SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 14-146937- -00000-0000
Fecha: 2014-07-08 16:56:38 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 396

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

PCT- FASE NACIONAL

21. EXPEDIENTE No.

22. TITULO ***PIRIMIDINAS Y TRIAZINAS FUSIONADAS SUSTITUIDAS Y SU USO***

CLASIFICACION INTERNACIONAL

SOLICITANTES ***BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT & BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH***

DOMICILIO ***BERLIN y MONHEIM, ALEMANIA***

APODERADO ***JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS***

Bogotá, D.C.,

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 14-146937- -00000-0000
Fecha: 2014-07-08 16:56:38 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 396

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capitulo II

2 DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2013/050381 Fecha 10/01/2013

Publicación Internacional No. WO2013/104703 A1 Fecha 18/07/2013

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

PIRIMIDINAS Y TRIAZINAS FUSIONADAS SUSTITUIDAS Y SU USO

4 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP)

5 SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria

APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL	NOMBRE	IDENTIFICACIÓN	TIPO
1 BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT			[1]
2 BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH			

6 DATOS DEL SOLICITANTE

DIRECCIÓN: Müllerstr. 178 13353 y Alfred-Nobel-Strasse 10, 40789
No. TELÉFONO:
CIUDAD: BERLIN y MONHEIM
CORREO ELECTRÓNICO:
DEPARTAMENTO/ESTADO:
NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN: ALEMANIA
PAÍS DE RESIDENCIA: ALEMANIA

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

APELLIDOS	NOMBRES	NACIONALIDAD
1. FOLLMANN,	Markus	DE
2. STASCH,	Johannes-Peter	DE
3. REDLICH,	Gorden	DE
4. GRIEBENOW,	Nils	DE

DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:

8 DATOS INVENTOR (ES)

PAÍS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
ALEMANIA		KÖLN	Rosmarinweg 28 50859
ALEMANIA		SOLINGEN	Alfred-Nobel-Straße 109 42651
ALEMANIA		BOCHUM	Schadowstraße 50 44799
ALEMANIA		DORMAGEN	Kurfürstenstr. 39 41541

OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S) INVENTOR(ES)

☒ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.

9 ☐ REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO

APELLIDOS	NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
DELGADO VILLEGAS	JAIME EDUARDO	C.C . 19.270.955 T.P . 43.308 C.S.J.

DIRECCIÓN: Avda. Carrera 24 No. 37 - 31 Of. 202
No. TELÉFONO: 2444096
CIUDAD: BOGOTA D.C.
CORREO ELECTRÓNICO: info@mdelaw.com
PAÍS: COLOMBIA
No. RADICACIÓN DE PROTOCOLO DE PODER GENERAL:

10 DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO

(33) PAÍS DE ORIGEN	CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO	(32) FECHA (AAAA/MM/DD)
1. ALEMANIA	DE	10 2012 200 349.5	11/01/2012

2

10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO			
	(33) PAÍS DE ORIGEN	CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO	(32) FECHA (AAAA/MM/DD)
	1.			
	2.			

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 ☐

Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos

14 AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☐ SI ☒ NO

Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.

15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	N°	Fecha

16 FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL

Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)

JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS
APODERADO

17 ANEXOS

Documentación Técnica
Solicitud Internacional en castellano

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

Documentación Jurídica

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

Micro, pequeñas o medinas empresas
☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.
☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.

Universidades públicas o privadas
☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación

Entidades sin ánimo de lucro
☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio.
☐ Hoja de información complementaria.
☐ Otros, especificar

14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.
17. ☐ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

HOJA DE INFORMACIÓN COMPLEMENTARIA PCT

1	(12) TIPO DE SOLICITUD	NUMERO DE RADICACIÓN
☒ Patente de invención		FECHA DE PRESENTACIÓN
☐ Patente de Modelo de Utilidad		

4 (71) SOLICITANTE (S)

APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL	NOMBRE	IDENTIFICACIÓN	TIPO
2.			

6 (72) INVENTOR (ES)

APELLIDOS	NOMBRE	NACIONALIDAD
5. **LANG,**	**Dieter**	**DE**
6. **WUNDER,**	**Frank**	**DE**
7. **HÜBSCH,**	**Walter**	**DE**
8. **VAKALOPOULOS,**	**Alexandros**	**DE**
9. **TERSTEEGEN,**	**Adrian**	**DE**

7 DATOS INVENTOR (ES)

DIRECCIÓN	CIUDAD	DEPARTAMENTO/ESTADO	PAÍS RESIDENCIA
5. **Wimmersberger Str.60 42553**	**VELBERT**		**ALEMANIA**
6. **Schwarzer Weg 251 42117**	**WUPPERTAL**		**ALEMANIA**
7. **Wildsteig 22 42113**	**WUPPERTAL**		**ALEMANIA**
8. **Heinrich-Heine-Str. 79a 40721**	**HILDEN**		**ALEMANIA**
9. **Rübezahlweg 8 42111**	**WUPPERTAL**		**ALEMANIA**

9 (30) DECLARACIONES DE PRIORIDAD

PAÍS DE ORIGEN	CÓDIGO PAÍS	NÚMERO	FECHA (AAAA/MM/DD)
3.			

COLOMBIA

The Undersigned Juan Pedro Vallejo López, adult and living in Madrid, Spain, in my position of legal Representative of the company **Bayer Pharma Aktiengesellschaft** with headquarters Müllerstrasse 178, 13353 Berlin, DE which was initially incorporated in Germany, grant ample an sufficient power of attorney to: **JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS** and/or **CLEMENCIA DELGADO VILLEGAS**, attorneys, adults, residing in Bogotá (Colombia), so that on our behalf and representation, carry out in Colombia and in any other Countries all types of errands an especial procedures for the registration and renewal of all kinds of Product and Service trademarks, deposits of name and commercial logotype, industrial models and drawings, invention patents, utility models, Integrated circuits, name of domain, Copyrights, plant varieties, agricultural, veterinary and sanitary registries, capacity certificates, renewal, modification, transfer, assignment and expansions and to be responsible as general attorneys, for the supervision of all matters related to industrial and Intellectual property, being empowered to present and withdraw objections, to present appeals, to request testimonies, to receive documents, to pay legal fees, to approve exploitations, to agree on transactions on trademark agreements with third parties of legal entities, to abandon action, to substitute and to carry out all the necessary actions before any administrative authority of the aforementioned purposes' in the event that such procedures shall be transferred unto a judicial field, the legal representatives are authorized to act as plaintiff or defendant before the competent authorities, having an ample power to settle, to submit to arbitration, to waive, to present appeals and all other necessary special faculties.
For that purpose, I kindly request to grant ample powers to our attorneys, who shall be able to exercise the functions independently or collectively.
The present power of attorney revokes and cancels any other previous powers of attorney given by the Company in the territory of the Colombian Republic.
Sincerely,

ID Card No. issued in

Notarial Certificate:
The undersigned Notary Public certifies that the preceding signature reading Juan Pedro Vallejo López is authentic: that signer is legal representative of
Bayer Pharma Aktiengesellschaft
and that he is empowered to grant this power, and that said Company exists and is duly organized in accordance with the laws of Germany.
All the foregoing facts are known to the Notary due to his having examined the respective documents to which he, the Notary, attests.
Granted and signed, at Madrid, on August 22, 2011

Notary Public.

This Power of Attorney should be authenticated with the filed Notarial certificate and legalized by Apostille or by the Colombian Consulate.

Atentamente se dirige a usted Juan Pedro Vallejo López, mayor de edad y residente en Madrid, España, para manifestarle que en mi condición de Representante legal de la firma **Bayer Pharma Aktiengesellschaft** domiciliada en Müllerstrasse 178, 13353 Berlín, DE , y constituida inicialmente en Alemania, confiero poder general, amplio y suficiente a los Dres. **JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS**, y/o **CLEMENCIA DELGADO VILLEGAS**, Abogados, mayores y vecinos de Bogotá, D.C. (Colombia), para que en nuestro nombre y representación adelanten en Colombia y en otros países toda clase de diligencias y procedimientos especiales para el Registro y Renovación en su Despacho, de toda clase de Marcas de Producto y Servicio, Depósitos de Nombre y Enseña Comercial, Diseños Industriales y Patentes de Invención, Patentes modelo de Utilidad, Esquemas de Circuitos integrados, Nombres de dominio, Derechos de Autor, Variedades vegetales, registros agrícolas, veterinarios y sanitarios, certificados de capacidad, renovación, modificación, traspaso y ampliación de los mismos y atiendan como Apoderados generales todo asunto referente a la Propiedad Industrial e intelectual, quedando facultados para presentar y retirar Oposiciones, interponer recursos, solicitar testimonios, recibir documentos, cancelar costos legales, probar explotaciones, aceptar transacciones, llegar a acuerdos marcarios con terceras personas o entidades jurídicas, desistir, sustituir y hacer cuanto fuere necesario ante cualquier autoridad administrativa para los fines arriba indicados; y en caso de que el procedimiento debiera pasar a conocimiento judicial, quedan facultados para actuar como demandantes o demandados ante los Jueces que sean competentes, con poder amplio, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, interponer recursos y con todas las demás facultades especiales que fueren necesarias.
Con éste objeto, ruego le confieran personería suficiente a nuestros Apoderados quienes podrán obrar en forma conjunta o independiente e incluso sustituir el presente poder.
Atentamente,

DNI expedido en

Certificación Notarial:
El infrascrito Notario Público certifica que la firma que antecede y dice Juan Pedro Vallejo López es auténtica: que el firmante es representante legal de
Bayer Pharma Aktiengesellschaft
que tiene facultad para otorgar este poder y que dicha compañía existe y está debidamente organizada de conformidad con las Leyes de Alemania.
Todos los hechos anteriores le constan por haber examinado los documentos respectivos y de todo ello da fe.
Dado y firmado Madrid, el August 22 de 2011.

Notario Público.

Autenticarlo ante Notario con el lleno de la Certificación Notarial y refrendarlo por Apostilla o Consulado.

LEGITIMACIÓN.- Yo, MIGUEL ANGEL RODRIGUEZ GARCIA, Notario de Madrid, LEGITIMO la firma y rúbrica que antecede de D. Juan Pedro Vallejo López quien declara y reconoce como suyas las indicadas firma y rúbrica estampadas en el presente documento, del cual ha quedado constancia mediante acta autorizada por mi conforme al artículo 207 del Reglamento Notarial el día 07-04-11 bajo el número 1234 de orden de mi Protocolo.- En Madrid, a 07-04-11.- DOY FE.-

SELLO DE LEGITIMACIONES Y LEGALIZACIONES
COLEGIOS NOTARIALES
NIHIL PRIUS FIDE
A13145
FE PÚBLICA NOTARIAL
CONSEJO GENERAL DEL NOTARIADO ESPAÑOL
NOTARIADO EUROPA
NIHIL PRIUS FIDE
0152573261

Apostille (o legalización única)
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)
(Real Decreto 2433/1978, de 2 de octubre)

1. País: *España*

El presente documento público

2. Ha sido firmado por **D. Miguel Ángel Rodríguez García**

3. Actuando en calidad de *NOTARIO*

4. Se halla sellado / timbrado con *el de su Notaría*

CERTIFICADO

5. En Madrid 6. El **11 . noviembre . 2011**

7. Por el Decano del Colegio Notarial de Madrid.

8. Con el número 91891

9. Sello / timbre: 10. Firma

CONSEJO GENERAL DEL NOTARIADO ESPAÑOL
NOTARIADO EUROPA
NIHIL PRIUS FIDE
0117754999
FE PÚBLICA NOTARIAL
VEINTE CÉNTIMOS

Don Adolfo Prieto Picardo
Miembro de la Junta Directiva en funciones de Decano

6

COLOMBIA

PX 61.2(2)(c)

SIW

The Undersigned Juan Pedro Vallejo López
citizen, adult and living in Madrid in my position of legal representative of the company **Bayer Intellectual Property GmbH** with headquarters in **Alfred-Nobel-Str. 10, 40789 Monheim, DE**, which was initially incorporated at Germany, grant ample an sufficient power of attorney to: **JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS** and/or **CLEMENCIA DELGADO VILLEGAS**, attorneys, adults, residing in Bogotá (Colombia), so that on our behalf and representation, carry out in Colombia and in any other Countries all types of errands an especial procedures for the registration and renewal of all kinds of Product and Service trademarks, deposits of name and commercial logotype, industrial models and drawings, invention patents, utility models, Integrated circuits, name of domain, Copyrights, plant varieties, agricultural, veterinary and sanitary registries, capacity certificates, renewal, modification, transfer, assignment and expansions and to be responsible as general attorneys, for the supervision of all matters related to industrial and Intellectual property, being empowered to present and withdraw objections, to present appeals, to request testimonies, to receive documents, to pay legal fees, to approve exploitations, to agree on transactions on trademark agreements with third parties of legal entities, to abandon action, to substitute and to carry out all the necessary actions before any administrative authority of the aforementioned purposes' in the event that such procedures shall be transferred unto a judicial field, the legal representatives are authorized to act as plaintiff or defendant before the competent authorities, having an ample power to settle, to submit to arbitration, to waive, to present appeals and all other necessary special faculties.
For that purpose, I kindly request to grant ample powers to our attorneys, who shall be able to exercise the functions independently or collectively.
The present power of attorney revokes and cancels any other previous powers of attorney given by the Company in the territory of the Colombian Republic.
Sincerely,

