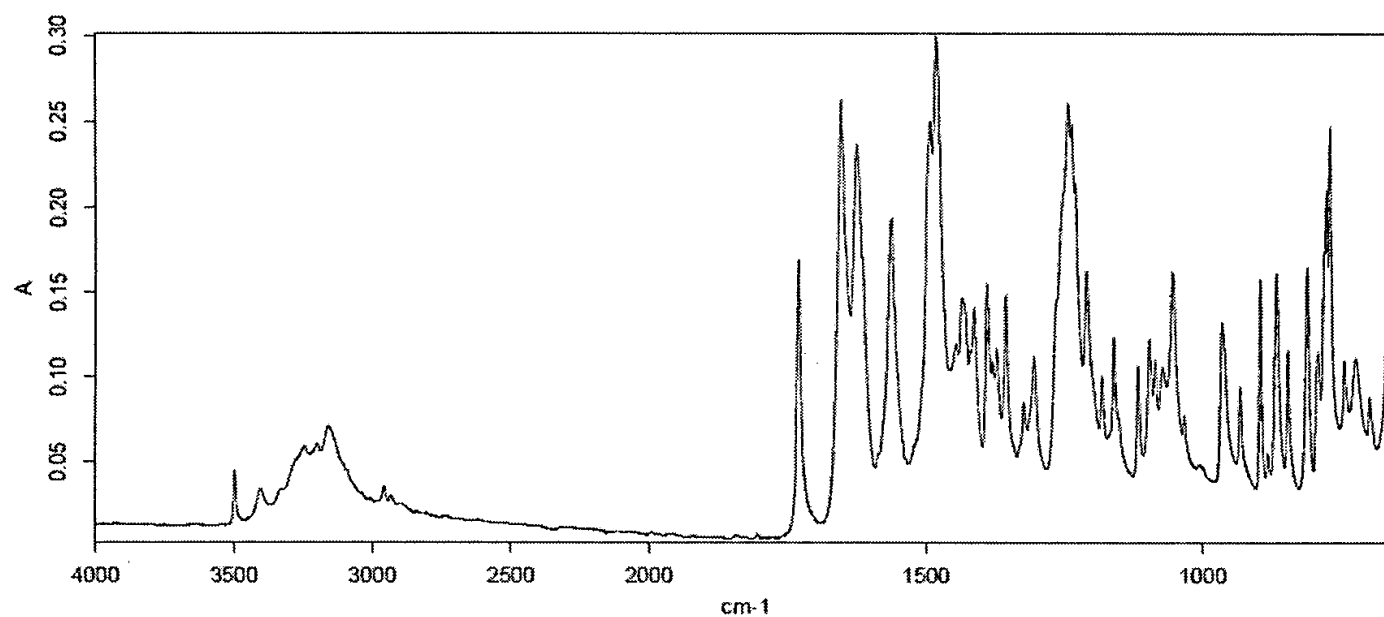
Solvato de ácido triacético

Figura 3: espectros IR del compuesto de la fórmula I como el solvato de di-DMSO, el solvato de DMF-agua y el monohidrato