ID Card No. issued in

Atentamente se dirige a usted Juan Pedro Vallejo López
mayor de edad y residente en Madrid para manifestarle que en mi condición de representante legal de la firma **Bayer Intellectual Property GmbH** domiciliada en **Alfred-Nobel-Str. 10, 40789 Monheim, DE** y constituida inicialmente en Alemania, confiero poder general, amplio y suficiente a los Dres. **JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS**, y/o **CLEMENCIA DELGADO VILLEGAS**, Abogados, mayores y vecinos de Bogotá, D.C. (Colombia), para que en nuestro nombre y representación adelanten en Colombia y en otros países toda clase de diligencias y procedimientos especiales para el Registro y Renovación en su Despacho, de toda clase de Marcas de Producto y Servicio, Depósitos de Nombre y Enseña Comercial, Diseños Industriales y Patentes de Invención, Patentes modelo de Utilidad, Esquemas de Circuitos integrados, Nombres de dominio, Derechos de Autor, Variedades vegetales, registros agrícolas, veterinarios y sanitarios, certificados de capacidad, renovación, modificación, traspaso y ampliación de los mismos y atiendan como Apoderados generales todo asunto referente a la Propiedad Industrial e intelectual, quedando facultados para presentar y retirar Oposiciones, interponer recursos, solicitar testimonios, recibir documentos, cancelar costos legales, probar explotaciones, aceptar transacciones, llegar a acuerdos marcarios con terceras personas o entidades jurídicas, desistir, sustituir y hacer cuanto fuere necesario ante cualquier autoridad administrativa para los fines arriba indicados; y en caso de que el procedimiento debiera pasar a conocimiento judicial, quedan facultados para actuar como demandantes o demandados ante los Jueces que sean competentes, con poder amplio, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, interponer recursos y con todas las demás facultades especiales que fueren necesarias.
Con éste objeto, ruego le confieran personería suficiente a nuestros Apoderados quienes podrán obrar en forma conjunta o independiente e incluso sustituir el presente poder.
Atentamente,

DNI expedido en

PIRIMIDINAS Y TRIAZINAS FUSIONADAS SUSTITUIDAS Y SU USO

La presente solicitud se refiere a pirimidinas y triazinas fusionadas sustituidas, a procesos para su preparación, a su uso solas o en combinaciones para el tratamiento y/o prevención de enfermedades, y a su uso para producir medicamentos para el tratamiento y/o prevención de enfermedades, en concreto para el tratamiento y/o prevención de trastornos cardiovasculares.

Uno de los sistemas de transmisión celular más importantes en células de mamífero es la guanosín monofosfato cíclica (GMPc). Junto con monóxido de nitrógeno (NO), que se libera desde el endotelio y transmite señales hormonales y mecánicas, forma el sistema NO/GMPc. Las guanilato ciclasas catalizan la biosíntesis de GMPc a partir de guanosín trifosfato (GTP) Los representantes de esta familia conocidos hasta la fecha pueden dividirse en dos grupos ya sea de acuerdo con características estructurales o de acuerdo con el tipo de ligandos: las guanilato ciclasas en forma de partículas pueden estimularse mediante péptidos natriuréticos, y las guanilato ciclasas solubles que pueden estimularse mediante NO. Las guanilato ciclasas solubles consisten en dos subunidades y muy probablemente contienen un grupo hemo por heterodímero, que forma parte del sitio de regulación. Esto es de vital importancia para el mecanismo de activación. NO puede unirse al átomo de hierro del grupo hemo y así aumentar de manera notable la actividad de la enzima. Las preparaciones sin grupo hemo no pueden, sin embargo,

estimularse mediante NO. El monóxido de carbono (CO) también es capaz de unirse al átomo central de hierro del grupo hemo, pero la estimulación mediante CO es mucho menor que mediante NO.

Al formar GMPc, y debido a la regulación resultante de las fosfodiesterasas, los canales iónicos y las proteín quinasas, la guanilato ciclasa juega un papel importante en varios procesos fisiológicos, en concreto en la relajación y proliferación de células del músculo liso, en la agregación plaquetaria y la adhesión plaquetaria y en la transmisión de la señal neuronal, y también en trastornos que están basados en una disrupción de los procesos anteriormente mencionados. En condiciones fisiopatológicas, el sistema NO/GMPc puede suprimirse, lo que puede conducir, por ejemplo, a hipertensión, activación plaquetaria, proliferación celular aumentada, disfunción endotelial, arteriosclerosis, angina de pecho, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, trombosis, accidente cerebrovascular y disfunción sexual.

Debido a la elevada eficiencia y bajo nivel de efectos secundarios esperados, un posible tratamiento independiente de NO para dichos trastornos dirigiendo la influencia de la vía de señalización de GMPc en organismos es un enfoque prometedor.

Hasta ahora, para la estimulación terapéutica de la guanilato ciclasa soluble, se ha hecho uso exclusivamente de compuestos como nitratos inorgánicos cuyo efecto se basa en NO. Este último se forma por bioconversión y activa la guanilato ciclasa soluble atacando al átomo central de hierro del

grupo hemo. Además de los efectos secundarios, una de las desventajas cruciales de este modo de tratamiento es el desarrollo de tolerancia.

Hace algunos años, se han descrito un número de sustancias que estimulan directamente la guanilato ciclasa soluble, es decir, sin liberación previa de NO, tales como, por ejemplo, 3-(5'-hidroximetil-2'-furil)-1-bencilindazol [YC-1; Wu y col., *Blood* 84 (1994), 4226; Mülsch y col., *Brit. J. Pharmacol.* 120 (1997), 681]. Los estimuladores más recientes de guanilato ciclasa soluble incluye entre otros BAY 41-2272, BAY 41-8543 y riociguat (BAY 63-2521) (véase, por ejemplo, Stasch J.-P. y col., *Nat. Rev. Drug Disc.* 2006; 5: 755-768; Stasch J.-P. y col., *ChemMedChem* 2009; 4: 853-865. Stasch J.-P. y col., *Circulation* 2011). 123: 2263-2273). De manera interesante, algunos de estos estimuladores de GCs, por ejemplo YC-1 o BAY 41-2272, también muestran actividad inhibidora de PDE5 además de estimulación directa de guanilato ciclasa. Para maximizar la vía de GMPc, es farmacológicamente deseable estimular la síntesis de GMPc y de manera simultánea inhibir la degradación vía PDE-5. Este principio dual es particularmente ventajoso en términos farmacológicos (véase,. por ejemplo, Oudout y col., Eur. Urol. 2011, 60, 1020-1026).

El principio dual se cumple en el contexto de la presente invención cuando los compuestos de la invención muestran un efecto en las líneas celulares indicadoras de guanilato ciclasa recombinante de acuerdo con el estudio en B-2 como la concentración mínima efectiva (CME) de ≤ 3 µM y

muestra inhibición de fosfodiesterasa 5 humana (PDE5) de acuerdo con el estudio en B-6 como CI_{50} < 100 nM.

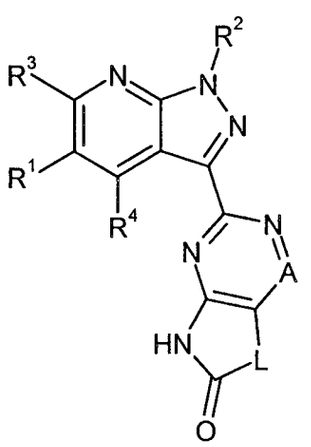
La fosfodiesterasa 5 (PDE5) es el nombre de una de las enzimas que escinden el enlace éster fosfórico en GMPc, formando 5'-guanosín monofosfato(5´-GMP). En seres humanos, la fosfodiesterasa 5 sucede predominantemente en la musculatura lisa del cuerpo cavernoso del pene y las arterias pulmonares. El bloqueo de la degradación de GMPc mediante la inhibición de PDE5 (con, por ejemplo, sildenafil, vardenafil o tadalafil) conduce a señales aumentadas de la vía de señalización de la relajación y en concreto a un aumento del aporte sanguíneo en el cuerpo cavernoso del pene y una menor presión en los vasos sanguíneos pulmonares. Se usan para el tratamiento de la disfunción eréctil y de la hipertensión arterial pulmonar. Al igual que PDE5, hay además fosfodiesterasas que escinden exclusivamente GMPc (Stasch J.-P y col. *Circulation* 2011).

Como estimuladores de la guanilato ciclasa soluble, los documentos WO 00/06568 y WO 00/06569 divulgan derivados del pirazol fusionados, y el documento WO 03/095451 divulga 3-pirimidinilpirazolopiridinas sustituidas con carbamato. Las 3-Pirimidinilpirazolopiridinas con sustituyentes fenilamida se describen en E. M. Becker y col., *BMC Pharmacology* 1 (13), 2001. El documento WO 2004/009590 describe pirazolopiridinas con 4-aminopirimidinas sustituidas para el tratamiento de trastornos del SNC. Los documentos WO 2010/065275 y WO 2011/149921 divulgan pirrolo- y dihidropiridopirimidinas

sustituidas como activadores de GCs. Como estimuladores de GCs, el documento WO 2012/004259 describe aminopirimidinas fusionadas, y los documentos WO 2012/004258, WO 2012/143510 y WO 2012/152629 pirimidinas y triazinas fusionadas. El documento WO 2012/28647 divulga pirazolopiridinas con varios azaheterociclos para el tratamiento de trastornos cardiovasculares.

Es un objetivo de la presente invención proporcionar sustancias novedosas que actúan como estimuladores de la guanilato ciclasa soluble y como estimuladores de la guanilato ciclasa e inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (principio dual) y tienen un perfil terapéutico idéntico o mejorado en comparación con los compuestos conocidos de la técnica anterior, por ejemplo respecto de sus propiedades in vivo, por ejemplo sus características farmacocinéticas y farmacodinámicas y/o su perfil metabólico y/o su relación dosis-actividad.

La presente invención proporciona compuestos de la fórmula general (I)



(I),

en la que

A representa nitrógeno o CR^5,

en el que

R^5 representa hidrógeno, deuterio, halógeno, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C_1-C_4), alquenilo (C_2-C_4), alquinilo (C_2-C_4), ciclopropilo, ciclobutilo, hidroxi, fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros que está unido mediante carbono,

en el que alquilo (C_1-C_4), alquenilo (C_2-C_4), alquinilo (C_2-C_4), fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros que está unido mediante carbono puede estar cada uno sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que comprende flúor, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C_1-C_4), difluorometoxi, trifluorometoxi, alcoxi (C_1-C_4), alcoxicarbonilo (C_1-C_4), ciclopropilo y ciclobutilo,

Lrepresenta un grupo $\#^1$-$CR^{6A}R^{6B}$-$(CR^{7A}R^{7B})_m$-$\#^2$

en el que

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

$\#^2$ es el punto de unión al anillo pirimidina o triazina,

m representa un número 0, 1 o 2,

R^{6A} representa hidrógeno, flúor, alquilo (C_1-C_4), hidroxi o amino,

en el que alquilo (C_1-C_4) puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo que consiste en flúor, trifluorometilo, hidroxi, alcoxi (C_1-C_4), hidroxicarbonilo, alcoxicarbonilo (C_1-C_4) y

amino,

R^{6B} representa hidrógeno, flúor, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C_1-C_6), ciano, cicloalquilo (C_3-C_7), difluorometoxi, trifluorometoxi o un grupo de la fórmula -M-R^{12},

en el que alquilo (C_1-C_6) puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo que consiste en flúor, ciano, trifluorometilo, cicloalquilo (C_3-C_7), difluorometoxi y trifluorometoxi,

y en el que

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

R^{12} representa -$(C=O)_r$-OR^8, -$(C=O)_r$-NR^8R^9, -C(=S)-NR^8R^9, -NR^8-(C=O)-R^{11}, -NR^8-(C=O)-OR^{11}, -NR^8-(C=O)-NR^9R^{10}, -NR^8-SO_2-NR^9R^{10}, -NR^8-SO_2-R^{11}, -$S(O)_s$-R^{11}, –SO_2-NR^8R^9, heterociclilo de 4 a 7 miembros, fenilo, bencilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros,

en la que

r representa el número 0 o 1,

srepresenta el número 0, 1 o 2,

cada uno de R^8, R^9 y R^{10}, independientemente entre sí, representa hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_8), heterociclilo de 4 a 7 miembros, fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros,

o

R^8 y R^9 junto con el átomo o átomos a los que están unidos respectivamente, forman un heterociclo de 4 a 7 miembros,

en el que el heterociclo de 4 a 7 miembros por su parte, pueden estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente el uno del otro, entre el grupo que consiste en ciano, trifluorometilo, alquilo (C_1-C_6), hidroxi, oxo, alcoxi (C_1-C_6), trifluorometoxi, alcoxicarbonilo (C_1-C_6), amino, mono-alquilamino (C_1-C_6) y di-alquilamino (C_1-C_6),

o

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

en el que el heterociclo de 4 a 7 miembros por su parte, pueden estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente el uno del otro, entre el grupo que consiste en ciano, trifluorometilo, alquilo (C_1-C_6), hidroxi, oxo, alcoxi (C_1-C_6), trifluorometoxi, alcoxicarbonilo (C_1-C_6), amino, mono-alquilamino (C_1-C_6) y di-alquilamino (C_1-C_6),

R^{11} representa alquilo (C_1-C_6) o cicloalquilo (C_3-C_7),

o

R^8 y R^{11} junto con el átomo o átomos a los que están unidos respectivamente, forman un heterociclo de 4 a 7 miembros,

en el que el heterociclo de 4 a 7 miembros por su parte, pueden estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente el uno del otro, entre el grupo que consiste en ciano, trifluorometilo, alquilo (C_1-C_6), hidroxi, oxo, alcoxi (C_1-C_6), trifluorometoxi, alcoxicarbonilo (C_1-C_6), amino, mono-alquilamino (C_1-C_6) y di-alquilamino (C_1-C_6),

y

en el que heterociclilo de 4 a 7 miembros, fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros, por su parte, pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independiente los unos de los otros entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7), hidroxi, oxo, tioxo y alcoxi (C_1-C_4),

y

en el que alquilo (C_1-C_4) mencionado anteriormente, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_8) y heterociclilo de 4 a 7 miembro grupos, a menos que se indique lo contrario, puede estar cada uno, independientemente entre sí, sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo que consiste en flúor, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7), hidroxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, alcoxi (C_1-C_4), hidroxicarbonilo, alcoxicarbonilo (C_1-C_4), amino, fenilo, heterociclilo de 4 a 7 miembros y heteroarilo de 5 o 6 miembros,

o

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

en el que el carbociclo de 3 a 6 miembros y el heterociclo de 4 a 7 miembros puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo que consiste en flúor y alquilo (C_1-C_4),

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

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

R^1 representa hidrógeno, ciano, alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), trifluorometilo, difluorometilo, cicloalquilo (C_3-C_6) o halógeno,

R^2 representa bencilo,

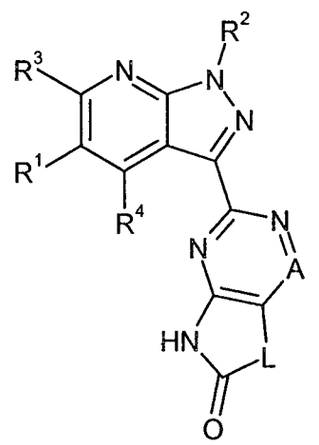
en el que el bencilo está sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí, del grupo que consiste en flúor, cloro, alquilo (C_1-C_4), ciclopropilo y alcoxi (C_1-C_4),

R^3 representa hidrógeno, ciano, alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), trifluorometilo, difluorometilo o cicloalquilo (C_3-C_6),

R^4 representa hidrógeno, ciano, alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), trifluorometilo, difluorometilo o cicloalquilo (C_3-C_6),

y los *N*-óxidos, sales, solvatos, sales de los *N*-óxidos y solvatos de los *N*-óxidos o sales de los mismos.

La presente invención proporciona compuestos de la fórmula general (I)



(I),

en la que

A representa nitrógeno o CR^5,

en el que

R^5 representa hidrógeno, deuterio, cloro, yodo, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_4), alquinilo (C_2-C_4), ciclopropilo, ciclobutilo, fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros que está unido mediante carbono,

en la que alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_4), alquinilo (C_2-C_4), fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros que está unido mediante carbono puede estar cada uno sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí, del grupo que comprende ciano, flúor, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C_1-C_4), difluorometoxi, trifluorometoxi, alcoxi (C_1-C_4), alcoxicarbonilo (C_1-C_4), hidroxi, hidroxicarbonilo, ciclopropilo, ciclobutilo y -(C=O)-$NR^{21}R^{22}$,

en la que

alquilo (C_1-C_6) puede estar opcionalmente sustituido con un grupo -NR^{13}

R^{14},

en la que

R^{13} representa hidrógeno, metilo o etilo.

en la que

etilo puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes de flúor,

R^{14} representa hidrógeno, alquilo (C_1-C_4), -(C=O)-R^{15} o -$S(O)_2$-R^{16},

en la que

alquilo (C_1-C_4) puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes de flúor,

y en el que

R^{15} representa alquilo (C_1-C_4) o cicloalquilo (C_3-C_5),

R^{16} representa alquilo (C_1-C_4) o cicloalquilo (C_3-C_5),

o

R^{13} y R^{14} junto con el átomo de nitrógeno los que están unidos, forman un heterociclo de 4 a 7 miembros,

en el que el heterociclo de 4 a 7 miembros por su parte, pueden estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente el uno del otro, entre el grupo que consiste en trifluorometilo, alquilo (C_1-C_4), hidroxi y oxo,

en la que

R^{21} representa hidrógeno o alquilo (C_1-C_4),

R^{22} representa hidrógeno o alquilo (C_1-C_4),

en el que alquilo (C_1-C_4) por su parte, puede estar en cada caso sustituido con hidroxi o flúor,

o

R^{21} y R^{22} junto con el átomo al que están unidos, forman un heterociclo de 4 a 7 miembros,

Lrepresenta un grupo $\#^1$-$CR^{6A}R^{6B}$-$(CR^{7A}R^{7B})_m$-$\#^2$

en el que

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

$\#^2$ es el punto de unión al anillo pirimidina o triazina,

m es un número 0, 1 o 2,

R^{6A} representa hidrógeno, flúor, alquilo (C_1-C_4), hidroxi o amino,

en el que alquilo (C_1-C_4) puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí, del grupo que consiste en flúor, trifluorometilo, hidroxi, alcoxi (C_1-C_4), hidroxicarbonilo, alcoxicarbonilo (C_1-C_4) y amino,

R^{6B} representa hidrógeno, flúor, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), ciano, cicloalquilo (C_3-C_7), difluorometoxi, trifluorometoxi o un grupo de la fórmula -M-R^{12},

en el que alquilo (C_1-C_6) puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí, del grupo que consiste en alcoxi (C_1-C_4), flúor, ciano, trifluorometilo, cicloalquilo (C_3-C_7), difluorometoxi y trifluorometoxi,

en el que alcoxi (C_1-C_4) puede estar sustituido con fenilo,

y en el que

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

R^{12} representa -(C=O)$_r$-OR^8, -(C=O)$_r$-NR^8R^9, -C(=S)-NR^8R^9, -NR^8-(C=O)-R^{11}, -NR^8-(C=O)-OR^{11}, -NR^8-(C=O)-NR^9R^{10}, -NR^8-SO_2-NR^9R^{10}, -NR^8-SO_2-R^{11}, -S(O)$_s$-R^{11}, –SO_2-NR^8R^9, heterociclilo de 4 a 7 miembros, fenilo, bencilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros,

en la que

r representa el número 0 o 1,

s representa el número 0, 1 o 2,

R^8, cada uno de R^9 y R^{10}, independientemente entre sí, representa hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_8), heterociclilo de 4 a 7 miembros, fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros,

o

R^8 y R^9 junto con el átomo o átomos a los que están unidos respectivamente, forman un heterociclo de 4 a 7 miembros,

en el que el heterociclo de 4 a 7 miembros por su parte, pueden estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente el uno del otro, entre el grupo que consiste en ciano, trifluorometilo, alquilo (C_1-C_6), hidroxi, oxo, alcoxi (C_1-C_6), trifluorometoxi, alcoxicarbonilo (C_1-C_6), amino, mono-alquilamino (C_1-C_6) y di-alquilamino (C_1-C_6),

o

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

en el que el heterociclo de 4 a 7 miembros por su parte, pueden estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente el uno del otro, entre el grupo que consiste en ciano, trifluorometilo, alquilo (C_1-C_6), hidroxi, oxo, alcoxi (C_1-C_6), trifluorometoxi, alcoxicarbonilo (C_1-C_6), amino, mono-alquilamino (C_1-C_6) y di-alquilamino (C_1-C_6),

R^{11} representa alquilo (C_1-C_6) o cicloalquilo (C_3-C_7),

o

R^8 y R^{11} junto con el átomo o átomos a los que están unidos respectivamente, forman un heterociclo de 4 a 7 miembros,

en el que el heterociclo de 4 a 7 miembros por su parte, pueden estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente el uno del otro, entre el grupo que consiste en ciano, trifluorometilo, alquilo (C_1-C_6), hidroxi, oxo, alcoxi (C_1-C_6), trifluorometoxi, alcoxicarbonilo (C_1-C_6), amino, mono-alquilamino (C_1-C_6) y di-alquilamino (C_1-C_6),

y

en el que heterociclilo de 4 a 7 miembros, fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros, por su parte, pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independiente los unos de los otros entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7), hidroxi, oxo, tioxo y alcoxi (C_1-C_4),

y

en el que alquilo (C_1-C_4) mencionado anteriormente, alquilo (C_1-C_6),

cicloalquilo (C_3-C_8) y heterociclilo de 4 a 7 miembro grupos, a menos que se indique lo contrario, puede estar cada uno, independientemente entre sí, sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí, del grupo que consiste en flúor, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7), hidroxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, alcoxi (C_1-C_4), hidroxicarbonilo, alcoxicarbonilo (C_1-C_4), amino, fenilo, heterociclilo de 4 a 7 miembros y heteroarilo de 5 o 6 miembros,

o

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

en el que el carbociclo de 3 a 6 miembros y el heterociclo de 4 a 7 miembros puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo que consiste en flúor y alquilo (C_1-C_4),

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

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

R^1 representa hidrógeno, flúor, ciano, alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), trifluorometilo, difluorometilo, cicloalquilo (C_3-C_6) o halógeno,

R^2 representa bencilo, 3,3,3-trifluoroprop-1-ilo, 4,4,4-trifluorobut-1-ilo o 3,3,4,4,4-pentafluorobut-1-ilo,

en el que el bencilo está sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados

independientemente entre sí, del grupo que consiste en flúor, cloro, alquilo (C_1-C_4), ciclopropilo y alcoxi (C_1-C_4),

R^3 representa hidrógeno, ciano, alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), trifluorometilo, difluorometilo o cicloalquilo (C_3-C_6),

R^4 representa hidrógeno, ciano, alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), trifluorometilo, difluorometilo o cicloalquilo (C_3-C_6),

y los *N*-óxidos, sales, solvatos, sales de los *N*-óxidos y solvatos de los *N*-óxidos o sales de los mismos.

Son compuestos de acuerdo con la invención, los compuestos de la fórmula (I) y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, los compuestos, comprendidos por la fórmula (I), de las fórmulas que se mencionan más adelante y sus sales, solvatos y solvatos de las sales y los compuestos comprendidos por la fórmula (I), que se mencionan más adelante como ejemplos funcionales, y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, si los compuestos, comprendidos por la fórmula (I), que se mencionan más adelante no son ya sales, solvatos y solvatos de las sales.

Son sales preferidas en el contexto de la presente invención, sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de acuerdo con la invención. También se incluyen sales que no son por sí mismas adecuadas para aplicaciones farmacéuticas, pero que pueden usarse, por ejemplo, para el aislamiento o purificación de los compuestos de acuerdo con la invención.

Las sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de acuerdo con

la invención incluyen sales de adición de ácidos de ácidos minerales, ácidos carboxílicos y ácidos sulfónicos, por ejemplo, sales de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido naftalenosulfónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico y ácido benzoico.

Las sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de acuerdo con la invención también incluyen bases convencionales, a modo de ejemplo, y con preferencia, sales de metal alcalino (por ejemplo, sales de sodio y potasio), sales de metal alcalinotérreo (por ejemplo, sales de calcio y magnesio) y sales de amonio obtenidas a partir de amoniaco o aminas orgánicas que tienen de 1 a 16 átomos de carbono, a modo de ejemplo, y con preferencia, etilamina, dietilamina, trietilamina, etildiisopropilamina, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, diciclohexilamina, dimetilaminoetanol, procaína, dibencilamina, N-metilmorfolina, arginina, lisina, etilendiamina y N-metilpiperidina.

En el contexto de la invención, solvatos se refiere a aquellas formas de los compuestos de acuerdo con la invención que, en el estado sólido o líquido, forman un complejo por por coordinación con moléculas de disolvente. Los hidratos son una forma específica de solvatos en los que la coordinación es con agua. Los solvatos preferidos en el contexto de la presente invención son hidratos.

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden, dependiendo de sus estructuras, existir en formas estereoisoméricas diferentes, es decir, en la forma de isómeros configuracionales o también opcionalmente como isómeros conformacionales (enantiómeros y/o diastereómeros, incluyendo aquellos en el caso de atropisómeros). Por tanto, la presente invención abarca los enantiómeros y diastereómeros, y las mezclas respectivas de los mismos. Los constituyentes estereoisoméricamente uniformes pueden aislarse de dichas mezclas de enantiómeros y/o diastereómeros de una manera conocida; se usan preferentemente procedimientos cromatográficos para esto, en particular, cromatografía HPLC en una fase aquiral o quiral.