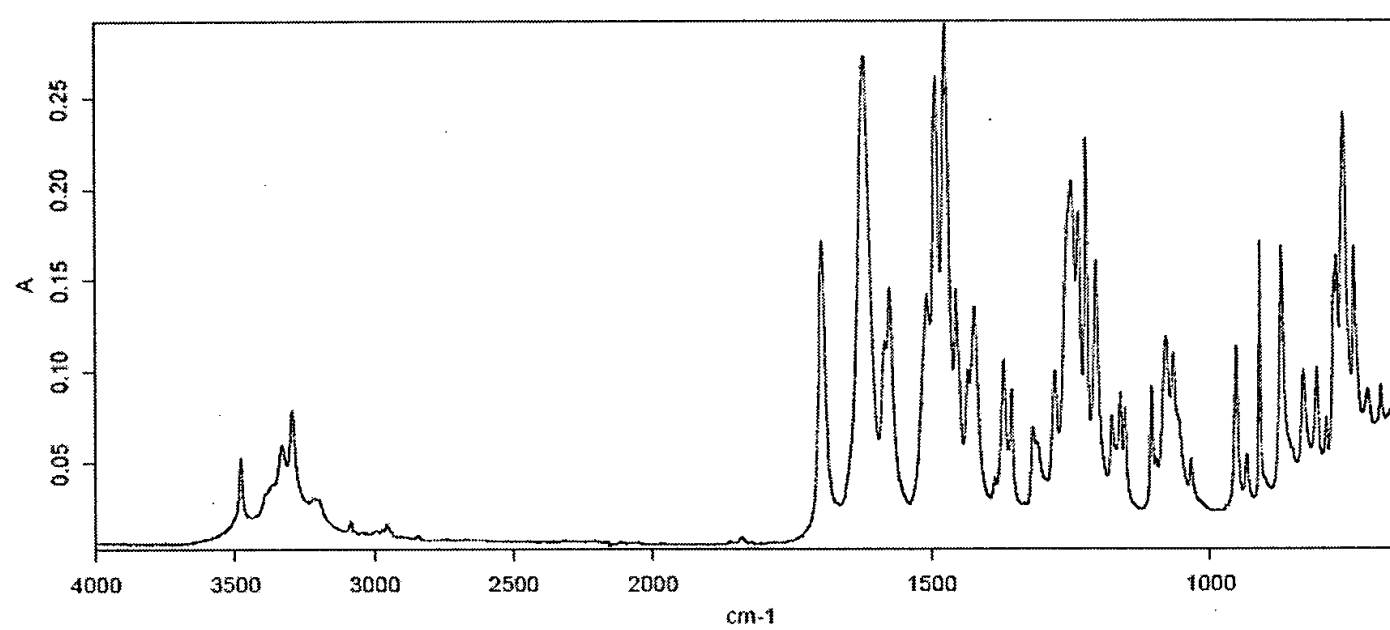
Solvato de di-DMSO

5



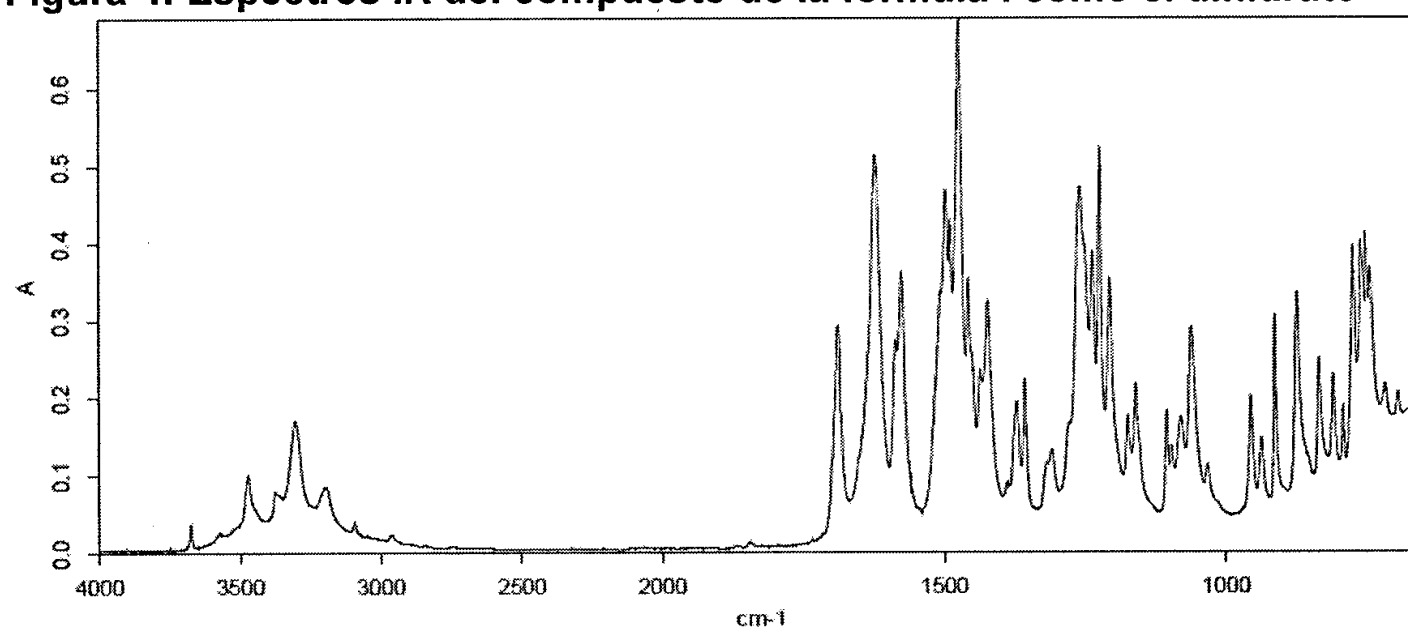
Solvato de DMF/agua

- 102 -



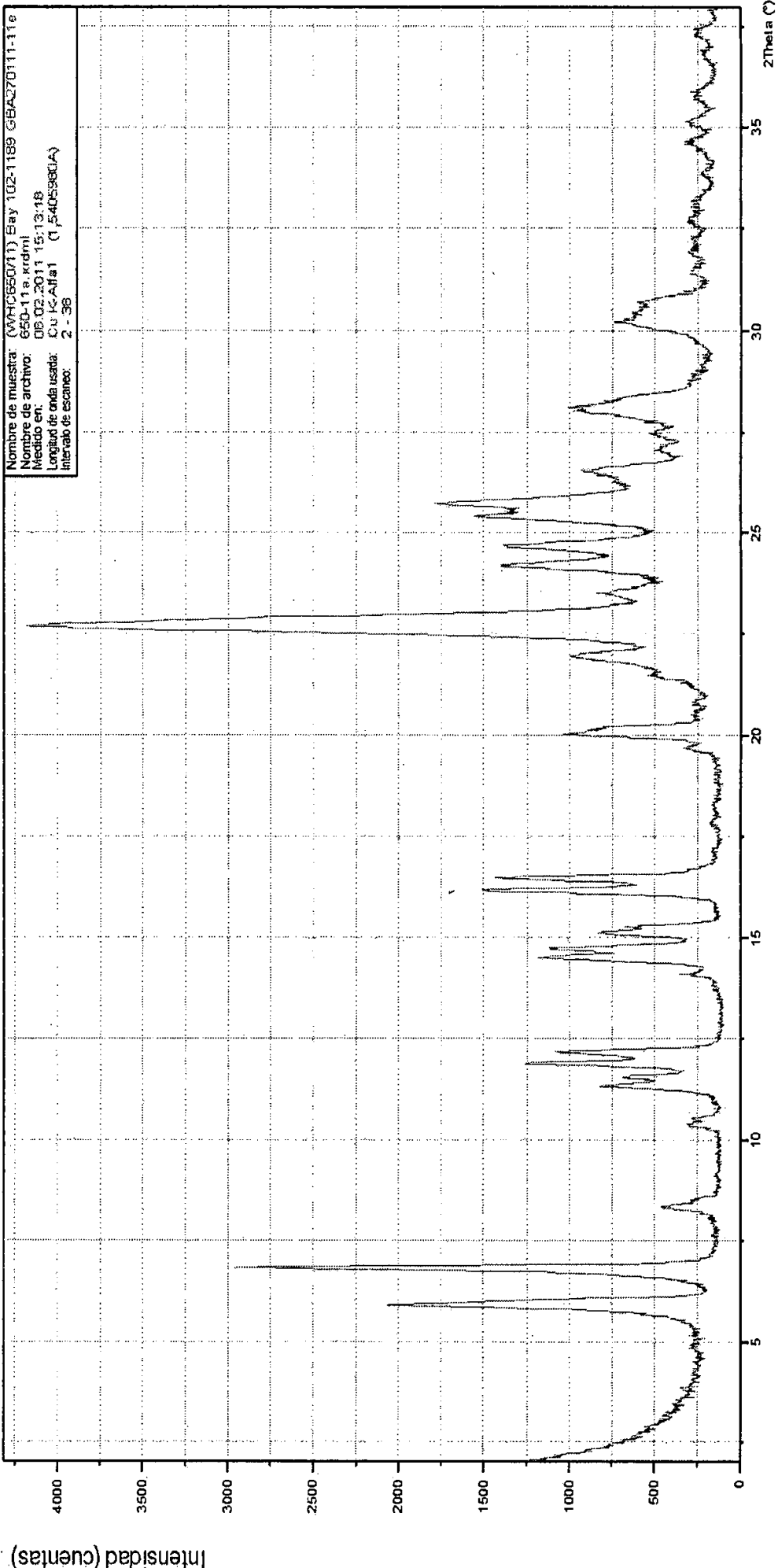
Monohidrato

Figura 4: Espectros IR del compuesto de la fórmula I como el dihidrato



Dihidrato

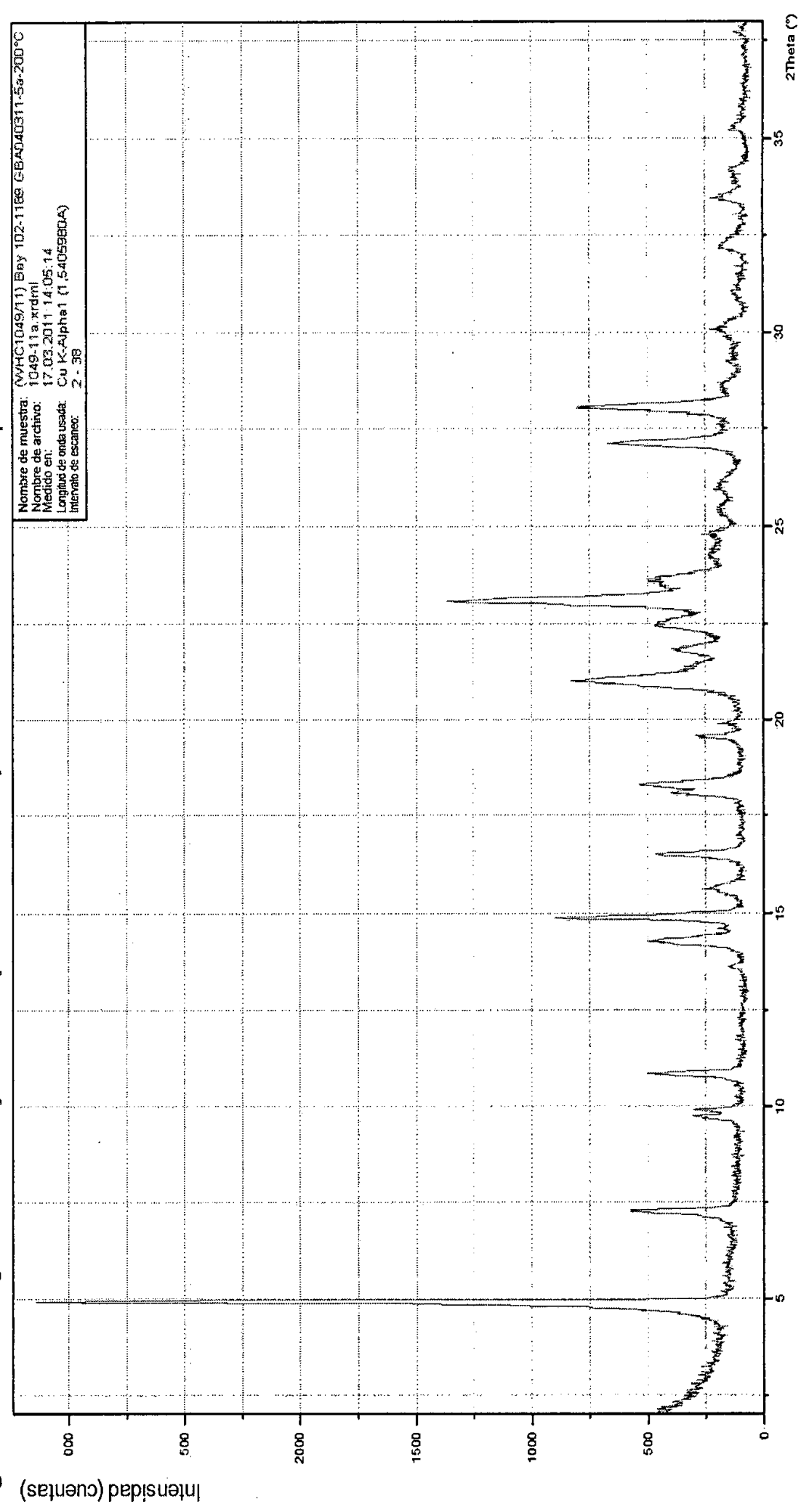
Figura 5: difractogramas de rayos X en polvo del compuesto de la fórmula I en polimorfo I



107

107

Figura 6: difractogramas de rayos X en polvo del compuesto de la fórmula I en polimorfo II