Cuando los compuestos de acuerdo con la invención pueden apareces en formas tautoméricas, la presente invención abarca todas las formas tautoméricas.

La presente invención también abarca todas las variantes isotópicas adecuadas de los compuestos de acuerdo con la invención. En el presente documento, se entiende que una variante isotópica de un compuesto de acuerdo con la invención significa un compuesto en el que al menos un átomo dentro del compuesto de la invención se ha intercambiado por otro átomo del mismo número atómico, pero con una masa atómica diferente de la masa atómica que aparece normalmente o de forma predominante en la naturaleza. Son ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en un compuesto de acuerdo con la invención, aquellos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno,

fósforo, azufre, flúor, cloro, bromo y yodo, tales como ^{2}H (deuterio), ^{3}H (tritio), ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{17}O, ^{18}O, ^{32}P, ^{33}P, ^{33}S, ^{34}S, ^{35}S, ^{36}S, ^{18}F, ^{36}Cl, ^{82}Br, ^{123}I, ^{124}I, ^{129}I y ^{131}I. Variantes isotópicas particulares de un compuesto de acuerdo con la invención, especialmente aquellas en las que se han incorporado uno o más isótopos radiactivos, pueden ser beneficiosas, por ejemplo, para el examen de los mecanismos de acción o la distribución del ingrediente activo en el cuerpo; debido a la facilidad de preparación y detectabilidad comparativamente, especialmente, los compuestos marcados con isótopos ^{3}H o ^{14}C son adecuados para este propósito. Además, la incorporación de isótopos, por ejemplo de deuterio, puede conducir a ventajas terapéuticas particulares como consecuencia de una mayor estabilidad metabólica del compuesto, por ejemplo, una extensión de la semivida en el cuerpo o una reducción en la dosis activa requerida; dichas modificaciones de los compuestos de acuerdo con la invención pueden por tanto, en algunos casos, constituir también una realización preferida de la presente invención. Pueden prepararse variantes isotópicas de los compuestos de acuerdo con la invención mediante los procedimientos conocidos por los expertos en la materia, por ejemplo, por los procedimientos que se describen más adelante y los procedimientos descritos en los ejemplos funcionales, usando modificaciones isotópicas correspondientes de los reactivos y/o compuestos de partida respectivos.

Además, la presente invención también abarca profármacos de los compuestos de acuerdo con la invención. Aquí, el término "profármacos" se

refiere a compuestos que por su parte pueden ser biológicamente activos o inactivos, pero se convierten (por ejemplo, metabólica o hidrolíticamente) en compuestos de acuerdo con la invención durante su tiempo de residencia en el cuerpo.

En el contexto de la presente invención, los sustituyentes, a menos que se especifique lo contrario, se definen cada uno como se indica a continuación:

Alquilo en el contexto de la invención es un radical alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene el número de átomos de carbono especificado en cada caso. Los siguientes pueden mencionarse a modo de ejemplo y a modo de preferencia: metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, 1-metilpropilo, *terc*-butilo, n-pentilo, isopentilo, 1-etilpropilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, n-hexilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 3,3-dimetilbutilo, 1-etilbutilo y 2-etilbutilo.

Alcanodiilo en el contexto de la invención es un radical alquilo divalente de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. Los siguientes pueden mencionarse a modo de ejemplo y a modo de preferencia: metileno, etano-1,2-diilo, etano-1,1-diilo, propano-1,3-diilo, propano-1,1-diilo, propano-1,2-diilo, propano-2,2-diilo, butano-1,4-diilo, butano-1,2-diilo, butano-1,3-diilo y butano-2,3-diilo.

Cicloalquilo o carbociclo en el contexto de la invención es un radical alquilo monocíclico saturado que tiene el número de átomos de carbono especificado en cada caso. Los siguientes pueden mencionarse a modo de

ejemplo y a modo de preferencia: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

Alcanodiilo en el contexto de la invención es un radical alquilo divalente de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono y un doble enlace. Los siguientes pueden mencionarse a modo de ejemplo y a modo de preferencia: vinilo, alilo, isopropenilo y n-but-2-en-1-ilo.

Alquinilo en el contexto de la invención es un radical alquinilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono y un triple enlace. Los siguientes pueden mencionarse a modo de ejemplo y a modo de preferencia: etinilo, propinilo y butinilo.

Alcoxi en el contexto de la invención es un radical alcoxi de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 o de 1 a 4 átomos de carbono. Los siguientes pueden mencionarse a modo de ejemplo: metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi, 1-metilpropoxi, *n*-butoxi, isobutoxi, *terc*-butoxi, *n*-pentoxi, isopentoxi, 1-etilpropoxi, 1-metilbutoxi, 2-metilbutoxi, 3-metilbutoxi y *n*-hexoxi. Se da preferencia a un radical alcoxi de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. Los siguientes pueden mencionarse a modo de ejemplo y a modo de preferencia: metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi, 1-metilpropoxi, *n*-butoxi, isobutoxi, *terc*-butoxi.

Alcoxicarbonilo en el contexto de la invención es un radical alcoxi de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono y un grupo carbonilo unido al oxígeno. Los siguientes pueden mencionarse a modo de

ejemplo y a modo de preferencia: metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, n-propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo y *terc*-butoxicarbonilo.

Monoalquilamino en el contexto de la invención es un grupo amino que tiene un sustituyente alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los siguientes pueden mencionarse a modo de ejemplo y a modo de preferencia: metilamino, etilamino, n-propilamino, isopropilamino y terc-butilamino.

Dialquilamino en el contexto de la invención es un grupo amino que tiene dos sustituyentes alquilo iguales o diferentes, de cadena lineal o ramificada, teniendo cada uno de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos preferidos incluyen: *N,N*-dimetilamino, *N,N*-dietilamino, *N*-etil-*N*-metilamino, *N*-metil-*N*-n-propilamino, *N*-isopropil-*N*-n-propilamino, *N*-terc-butil-*N*-metilamino, *N*-etil-*N*-n-pentilamino y *N*-n-hexil-*N*-metilamino.

Heterociclilo o heterociclo en el contexto de la invención es un heterociclo saturado que tiene un total de 4 a 7 átomos de anillo, contiene uno o dos heteroátomos en el anillo del grupo que consiste en N, O, S, SO y/o SO_2 y está unido mediante un átomo de carbono del anillo. Los siguientes pueden mencionarse a modo de ejemplo: azetidinilo, oxetanilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, tiomorfolinilo y dioxidotiomorfolinilo. Se da preferencia a azetidinilo, oxetanilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo y morfolinilo.

heteroarilo de 5 o 6 miembros que está unido mediante carbono en el contexto de la invención es un heterociclo aromático (heteroaromático) que tiene un total de 5 o 6 átomos de anillo, contiene hasta tres heteroátomos en el anillo idénticos o diferentes del grupo que consiste en N, O y/o S y está unido mediante un átomo de carbono del anillo. Los siguientes pueden mencionarse a modo de ejemplo y a modo de preferencia: furilo, pirrolilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo y triazinilo. Se da preferencia a: pirazol-3-ilo, pirazol-5-ilo, pirazol-5-ilo, tiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo y pirimidinilo.

heteroarilo de 5 o 6 miembros en el contexto de la invención es un heterociclo aromático (heteroaromático) que tiene un total de 5 o 6 átomos de anillo, contiene hasta tres heteroátomos en el anillo idénticos o diferentes del grupo que consiste en N, O y/o S y está unido mediante un átomo de carbono del anillo u opcionalmente mediante un átomo de nitrógeno del anillo. Los siguientes pueden mencionarse a modo de ejemplo y a modo de preferencia: furilo, pirrolilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo y triazinilo. Se da preferencia a: piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo y triazinilo.

Halógeno en el contexto de la invención es flúor, cloro, bromo y yodo. Se da preferencia a bromo y yodo.

Un grupo oxo en el contexto de la invención es un átomo de oxígeno unido mediante un doble enlace a un átomo de carbono.

Un grupo tioxo en el contexto de la invención es un átomo de azufre unido mediante un doble enlace a un átomo de carbono.

En la fórmula del grupo en el que L o R^2 pueden representar, el punto final de la línea marcado con el símbolo $\#^1$, $\#^2$ o * no representa un átomo de carbono ni un grupo CH_2, pero es parte del enlace al átomo respectivo al que está unido L o R^2.

En el contexto de la presente invención, el término "tratamiento" o "tratando" incluye la inhibición, retardo, control, alivio, atenuación, restricción, reducción, supresión, repulsión o curación de una enfermedad, una afección, un trastorno, una lesión o un problema de salud, del desarrollo, el recorrido o el avance di dichos estados y/o los síntomas de dichos estados. El término "terapia" se entiende en el presente documento que es sinónimo del término "tratamiento".

Los términos "prevención", "profilaxis" o "preclusión" se usan simultáneamente en el contexto de la presente invención y se refieren a evitar o reducir el riesgo de contraer, experimentar, padecer o tener una enfermedad, una afección, un trastorno, una lesión o un problema de salud, o un desarrollo o avance de dichos estados y/o los síntomas de dichos estados.

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

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

A representa nitrógeno o CR^5,

en el que

R^5 representa hidrógeno, deuterio, flúor, yodo, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C_1-C_4), vinilo, alilo, etinilo, ciclopropilo, ciclobutilo, hidroxi, fenilo, pirazol-3-ilo, pirazol-4-ilo, pirazol-5-ilo o piridilo,

en el que alquilo (C_1-C_4), vinilo, alilo, etinilo, fenilo, pirazol-3-ilo, pirazol-4-ilo, pirazol-5-ilo y piridilo pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí, del grupo que consiste en flúor, difluorometilo, trifluorometilo, metilo, etilo, metoxi, etoxi, ciclopropilo y ciclobutilo,

L representa un grupo $\#^1$-$CR^{6A}R^{6B}$-$(CR^{7A}R^{7B})_m$-$\#^2$

en el que

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

$\#^2$ es el punto de unión al anillo pirimidina o triazina,

m representa un número 0 o 1,

R^{6A} representa hidrógeno, flúor, metilo, etilo, hidroxi o amino,

R^{6B} representa hidrógeno, flúor, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C_1-C_4), ciano, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o un grupo de la fórmula -M-R^{12},

en el que alquilo (C_1-C_4) puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes

seleccionados independientemente entre sí, del grupo que consiste en flúor, ciano, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, metoxi y etoxi,

y en el que

M es un enlace, metileno, etano-1,2-diilo o propano-1,3-diilo,

R^{12} representa $-(C=O)_r-OR^8$, $-(C=O)_r-NR^8R^9$, $-C(=S)-NR^8R^9$, $-NR^8-(C=O)-OR^{11}$, $-NR^8-(C=O)-NR^9R^{10}$, oxadiazolonilo, oxadiazolotionilo, fenilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, pirimidinilo o pirazinilo,

en la que

r representa el número 0 o 1,

cada uno de R^8 y R^9, independientemente entre sí, representa hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, oxetanilo, azetidinilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, fenilo, pirazolilo o piridilo,

en el que metilo, etilo e isopropilo pueden estar adicionalmente sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí, del grupo que consiste en flúor, difluorometilo, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, hidroxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, metoxi, etoxi, hidroxicarbonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo y amino,

R^{11} representa metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo, ciclobutilo,

ciclopentilo,

y

en el que oxadiazolonilo, oxadiazoletionilo, fenilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, pirimidinilo y pirazinilo por su parte pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí, del grupo que consiste en flúor, cloro, ciano, difluorometilo, trifluorometilo, metilo, etilo, isopropilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,1,2,2,2-pentafluoroetilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, hidroxi, metoxi y etoxi,

o

R^{6A} y R^{6B} junto con el carbono al que están unidos, forman un ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, azetidinilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo o anillo tetrahidropiranilo,

en el que el anillo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, azetidinilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo y anillo tetrahidropiranilo pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí, del grupo que consiste en flúor,

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

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

R^1 representa hidrógeno o flúor,

R^2 representa bencilo,

en el que el bencilo está sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados

independientemente entre sí, del grupo que consiste en flúor, metilo y metoxi,

R^3 representa hidrógeno o metilo,

R^4 representa hidrógeno,

y las sales, solvatos y solvatos de las sales de los mismos.