108

108

Figura 7: difractogramas de rayos X en polvo del compuesto de la fórmula I en polimorfo III

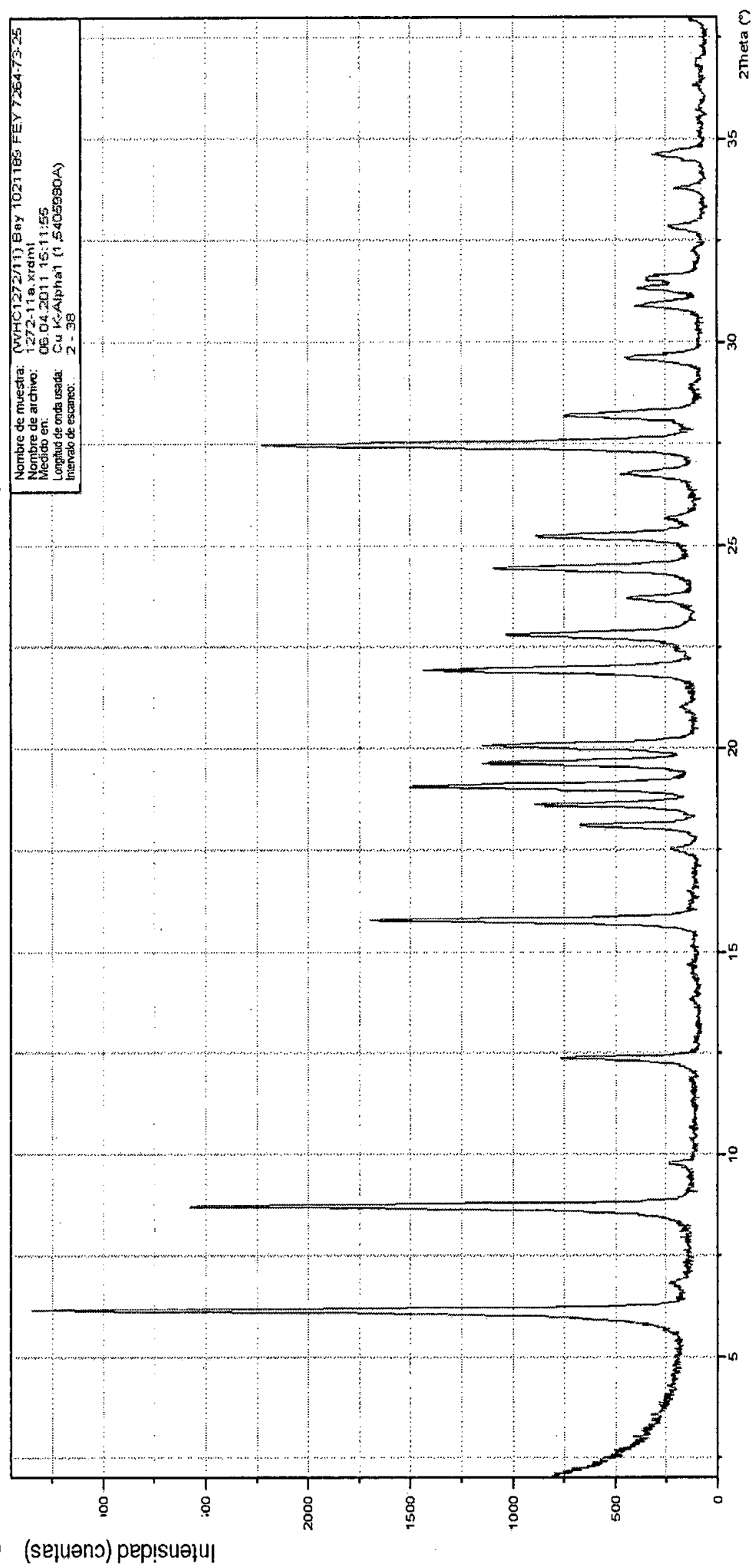


Figura 8: difractogramas de rayos X en polvo del compuesto de la fórmula I en polimorfo IV

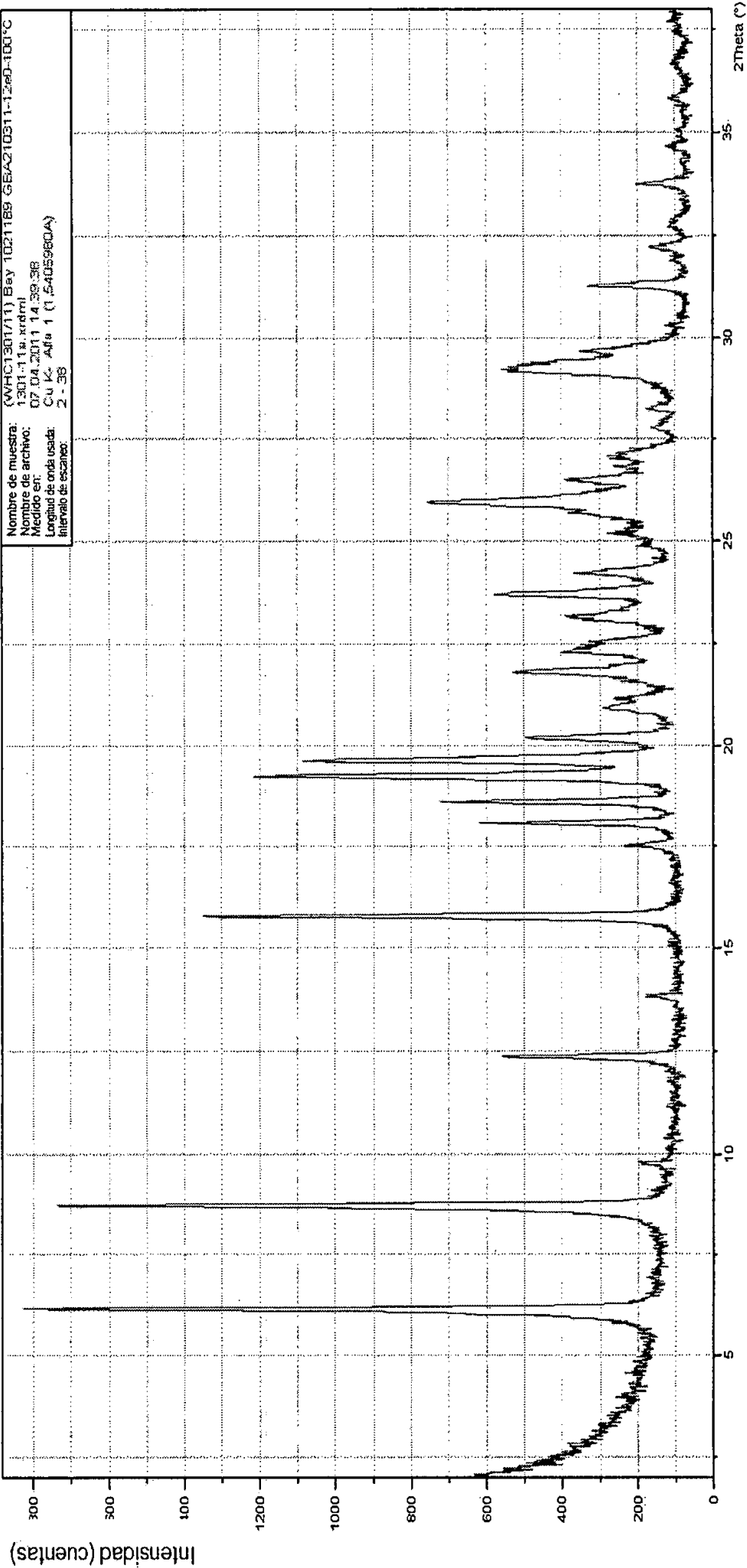
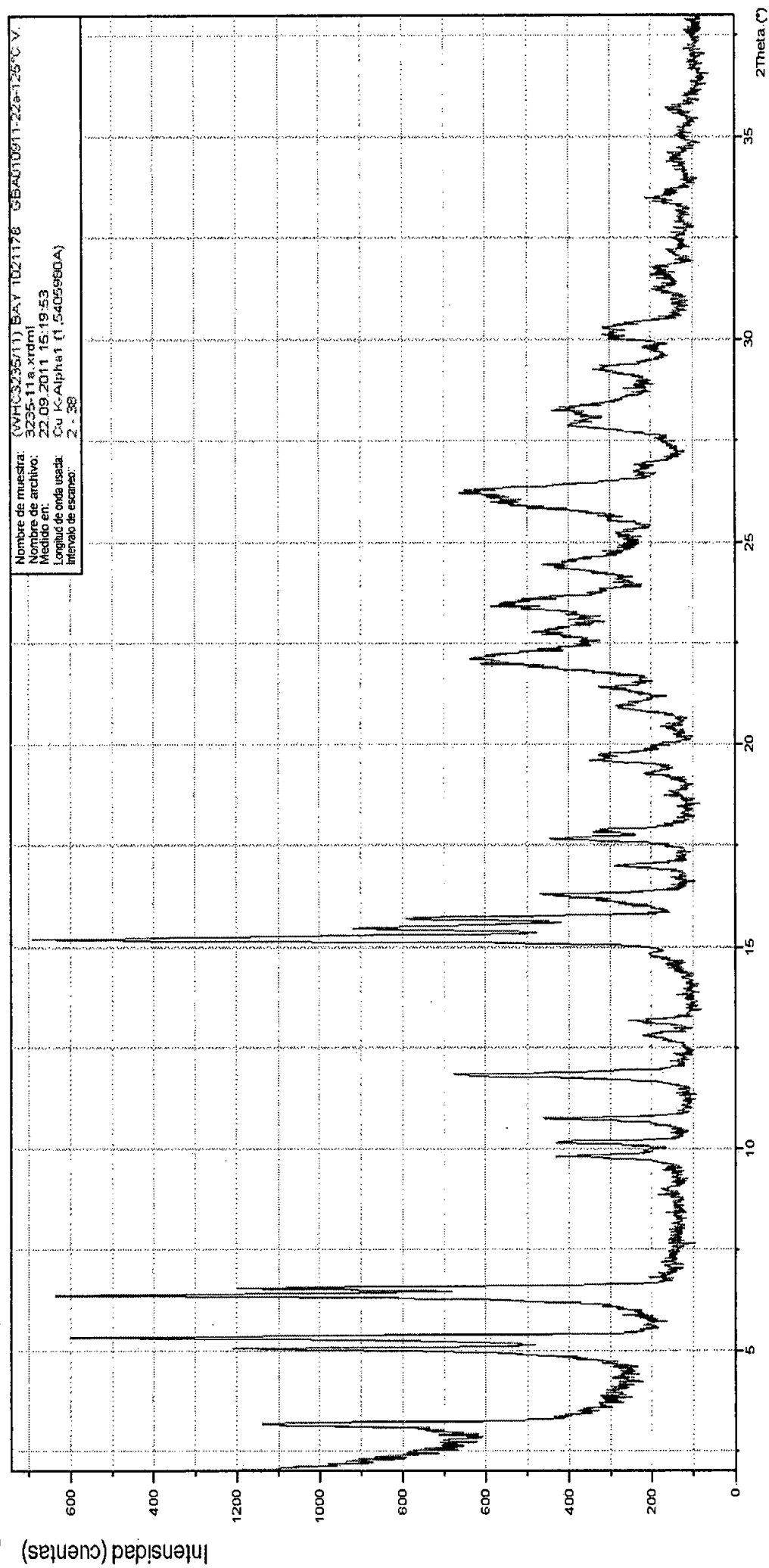


Figura 9: difractogramas de rayos X en polvo del compuesto de la fórmula I en polimorfo V



111

111

Figura 10: difractogramas de rayos X en polvo del compuesto de la fórmula I como el solvato de ácido triacético

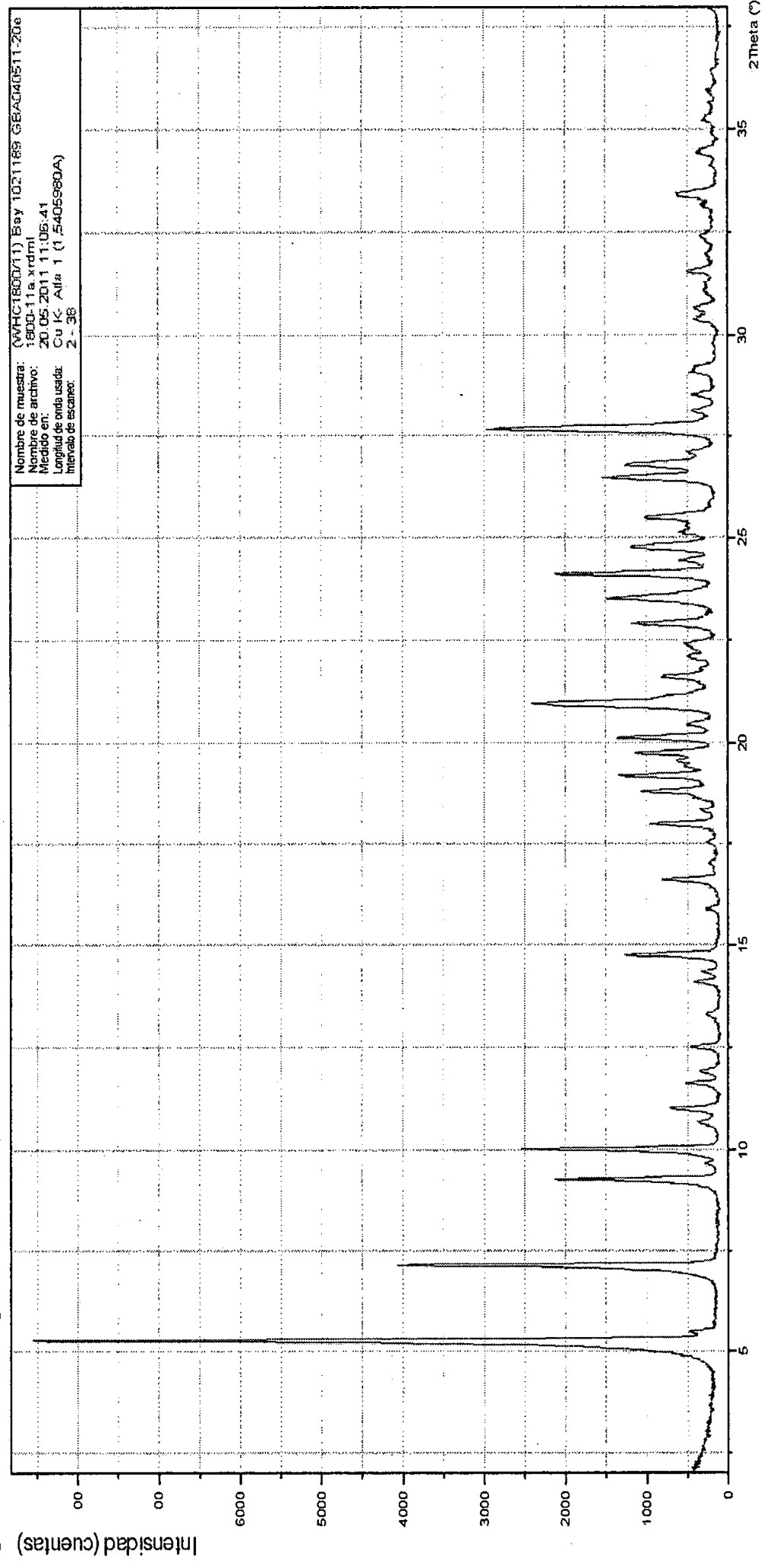


Figura 11: difractogramas de rayos X en polvo del compuesto de la fórmula I como el solvato de di-DMSO