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

A representa nitrógeno o CR^5,

en el que

R^5 representa hidrógeno, deuterio, cloro, yodo, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C_1-C_6), vinilo, alilo, etinilo, ciclopropilo, ciclobutilo, fenilo, pirazol-3-ilo, pirazol-4-ilo, pirazol-5-ilo, pirrol-5-ilo, 1,3-tiazol-5-ilo, 1,3,4-tiadiazol-5-ilo o piridilo,

en la que alquilo (C_1-C_6), vinilo, alilo, etinilo, fenilo, pirazol-3-ilo, pirazol-4-ilo, pirazol-5-ilo, pirrol-5-ilo, 1,3-tiazol-5-ilo, 1,3,4-tiadiazol-5-ilo y piridilo pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí, del grupo que consiste en flúor, ciano, difluorometilo, trifluorometilo, metilo, etilo, isopropilo, metoxi, etoxi, hidroxi, alcoxicarbonilo (C_1-C_4), hidroxicarbonilo, ciclopropilo, ciclobutilo y -(C=O)-$NR^{21}R^{22}$,

en la que

alquilo (C_1-C_6) puede estar opcionalmente sustituido con un grupo -NR^{13} R^{14},

en la que

R^{13} representa hidrógeno, metilo o etilo.

en la que

etilo puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes de flúor,

R^{14} representa hidrógeno, alquilo (C_1-C_4), -(C=O)-R^{15} o -$S(O)_2$-R^{16},

en la que

alquilo (C_1-C_4) puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes de flúor,

y en el que

R^{15} representa alquilo (C_1-C_4) o cicloalquilo (C_3-C_5),

R^{16} representa alquilo (C_1-C_4) o cicloalquilo (C_3-C_5),

o

R^{13} y R^{14} junto con el átomo de nitrógeno los que están unidos, forman un heterociclo de 4 a 6 miembros,

en el que el heterociclo de 4 a 6 miembros por su parte, pueden estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente el uno del otro, entre el grupo que consiste en trifluorometilo, alquilo (C_1-C_4) y oxo,

y en el que

R^{21} representa hidrógeno o alquilo (C_1-C_4),

R^{22} representa hidrógeno o alquilo (C_1-C_4),

en el que alquilo (C_1-C_4) por su parte, puede estar en cada caso sustituido con hidroxi o flúor,

o

R^{21} y R^{22} junto con el átomo al que están unidos, forman un

heterociclo de 4 a 7 miembros,

Lrepresenta un grupo $\#^1$-$CR^{6A}R^{6B}$-$(CR^{7A}R^{7B})_m$-$\#^2$

en el que

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

$\#^2$ es el punto de unión al anillo pirimidina o triazina,

m representa un número 0 o 1,

R^{6A} representa hidrógeno, flúor, metilo, etilo, hidroxi o amino,

R^{6B} representa hidrógeno, flúor, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C_1-C_4), alquenilo (C_2-C_6), ciano, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o un grupo de la fórmula -M-R^{12},

en el que alquilo (C_1-C_4) puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí, del grupo que consiste en alcoxi (C_1-C_4), flúor, ciano, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, difluorometoxi y trifluorometoxi,

en el que alcoxi (C_1-C_4) puede estar sustituido con fenilo,

y en el que

M representa un enlace, metileno, etano-1,2-diilo o propano-1,3-diilo,

R^{12} representa -$(C=O)_r$-OR^8, -$(C=O)_r$-NR^8R^9, -$C(=S)$-NR^8R^9, -NR^8-$(C=O)$-OR^{11}, -NR^8-$(C=O)$-NR^9R^{10}, oxadiazolonilo, oxadiazolotionilo, fenilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, pirimidinilo o pirazinilo,

en la que

r representa el número 0 o 1,

cada uno de R^8 y R^9, independientemente entre sí, representa hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, oxetanilo, azetidinilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, fenilo, pirazolilo o piridilo,

en el que metilo, etilo e isopropilo pueden estar adicionalmente sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí, del grupo que consiste en flúor, difluorometilo, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, hidroxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, metoxi, etoxi, hidroxicarbonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo y amino,

R^{11} representa metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo,

y

en el que oxadiazolonilo, oxadiazoletionilo, fenilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, pirimidinilo y pirazinilo por su parte pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí, del grupo que consiste en flúor, cloro, ciano, difluorometilo, trifluorometilo, metilo, etilo, isopropilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,1,2,2,2-pentafluoroetilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, hidroxi, metoxi y etoxi,

o

R^{6A} y R^{6B} junto con el carbono al que están unidos, forman un

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

en el que el anillo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, azetidinilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo y anillo tetrahidropiranilo pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí, del grupo que consiste en flúor,

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

R^{7B} representa hidrógeno, flúor, metilo, etilo, trifluorometilo o alcoxicarbonilo (C_1-C_4),

R^1 representa hidrógeno o flúor,

R^2 representa bencilo, 3,3,3-trifluoroprop-1-ilo, 4,4,4-trifluorobut-1-ilo o 3,3,4,4,4-pentafluorobut-1-ilo,

en el que el bencilo está sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí, del grupo que consiste en flúor, metilo y metoxi,

R^3 representa hidrógeno, metilo o trifluorometilo,

R^4 representa hidrógeno,

y las sales, solvatos y solvatos de las sales de los mismos.

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

A representa nitrógeno o CR^5,

en el que

R^5 representa hidrógeno, metilo, etilo, vinilo, etinilo, hidroxi, pirazol-5-

ilo o piridilo,

en el que metilo, etilo, vinilo y etinilo están sustituidos con 1 sustituyente ciclopropilo,

y

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

Lrepresenta un grupo $\#^1$-$CR^{6A}R^{6B}$-$(CR^{7A}R^{7B})_m$-$\#^2$

en el que

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

$\#^2$ es el punto de unión al anillo pirimidina o triazina,

m es un número 0,

R^{6A} representa hidrógeno, flúor, metilo, etilo, hidroxi o amino,

R^{6B} representa hidrógeno, flúor, difluorometilo, trifluorometilo, metilo, etilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o un grupo de la fórmula -M-R^{12},

en el que metilo y etilo pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí, del grupo que consiste en flúor, ciano, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, metoxi y etoxi,

y en el que

M representa un enlace,

R^{12} representa -$(C=O)_r$-NR^8R^9, fenilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo o pirimidinilo,

en la que

r representa el número 1,

cada uno de R^8 y R^9, independientemente entre sí, representa hidrógeno o ciclopropilo,

y

en la que fenilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadizaolilo y pirimidinilo pueden a su vez estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes se selecciona independientemente entre el grupo de flúor, difluorometilo, trifluorometilo, metilo, etilo, isopropilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,1,2,2,2-pentafluoroetilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopropilmetilo y ciclobutilmerilo,

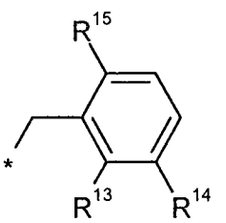
o

R^{6A} y R^{6B} junto con el carbono al que están unidos, forman un ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, azetidinilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo o anillo tetrahidropiranilo,

en el que el anillo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, azetidinilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo y anillo tetrahidropiranilo pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí, del grupo que consiste en flúor,

R^1 representa hidrógeno o flúor,

R^2 representa un grupo de la fórmula



en la que

* es el punto de unión a la pirazolopiridina,

R^{13} representa flúor,

R^{14} representa hidrógeno, flúor, metilo o metoxi,

R^{15} representa hidrógeno o flúor,

R^{3} representa hidrógeno o metilo,

R^{4} representa hidrógeno,

y las sales, solvatos y solvatos de las sales de los mismos.

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

A representa nitrógeno o CR^5,

en el que

R^5 representa hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), vinilo, etinilo, pirazol-5-ilo, pirrol-5-ilo, 1,3-tiazol-5-ilo, 1,3,4-tiadiazol-5-ilo o piridilo,

en el que alquilo (C_1-C_6), vinilo y etinilo puede estar sustituido con 1 sustituyente metilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, hidroxi, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, ciclopropilo o -(C=O)-$NR^{21}R^{22}$,

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

en la que 1,3-tiazol-5-ilo y 1,3,4-tiadiazol-5-ilo independientemente entre sí pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en metilo y etilo,

en el que pirrol-5-ilo puede estar sustituido con metilo y ciano,

y en el que

R^{21} representa hidrógeno o alquilo (C_1-C_4),

R^{22} representa hidrógeno o alquilo (C_1-C_4),

o

representa un grupo -CH_2-NR^{13} R^{14} o -CH_2-CH_2-NR^{13} R^{14},

en la que

R^{13} representa hidrógeno, metilo o etilo.

R^{14} representa hidrógeno, metilo, etilo, -(C=O)-R^{15} o -$S(O)_2$-R^{16},

en la que

etilo puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes de flúor,

y en el que

R^{15} representa metilo, etilo o ciclopropilo,

R^{16} representa metilo, etilo o ciclopropilo,

o

R^{13} y R^{14} junto con el átomo de nitrógeno los que están unidos, forman un heterociclo de 5 o 6 miembros,

en el que el heterociclo de 5 o 6 miembros por su parte puede estar sustituido con oxo,

Lrepresenta un grupo $\#^1$-$CR^{6A}R^{6B}$-$(CR^{7A}R^{7B})_m$-$\#^2$,

en el que

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

$\#^2$ es el punto de unión al anillo pirimidina o triazina,

m representa un número 0,

R^{6A} representa hidrógeno, metilo, etilo, hidroxi o amino,

R^{6B} representa hidrógeno, flúor, difluorometilo, trifluorometilo, 1,1,2,2,2-pentafluoroet-1-ilo, metilo, etilo, alilo, but-3-en-1-ilo o un grupo de la fórmula -M-R^{12},

en el que metilo y etilo pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí, del grupo que consiste en flúor, ciano, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, metoxi y etoxi,

en el que metoxi y etoxi puede estar sustituido con fenilo,

y en el que

M representa un enlace,

R^{12} representa -$(C=O)_r$-NR^8R^9 o 1,3,4-tiadiazol-5-ilo,

en la que

r representa el número 1,

cada uno de R^8 y R^9, independientemente entre sí, representa hidrógeno o ciclopropilo,

y

en el que 1,3,4-tiadiazol-5-ilo puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí, del grupo que consiste en flúor, trifluorometilo, metilo y etilo,

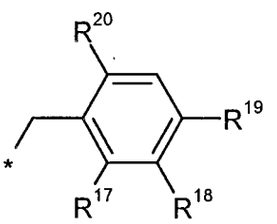
o

R^{6A} y R^{6B} junto con el carbono al que están unidos, forman un ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, azetidinilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo o anillo tetrahidropiranilo,

en el que el anillo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, azetidinilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo y anillo tetrahidropiranilo pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí, del grupo que consiste en flúor,

R^1 representa hidrógeno o flúor,

R^2 representa un grupo de la fórmula



en la que

* es el punto de unión a la pirazolopiridina,

y

R^{17}, R^{18}, R^{19} y R^{20}, independientemente entre sí, representan hidrógeno, flúor, metilo o metoxi,

con la condición de que al menos uno de los radicales R^{17}, R^{18}, R^{19} o R^{20} sea distinto de hidrógeno,

y

con la condición de que al menos uno de los radicales R^{17}, R^{18}, R^{19} o R^{20} es hidrógeno,

o

R^2 representa 3,3,3-trifluoroprop-1-ilo o 3,3,4,4,4-pentafluorobut-1-ilo,

R^3 representa hidrógeno, metilo o trifluorometilo,

R^4 representa hidrógeno,

y las sales, solvatos y solvatos de las sales de los mismos.

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

A representa nitrógeno o CR^5,

en el que

R^5 representa hidrógeno, metilo, etilo, propilo, vinilo, etinilo, pirazol-5-ilo, pirrol-5-ilo, 1,3-tiazol-5-ilo, 1,3,4-tiadiazol-5-ilo o piridilo,

en el que metilo, etilo, propilo, vinilo y etinilo puede estar sustituido con 1 sustituyente metilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, hidroxi, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, ciclopropilo o $-(C=O)-NR^{21}R^{22}$,

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

en la que 1,3-tiazol-5-ilo y 1,3,4-tiadiazol-5-ilo independientemente entre sí pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre el

grupo que consiste en metilo y etilo,

en el que pirrol-5-ilo puede estar sustituido con metilo y ciano,

y en el que

R^{21} representa hidrógeno o alquilo (C_1-C_4),

R^{22} representa hidrógeno o alquilo (C_1-C_4),

o

representa un grupo -CH_2-NR^{13} R^{14} o -CH_2-CH_2-NR^{13} R^{14},

en la que

R^{13} representa hidrógeno o metilo,

R^{14} representa hidrógeno, metilo, etilo, -(C=O)-R^{15} o -$S(O)_2$-R^{16},

en la que

etilo puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes de flúor,

en la que

R^{15} representa metilo, etilo o ciclopropilo,

R^{16} representa metilo, etilo o ciclopropilo,

o

R^{13} y R^{14} junto con el átomo de nitrógeno los que están unidos, forman un heterociclo de 5 miembros,

en el que el heterociclo de 5 miembros por su parte puede estar sustituido con oxo,

Lrepresenta un grupo #^{1}-$CR^{6A}R^{6B}$-$(CR^{7A}R^{7B})_m$-#^{2},

en el que

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

$\#^2$ es el punto de unión al anillo pirimidina o triazina,

m representa un número 0,

R^{6A} representa hidrógeno, metilo, etilo, hidroxi o amino,

R^{6B} representa hidrógeno, trifluorometilo, 1,1,2,2,2-pentafluoroet-1-ilo, metilo, etilo, alilo, but-3-en-1-ilo o un grupo de la fórmula -M-R^{12},

en el que metilo y etilo pueden estar sustituidos con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí, del grupo que consiste en flúor, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, metoxi y etoxi,

en el que metoxi y etoxi puede estar sustituido con fenilo,

y en el que

M representa un enlace,

R^{12} representa -$(C=O)_r$-NR^8R^9 o tiadiazolilo,

en la que

r representa el número 1,

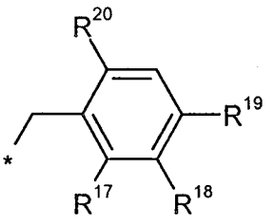
cada uno de R^8 y R^9, independientemente entre sí, representa hidrógeno o ciclopropilo,

o

R^{6A} y R^{6B}, junto con el carbono al que están unidos, forman un anillo ciclopropilo o ciclopentilo,

R^1 representa hidrógeno o flúor,

R^2 representa un grupo de la fórmula



en la que

* es el punto de unión a la pirazolopiridina,

y

R^{17}, R^{18}, R^{19} y R^{20}, independientemente entre sí, representan hidrógeno, flúor, metilo o metoxi,

con la condición de que al menos uno de los radicales R^{17}, R^{18}, R^{19} o R^{20} sea distinto de hidrógeno,

con la condición de que al menos uno de los radicales R^{17}, R^{18}, R^{19} o R^{20} es hidrógeno,

y

con la condición de que en cada caso solo uno de los radicales R^{17}, R^{18}, R^{19} o R^{20} represente metilo o metoxi,

o

R^2 representa 3,3,3-trifluoroprop-1-ilo o 3,3,4,4,4-pentafluorobut-1-ilo,

R^3 representa hidrógeno, metilo o trifluorometilo,

R^4 representa hidrógeno,

y las sales, solvatos y solvatos de las sales de los mismos.