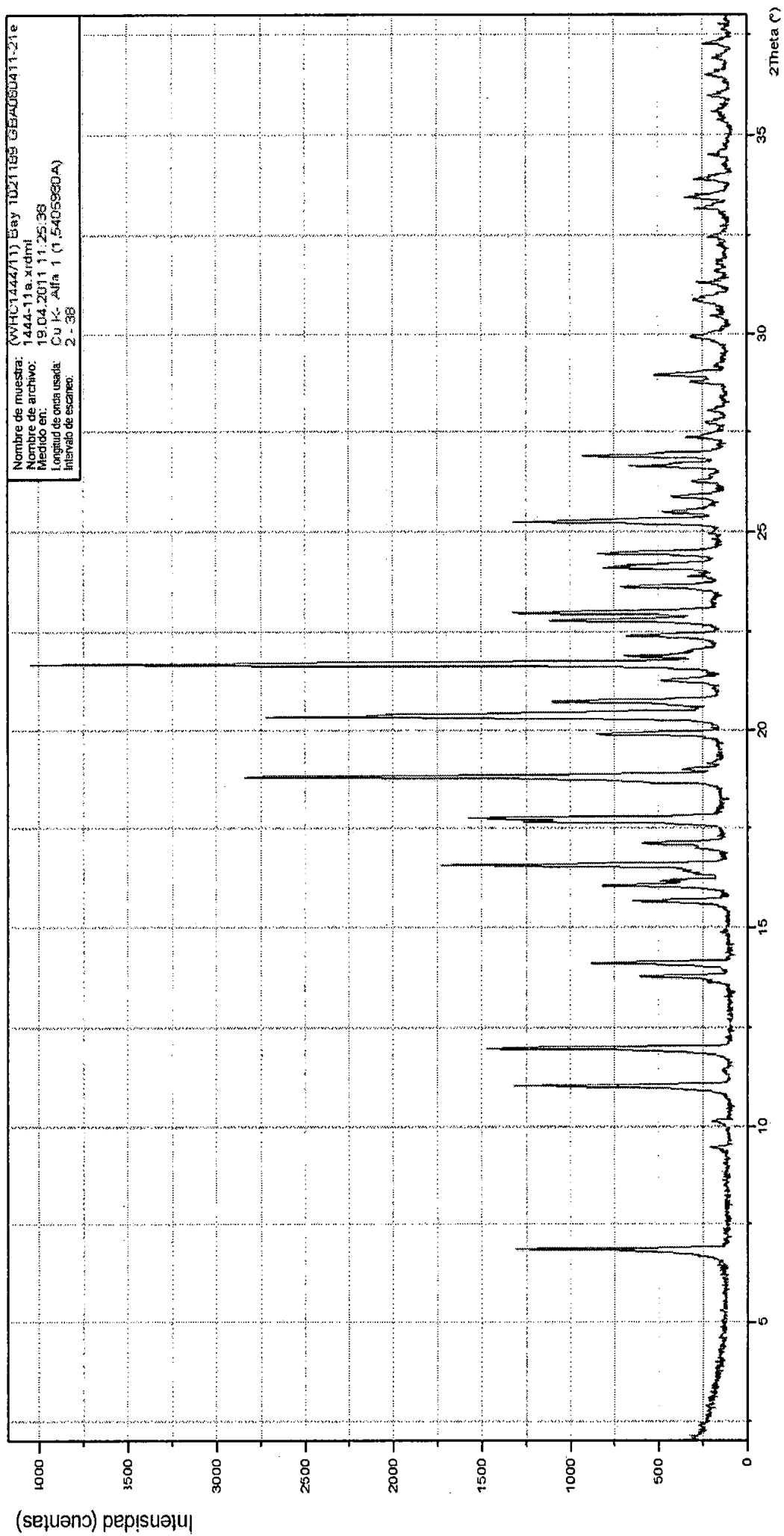


Figura 12: difractogramas de rayos X en polvo del compuesto de la fórmula I como el solvato de DMF -agua

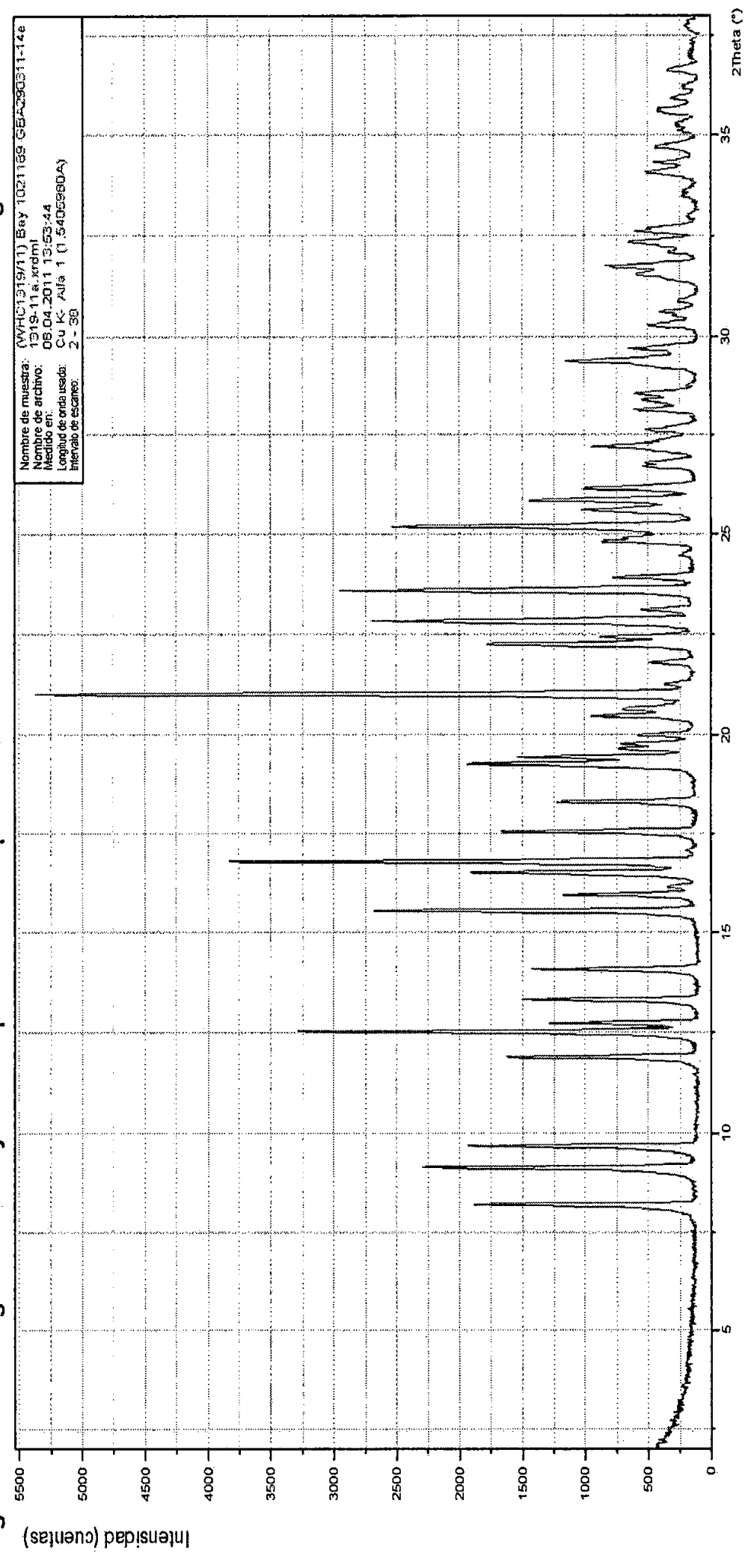
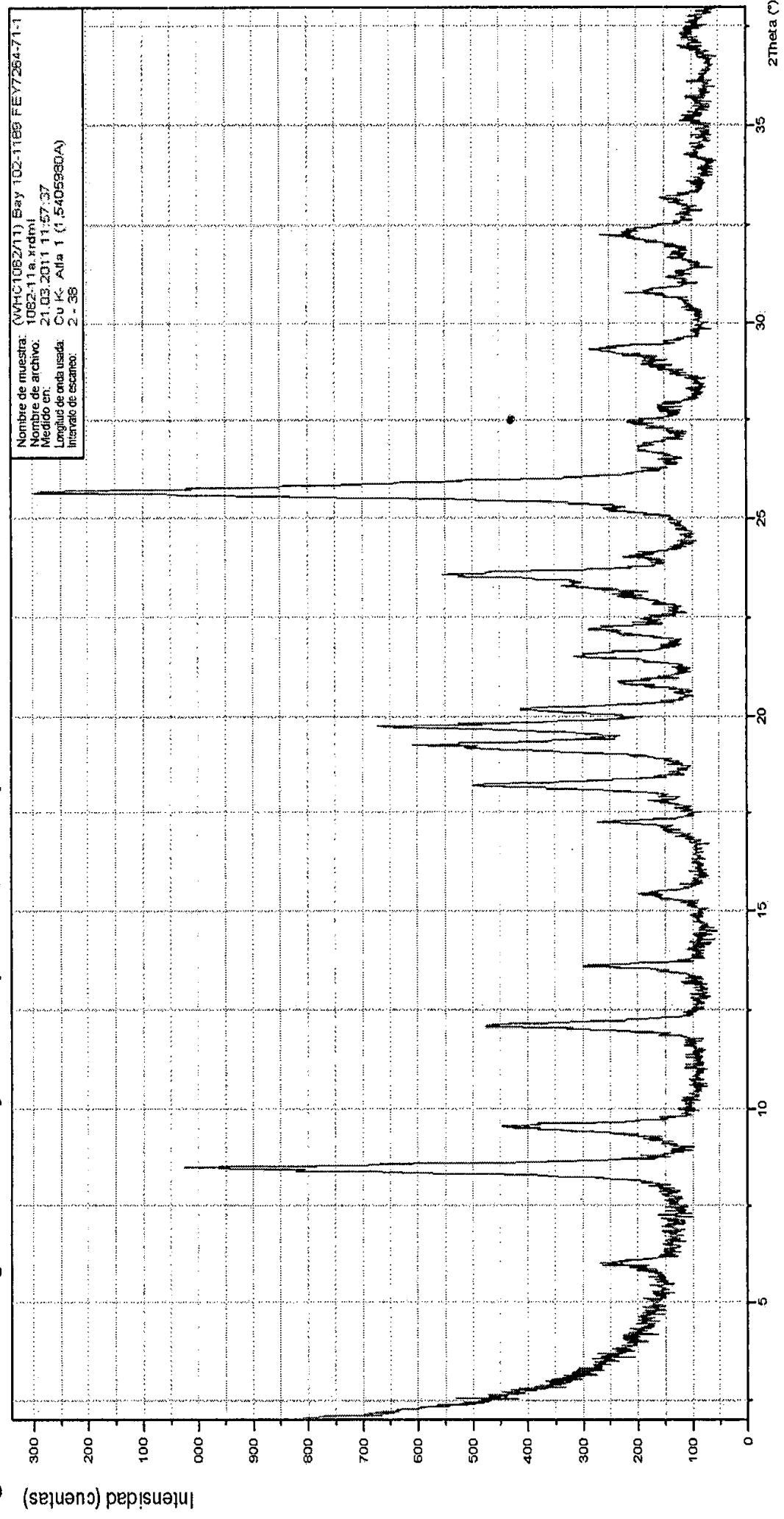
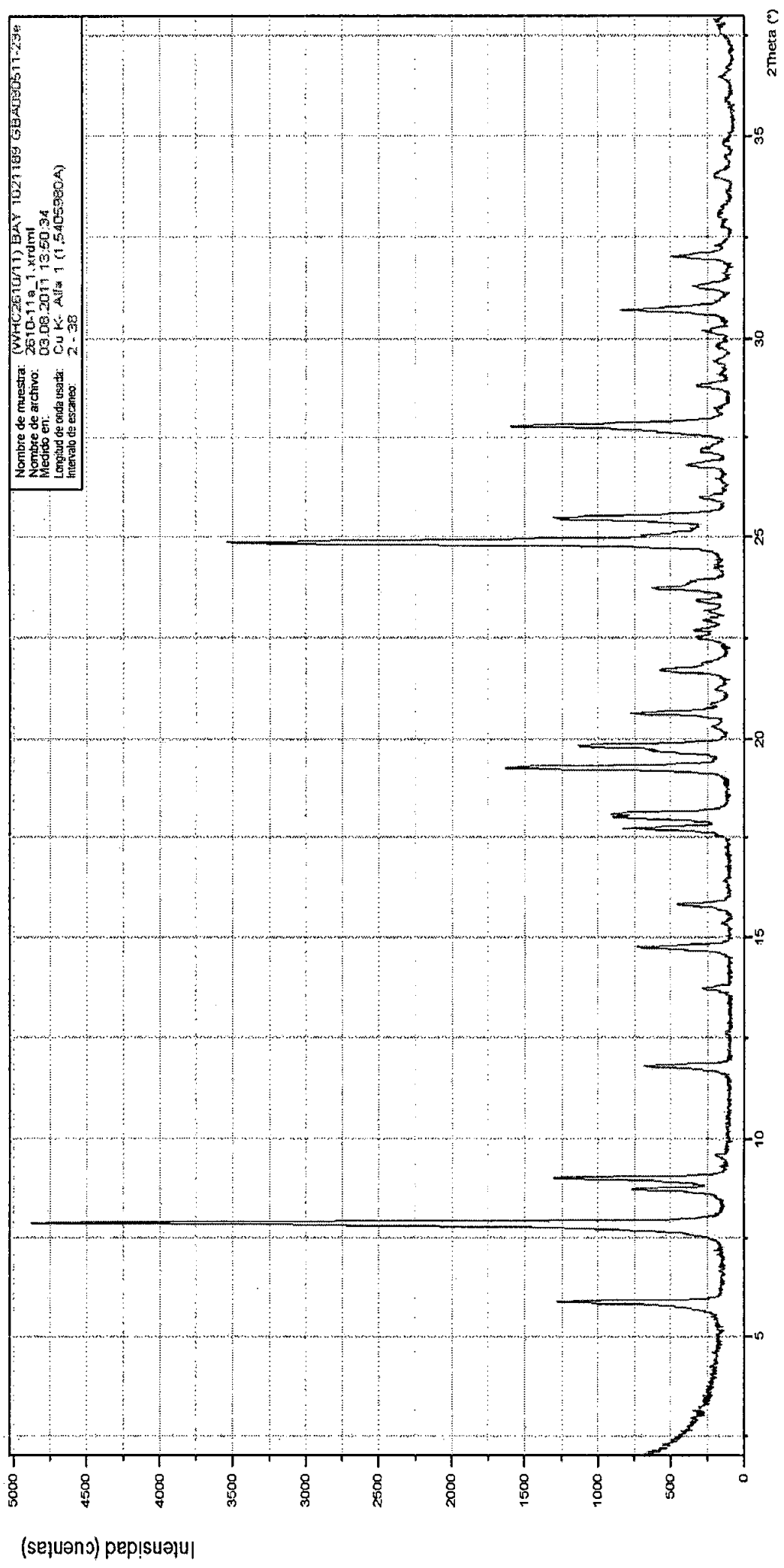


Figura 13: difractogramas de rayos X en polvo del compuesto de la fórmula I como el monohidrato



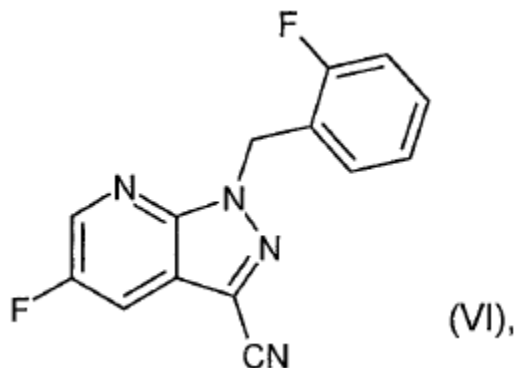
115

Figura 14: difractogramas de rayos X en polvo del compuesto de la fórmula I como el dihidrato

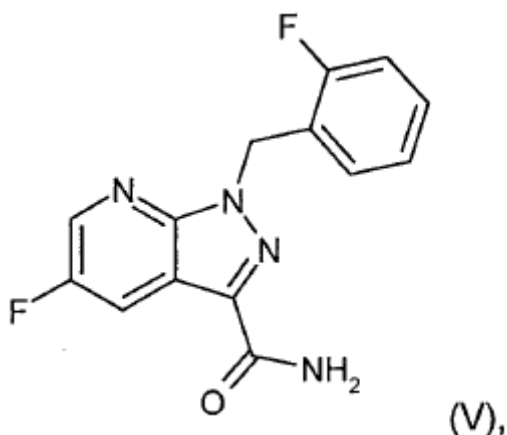


REIVINDICACIONES

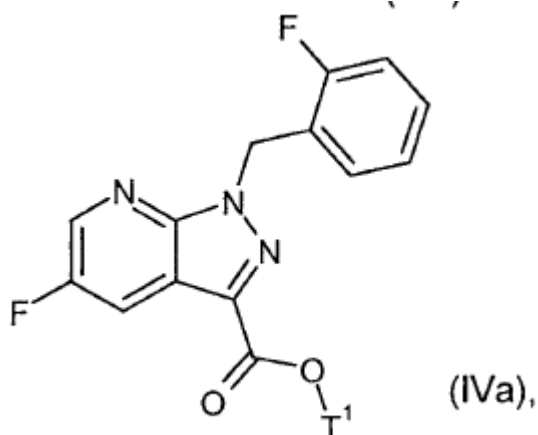
1. Procedimiento de preparación de compuestos de la fórmula (VI)



caracterizado porque se prepara el compuesto de la fórmula (V)



mediante la reacción de un éster de la fórmula (IVa)

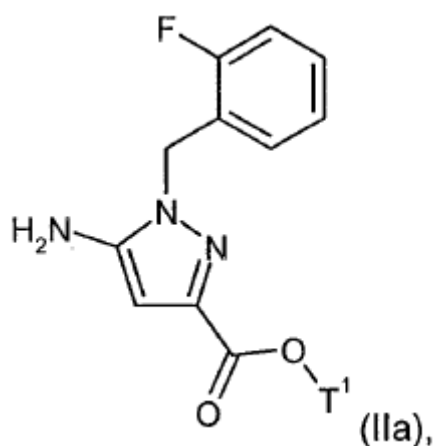


en la que

T¹ representa alquilo (C₁-C₄)

con formamida.