Se da preferencia particular en el contexto de la presente invención a

compuestos de la fórmula (I) en la que

A representa nitrógeno o CR^5,

en el que

R^5 representa metilo o pirazol-5-ilo,

en el que el metilo está sustituido con un grupo $-NR^{13}R^{14}$,

en la que

R^{13} representa hidrógeno,

R^{14} representa hidrógeno, metilo, etilo o $-S(O)_2-R^{16}$,

en la que

etilo puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes de flúor,

y en el que

R^{16} representa metilo o ciclopropilo,

o

R^{13} y R^{14} junto con el átomo de nitrógeno los que están unidos, forman un heterociclo de 5 miembros,

en el que el heterociclo de 5 miembros por su parte puede estar sustituido con oxo,

Lrepresenta un grupo $\#^1-CR^{6A}R^{6B}-(CR^{7A}R^{7B})_m-\#^2$,

en el que

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

$\#^2$ es el punto de unión al anillo pirimidina o triazina,

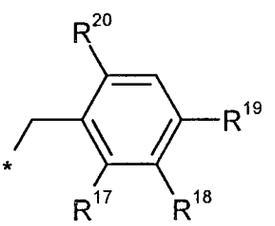
m representa un número 0,

R^{6A} representa metilo,

R^{6B} representa metilo,

R^1 representa hidrógeno o flúor,

R^2 representa un grupo de la fórmula



en la que

* es el punto de unión a la pirazolopiridina,

y

R^{17}, R^{18}, R^{19} y R^{20}, independientemente entre sí, representan hidrógeno, flúor, metilo o metoxi,

con la condición de que al menos uno de los radicales R^{17}, R^{18}, R^{19} o R^{20} sea distinto de hidrógeno,

con la condición de que al menos uno de los radicales R^{17}, R^{18}, R^{19} o R^{20} es hidrógeno,

y

con la condición de que en cada caso solo uno de los radicales R^{17}, R^{18}, R^{19} o R^{20} represente metilo o metoxi,

R^3 representa hidrógeno, metilo o trifluorometilo,

R^4 representa hidrógeno,

y las sales, solvatos y solvatos de las sales de los mismos.

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

A representa nitrógeno o CR^5,

en el que

R^5 representa hidrógeno,

L representa un grupo $\#^1\text{-}CR^{6A}R^{6B}\text{-}(CR^{7A}R^{7B})_m\text{-}\#^2$,

en el que

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

$\#^2$ es el punto de unión al anillo pirimidina o triazina,

m es un número 0,

R^{6A} representa amino,

R^{6B} representa hidrógeno, flúor, difluorometilo, trifluorometilo, metilo, etilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o un grupo de la fórmula $\text{-M-}R^{12}$,

en el que metilo y etilo pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí, del grupo que consiste en flúor, ciano, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, metoxi y etoxi,

y en el que

M representa un enlace,

R^{12} representa $\text{-}(C{=}O)_r\text{-}NR^8R^9$, fenilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo o pirimidinilo,

en la que

r representa el número 1,

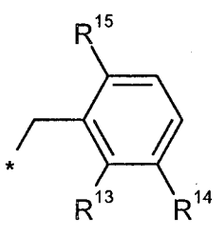
cada uno de R^8 y R^9, independientemente entre sí, representa hidrógeno o ciclopropilo,

y

en la que fenilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadizaolilo y pirimidinilo pueden a su vez estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes se selecciona independientemente entre sí, entre el grupo que consiste en flúor, difluorometilo, trifluorometilo, metilo, etilo, isopropilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,1,2,2,2-pentafluoroetilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopropilmetilo y ciclobutilmerilo,

R^1 representa hidrógeno o flúor,

R^2 es un grupo de la fórmula



en la que

* es el punto de unión a la pirazolopiridina,

R^{13} representa flúor,

R^{14} representa hidrógeno, flúor, metilo o metoxi,

R^{15} representa hidrógeno o flúor,

R^3 representa hidrógeno o metilo,

R^4 representa hidrógeno,

y las sales, solvatos y solvatos de las sales de los mismos.

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

A representa nitrógeno o CR^5,

en el que

R^5 representa hidrógeno,

L representa un grupo $\#^1\text{-}CR^{6A}R^{6B}\text{-}(CR^{7A}R^{7B})_m\text{-}\#^2$,

en el que

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

$\#^2$ es el punto de unión al anillo pirimidina o triazina,

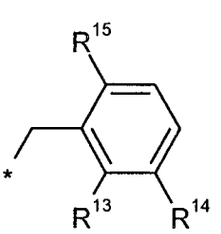
m es un número 0,

R^{6A} representa metilo o hidroxi,

R^{6B} representa pentafluoroetilo o ciclopropilmetilo,

R^1 representa hidrógeno o flúor,

R^2 es un grupo de la fórmula



en la que

* es el punto de unión a la pirazolopiridina,

R^{13} representa flúor,

R^{14} representa hidrógeno, flúor, metilo o metoxi,

R^{15} representa hidrógeno o flúor,

R^3 representa hidrógeno o metilo,

R^4 representa hidrógeno,

y las sales, solvatos y solvatos de las sales de los mismos.

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

A representa nitrógeno o CR^5,

en el que

R^5 representa hidrógeno,

L representa un grupo $\#^1\text{-}CR^{6A}R^{6B}\text{-}(CR^{7A}R^{7B})_m\text{-}\#^2$,

en el que

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

$\#^2$ es el punto de unión al anillo pirimidina o triazina,

m es un número 0,

R^{6A} representa amino,

R^{6B} representa hidrógeno, flúor, difluorometilo, trifluorometilo, metilo, etilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o un grupo de la fórmula -M-R^{12},

en el que metilo y etilo pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí, del grupo que consiste en flúor,

ciano, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, metoxi y etoxi,

y en el que

M representa un enlace,

R^{12} representa $-(C=O)_r-NR^8R^9$, fenilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo o pirimidinilo,

en la que

r representa el número 1,

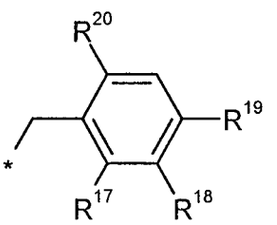
cada uno de R^8 y R^9, independientemente entre sí, representa hidrógeno o ciclopropilo,

y

en la que fenilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadizaolilo y pirimidinilo pueden a su vez estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes se selecciona independientemente entre sí, entre el grupo que consiste en flúor, difluorometilo, trifluorometilo, metilo, etilo, isopropilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,1,2,2,2-pentafluoroetilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopropilmetilo y ciclobutilmerilo,

R^1 representa hidrógeno o flúor,

R^2 representa un grupo de la fórmula



en la que

* es el punto de unión a la pirazolopiridina,

y

R^{17}, R^{18}, R^{19} y R^{20}, independientemente entre sí, representan hidrógeno, flúor, metilo o metoxi,

con la condición de que al menos uno de los radicales R^{17}, R^{18}, R^{19} o R^{20} sea distinto de hidrógeno,

con la condición de que al menos uno de los radicales R^{17}, R^{18}, R^{19} o R^{20} es hidrógeno,

y

con la condición de que en cada caso solo uno de los radicales R^{17}, R^{18}, R^{19} o R^{20} represente metilo o metoxi,

R^3 representa hidrógeno o metilo,

R^4 representa hidrógeno,

y las sales, solvatos y solvatos de las sales de los mismos.

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

A representa nitrógeno o CR^5,

en el que

R^5 representa hidrógeno,

Lrepresenta un grupo $\#^1\text{-}CR^{6A}R^{6B}\text{-}(CR^{7A}R^{7B})_m\text{-}\#^2$,

en el que

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

$\#^2$ es el punto de unión al anillo pirimidina o triazina,

m representa un número 0,

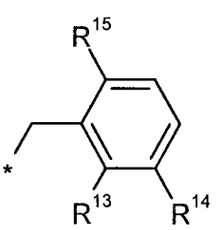
R^{6A} representa hidroxi,

R^{6B} representa 2,2,2-trifluoroetilo, pentafluoroetilo o alquilo (C_1-C_4),

en la que el alquilo (C_1-C_4) puede estar sustituido con 1 sustituyente seleccionado del grupo que consiste en cicloalquilo (C_1-C_7), difluorometoxi, trifluorometoxi y alcoxi (C_1-C_4),

R^1 representa hidrógeno o flúor,

R^2 representa un grupo de la fórmula



en la que

* es el punto de unión a la pirazolopiridina,

R^{13} representa flúor,

R^{14} representa hidrógeno, flúor, metilo o metoxi,

R^{15} representa hidrógeno o flúor,

R^3 representa hidrógeno o metilo,

R^4 representa hidrógeno,

y las sales, solvatos y solvatos de las sales de los mismos.

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

A representa nitrógeno o CR^5,

en el que

R^5 representa hidrógeno,

Lrepresenta un grupo $\#^1\text{-}CR^{6A}R^{6B}\text{-}(CR^{7A}R^{7B})_m\text{-}\#^2$,

en el que

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

$\#^2$ es el punto de unión al anillo pirimidina o triazina,

m es un número 0,

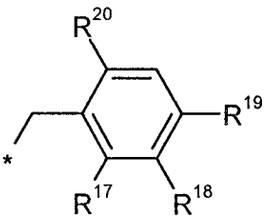
R^{6A} representa hidroxi,

R^{6B} representa 2,2,2-trifluoroetilo, pentafluoroetilo o alquilo (C_1-C_4),

en la que el alquilo (C_1-C_4) puede estar sustituido con 1 sustituyente seleccionado del grupo que consiste en cicloalquilo (C_1-C_7), difluorometoxi, trifluorometoxi y alcoxi (C_1-C_4),

R^1 representa hidrógeno o flúor,

R^2 es un grupo de la fórmula



en el que

* es el punto de unión a la pirazolopiridina,

y

R^{17}, R^{18}, R^{19} y R^{20}, independientemente entre sí, representan hidrógeno, flúor, metilo o metoxi,

con la condición de que al menos uno de los radicales R^{17}, R^{18}, R^{19} o R^{20} sea distinto de hidrógeno,

con la condición de que al menos uno de los radicales R^{17}, R^{18}, R^{19} o R^{20} es hidrógeno,

y

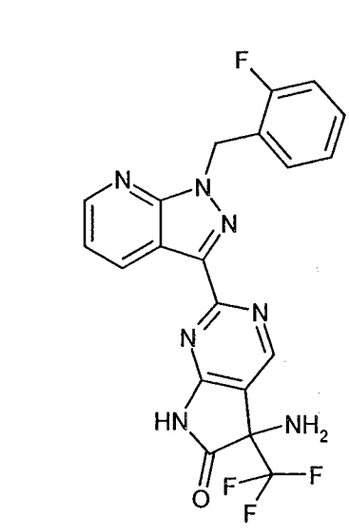
con la condición de que en cada caso solo uno de los radicales R^{17}, R^{18}, R^{19} o R^{20} represente metilo o metoxi,

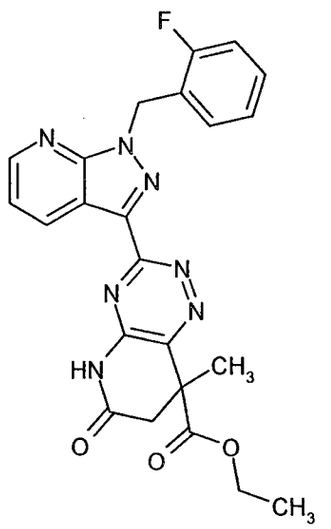
R^3 representa hidrógeno o metilo,

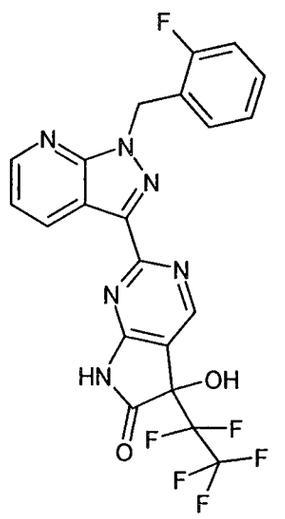
R^4 representa hidrógeno,

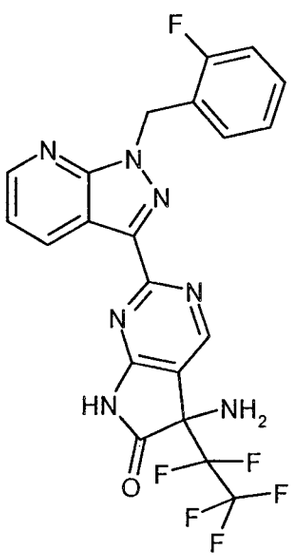
y las sales, solvatos y solvatos de las sales de los mismos.