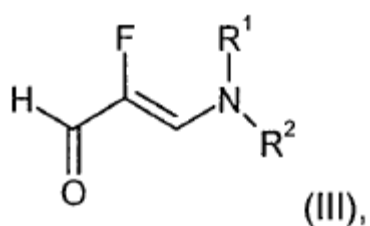
2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara un éster de la fórmula (IVa) mediante la ciclación del derivado de 5-aminopirazol (IIa)



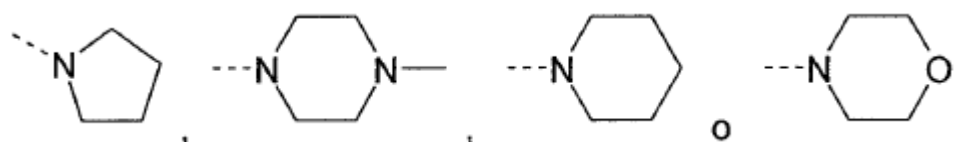
en la que

T¹ representa alquilo (C₁-C₄)

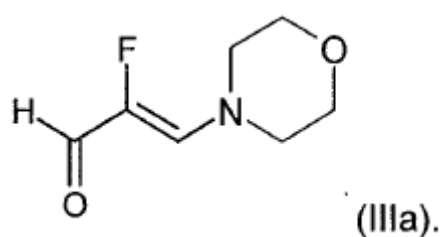
en presencia de una sal de metal alcalino y un ácido con un aldehído de la fórmula (III)



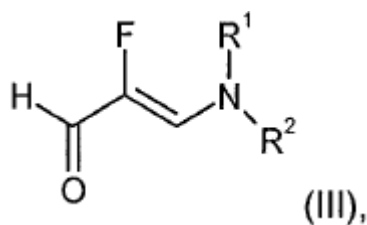
en la que R¹ y R² representan independientemente entre sí metilo, etilo, isopropilo, fenilo o junto con el átomo de nitrógeno al que está unidos representan



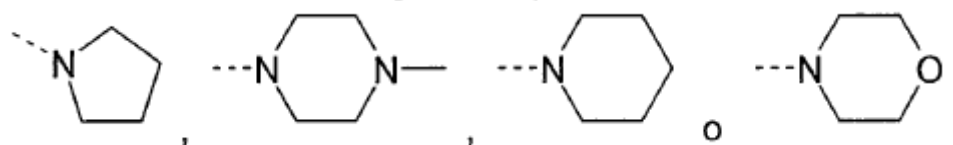
3. Procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque el aldehído usado en la reacción de ciclación es el compuesto de la fórmula (IIIa)



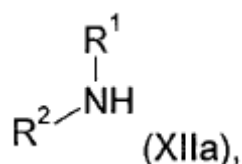
4. Procedimiento de preparación de aldehídos de la fórmula (III)



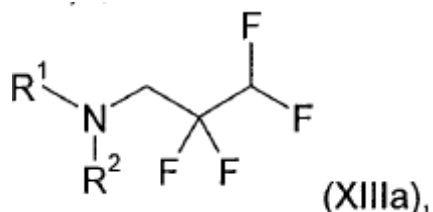
en la que R^1 y R^2 son independiente entre sí metilo, etilo, isopropilo, fenilo o junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos son



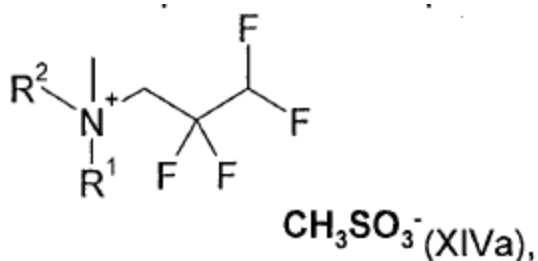
caracterizados porque se hace reaccionar anhídrido de trifluorometanosulfónico con 2,2,3,3-tetrafluoro-1-propanol sin disolvente y el trifluorometanosulfonato de 2,2,3,3-tetrafluoropropilo resultante se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula (XIIa)



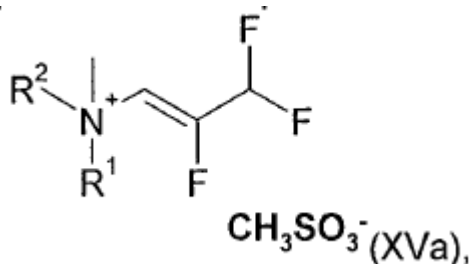
en la que R^1 y R^2 son cada uno según se define anteriormente para dar un compuesto de la fórmula (XIIIa)



en la que R^1 y R^2 son cada uno según se define anteriormente y con metanosulfonato de metilo para dar un compuesto de la fórmula (XIVa)

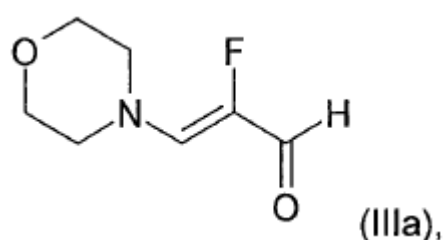


en la que R^1 y R^2 son cada uno según se define anteriormente, y con hidróxido de sodio para dar un compuesto de la fórmula (XVa)

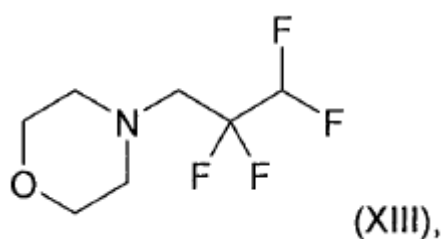


en la que R^1 y R^2 son cada uno según se define anteriormente, y finalmente con un compuesto de la fórmula (XIIa) para dar el compuesto de la fórmula (III).

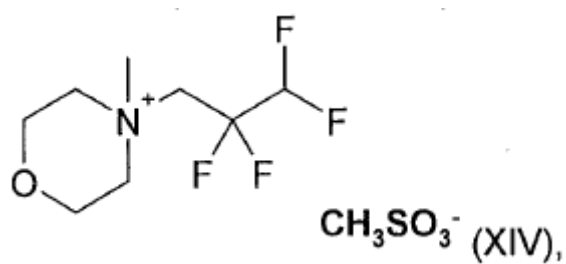
5. Procedimiento de preparación de compuestos de la fórmula (IIIa)



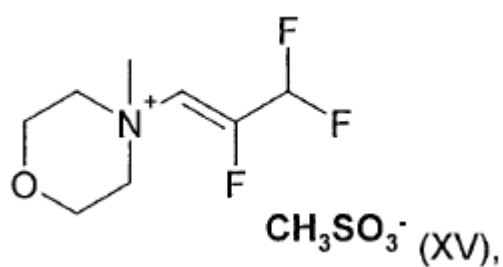
en el que se hace reaccionar el anhídrido trifluorometanosulfónico de la fórmula (X) con 2,2,3,3-tetrafluoro-1-propanol de la fórmula XI sin disolvente y el trifluorometanosulfonato de 2,2,3,3-tetrafluoropropilo resultante de la fórmula XII se hace reaccionar con morfolina dando un compuesto de la fórmula (XIII)



y con metanosulfonato de metilo para dar un compuesto de la fórmula (XIV)

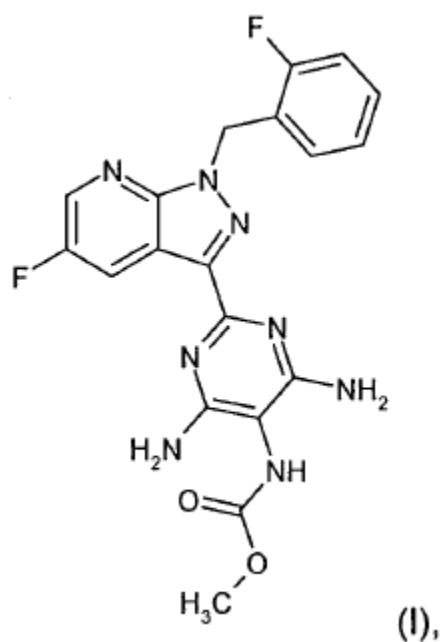


y con hidróxido de sodio para dar un compuesto de la fórmula (XV)

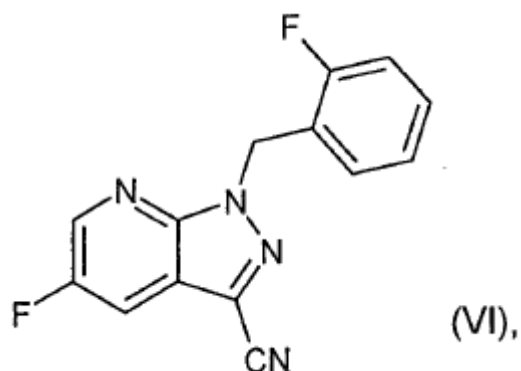


y finalmente con la adición de morfolina para dar el compuesto de la fórmula (IIIa).