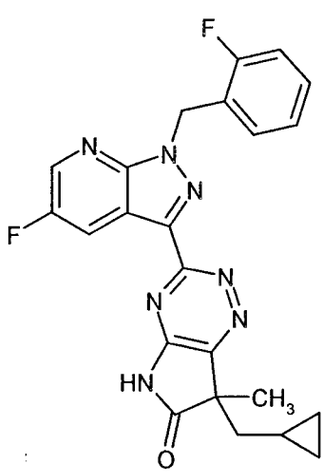
En el contexto de la presente invención, se da preferencia a los compuestos de las siguientes fórmulas estructurales:

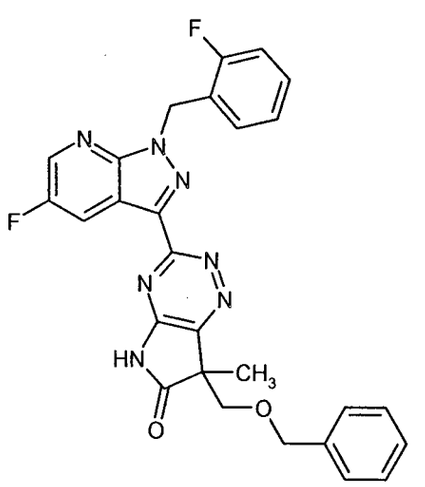


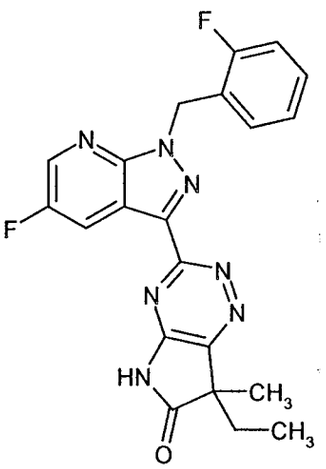


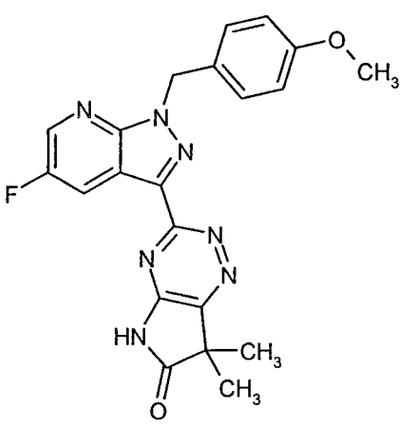


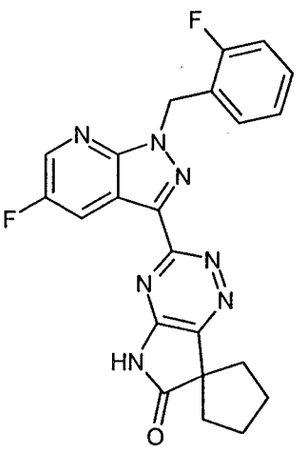


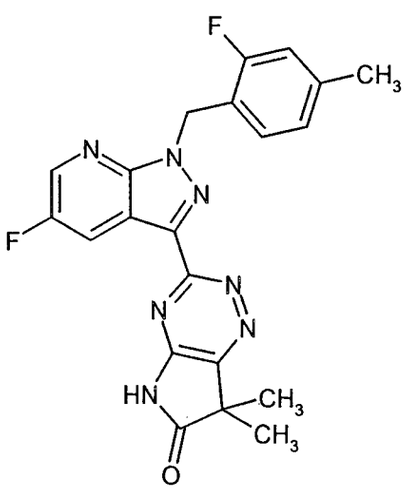


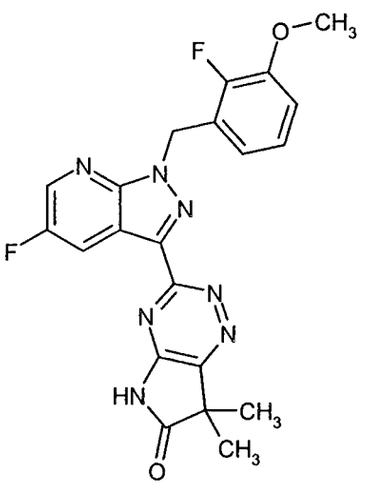


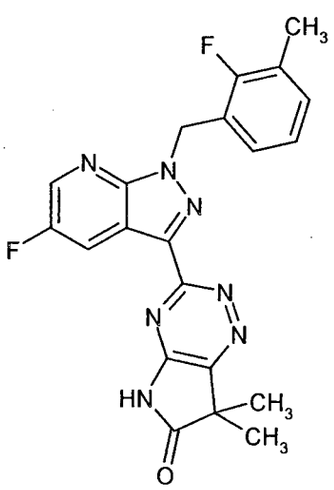


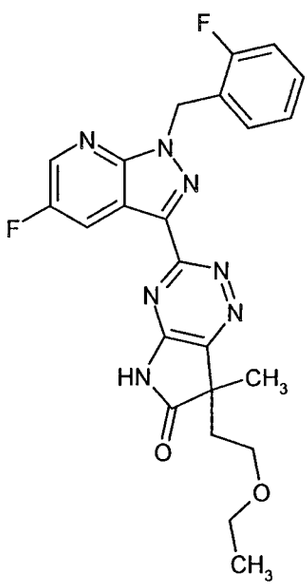


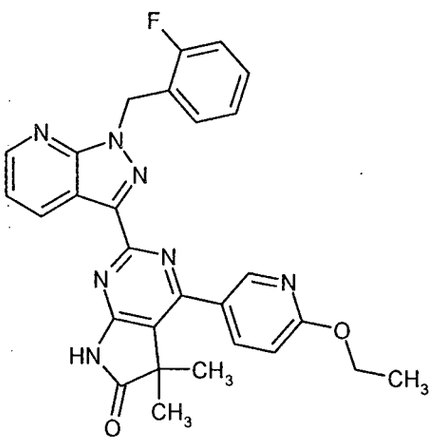


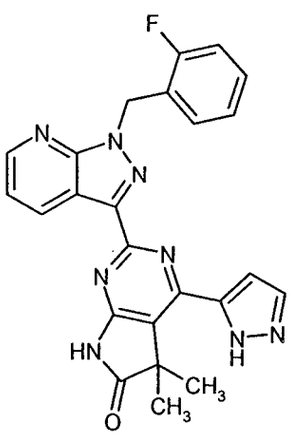


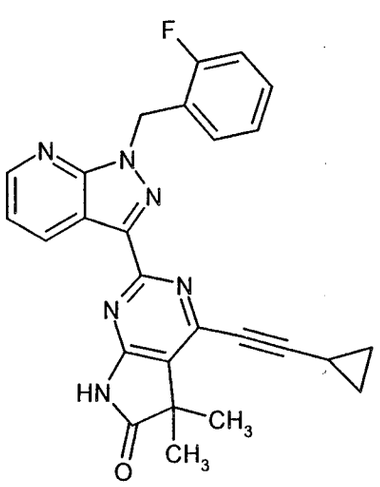


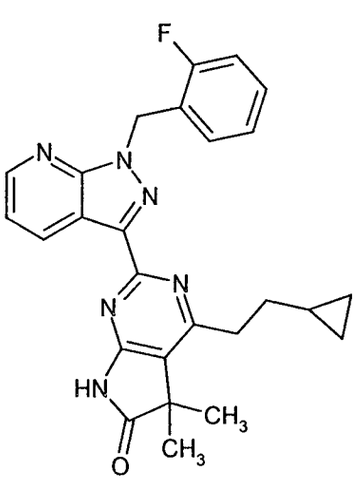


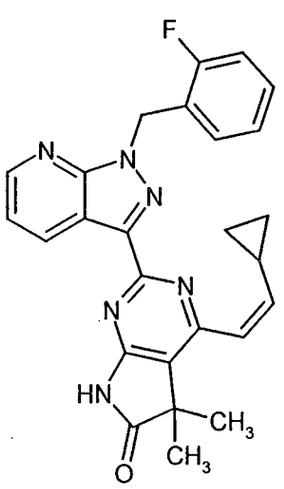


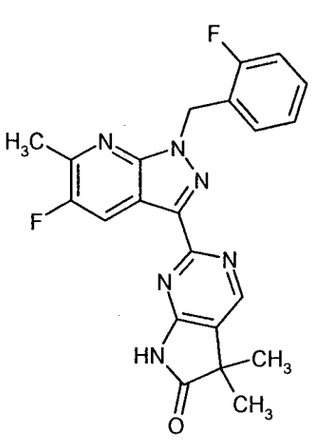


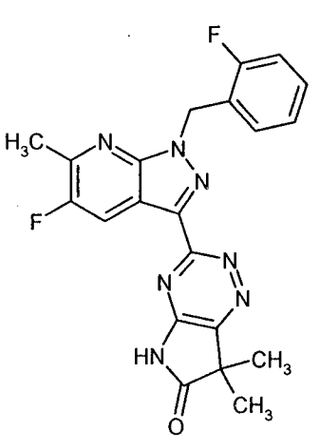




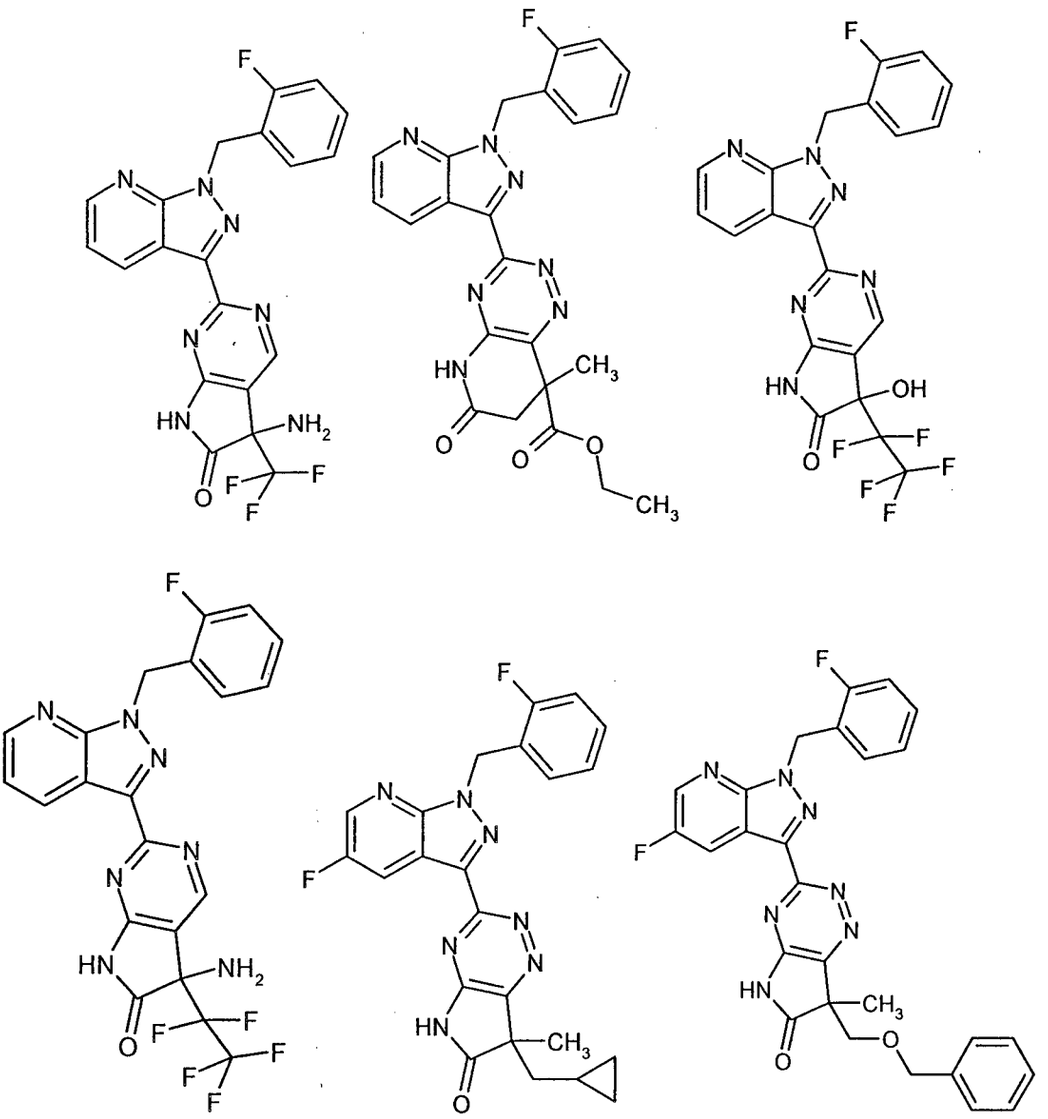


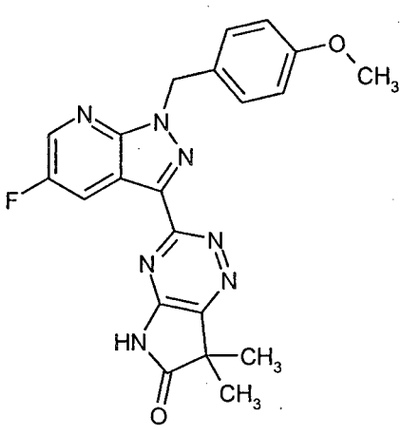


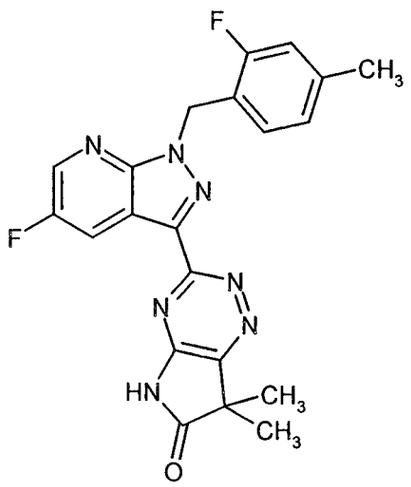