6. Procedimiento de preparación del compuesto de la fórmula (I)

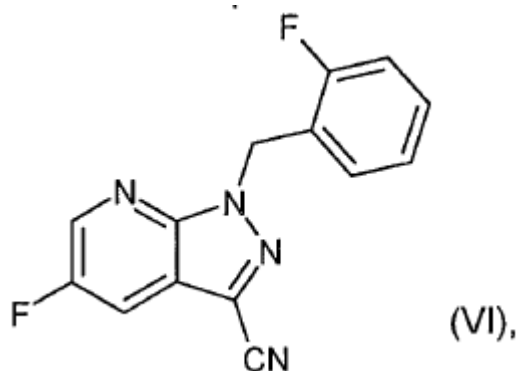


caracterizado porque se usan compuestos de la fórmula (VI)



estando caracterizados porque se preparan por el procedimiento de la reivindicación 1 y los compuestos de la fórmula (I) resultantes opcionalmente se transforman con los correspondientes (i) disolventes y/o (ii) ácidos o bases en sus solvatos, sales y/o solvatos de las sales.

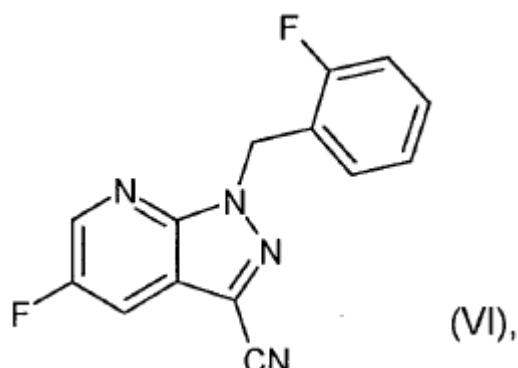
7. Procedimiento de preparación del compuesto de la fórmula (I) caracterizado porque se usan los compuestos de la fórmula (VI)



caracterizados porque se preparan por el procedimiento de las reivindicaciones 1 y 2 y los compuestos de la fórmula (I) resultantes opcionalmente

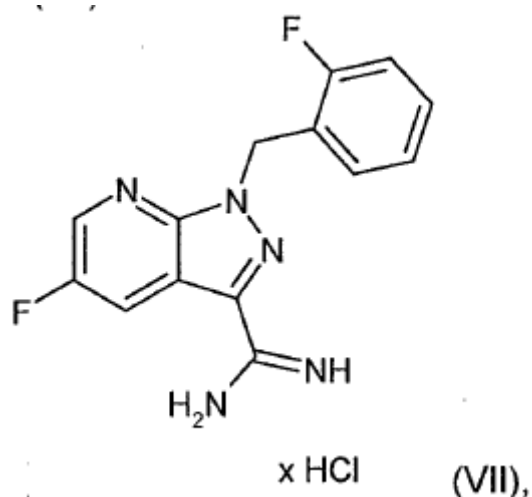
se transforman con los correspondientes (i) disolventes y/o (ii) ácidos o bases en sus solvatos, sales y/o solvatos de las sales.

8. Procedimiento de preparación del compuesto de la fórmula (I), caracterizado porque se usan compuestos de la fórmula (VI)

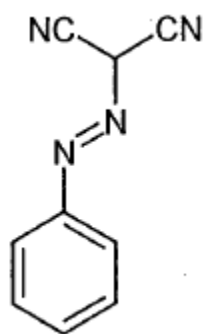


estando estos caracterizados porque se preparan por el procedimiento de las reivindicaciones 1 a 3 y los compuestos de la fórmula (I) resultantes opcionalmente se transforman con los correspondientes (i) disolventes y/o (ii) ácidos o bases en sus solvatos, sales y/o solvatos de las sales.

9. Procedimiento para preparar el compuesto (I), caracterizado porque se usa el compuesto de la fórmula (VI), este se prepara de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 3, transformando el compuesto de la fórmula (VI) en el compuesto de la fórmula (VII)

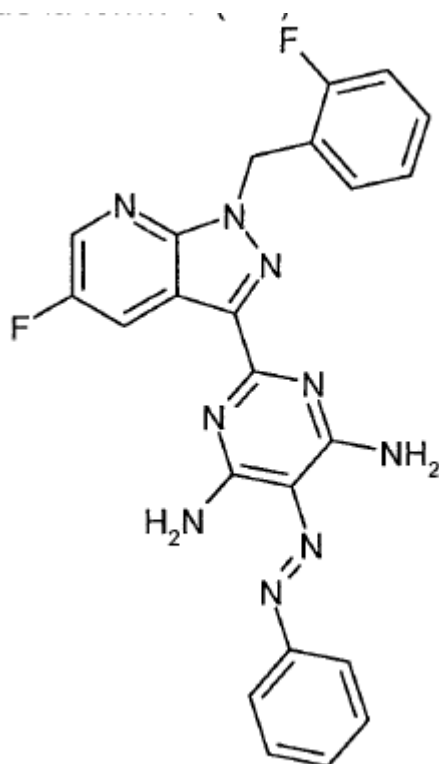


el último se hace reaccionar a continuación en un disolvente inerte en presencia de una base adecuada con el compuesto de la fórmula (VIIIa)



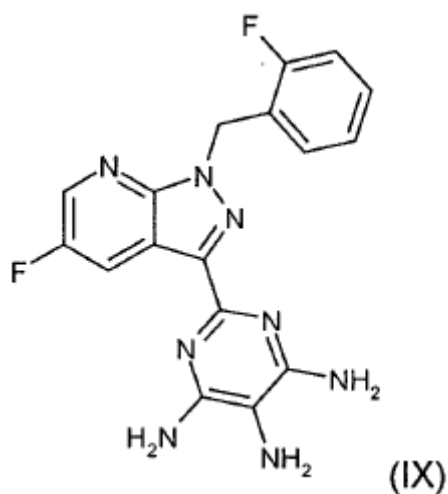
(VIIIa),

para dar el compuesto de la fórmula (VIII)



(VIII)

y a continuación reducir el último en un disolvente inerte en presencia de un agente reductor adecuado para dar el compuesto (IX)

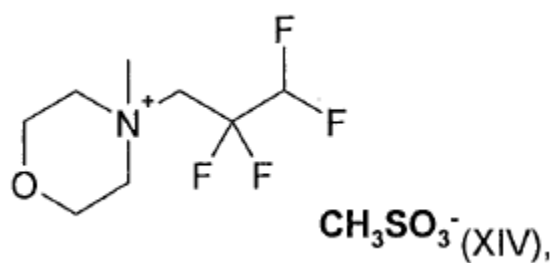


(IX)

y a continuación hacer reaccionar el último en presencia de una base adecuada con o sin disolvente con cloroformiato de metilo o con dicarbonato de dimetilo para dar el compuesto de la fórmula (I) y transformar los compuestos de la

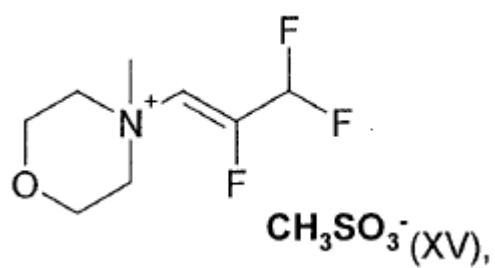
fórmula (I) resultantes opcionalmente con los correspondientes (i) disolventes y/o (ii) ácidos o bases en sus solvatos, sales y/o solvatos de las sales.

10. Compuesto de la fórmula (XIV)



y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

11. Compuesto de la fórmula (XV)



y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.