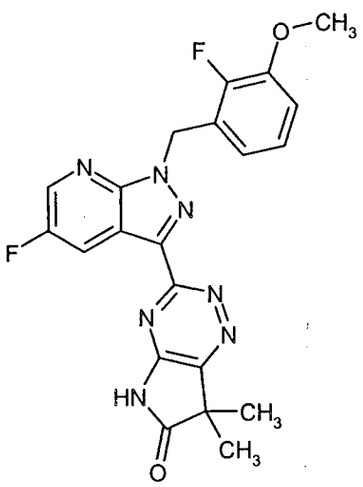


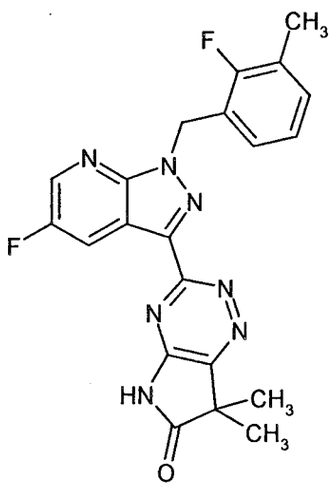
En el contexto de la presente invención, se da preferencia particular a los compuestos de las siguientes fórmulas estructurales:

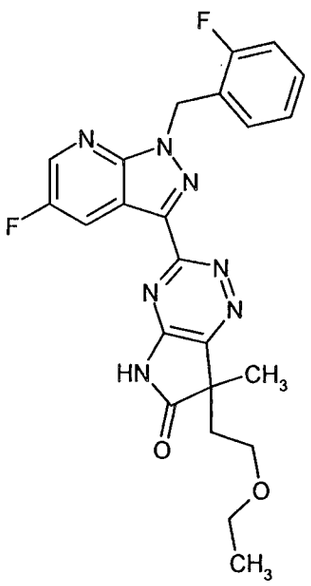


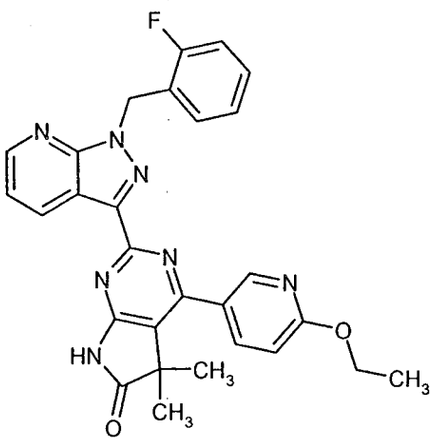


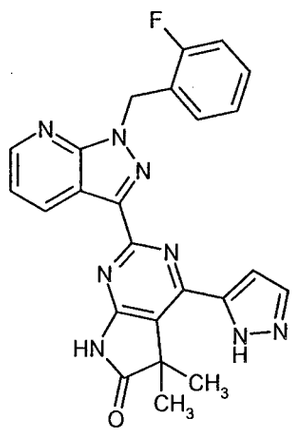


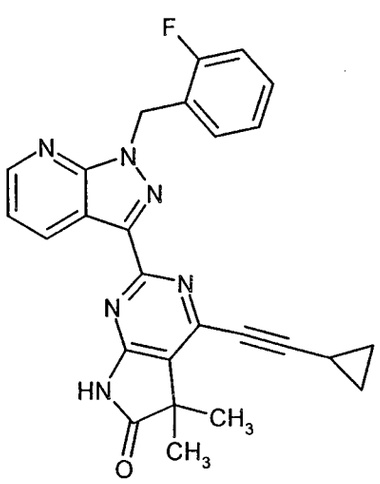


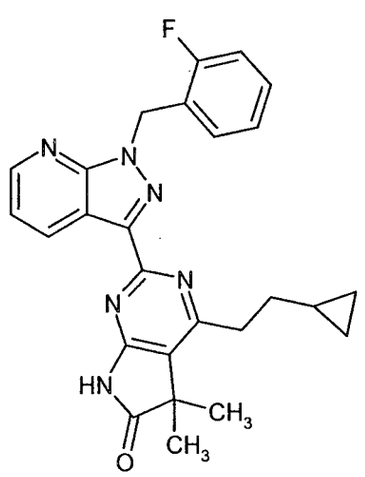


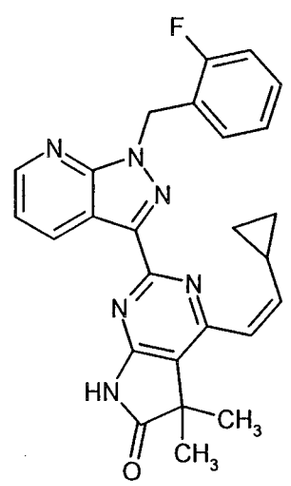


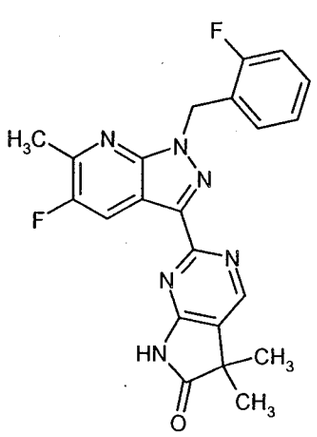


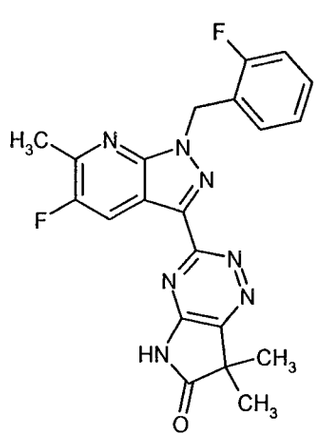




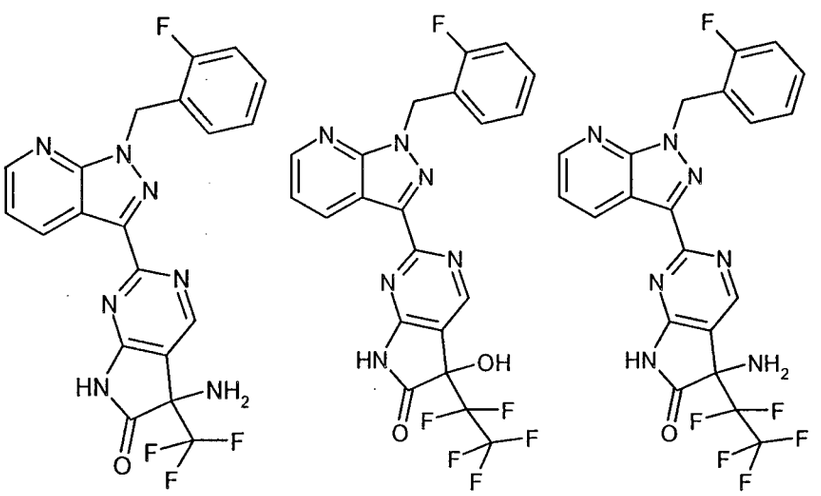


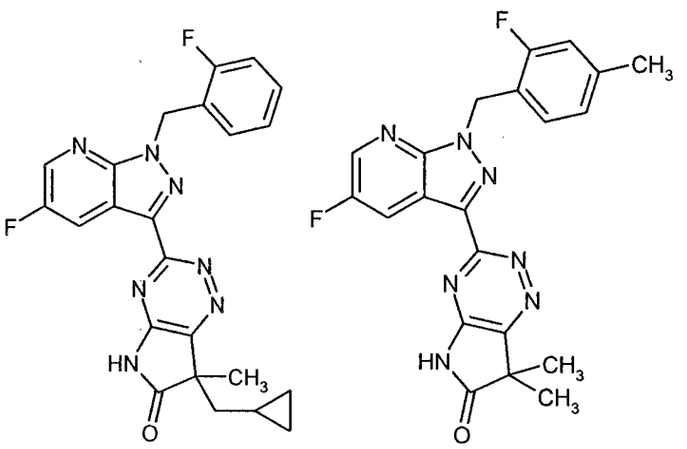


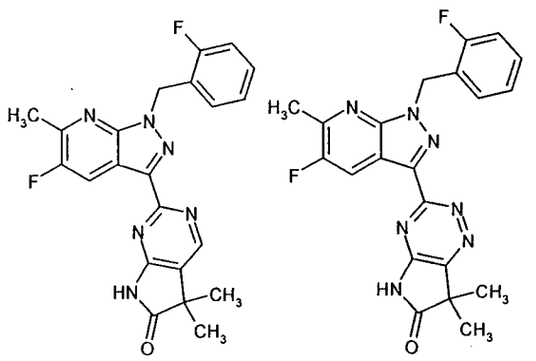




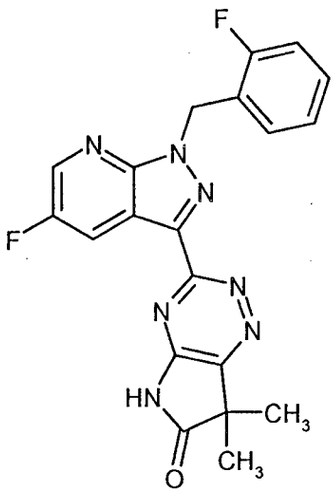
En el contexto de la presente invención, se da preferencia muy particular a los compuestos de las siguientes fórmulas estructurales:

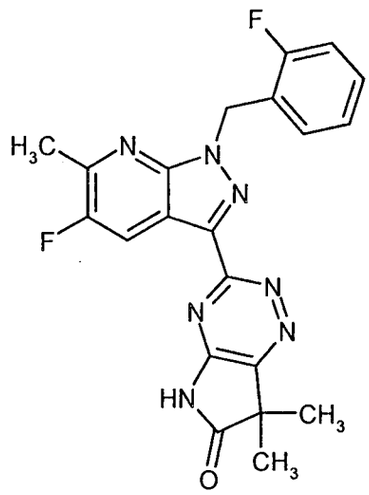


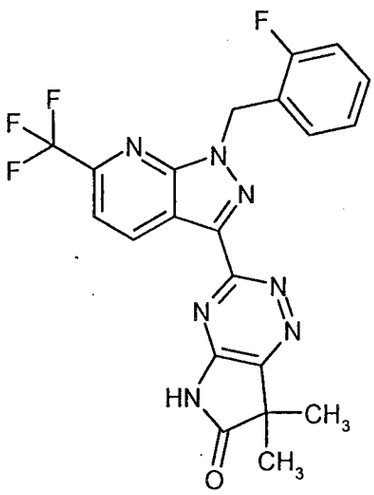


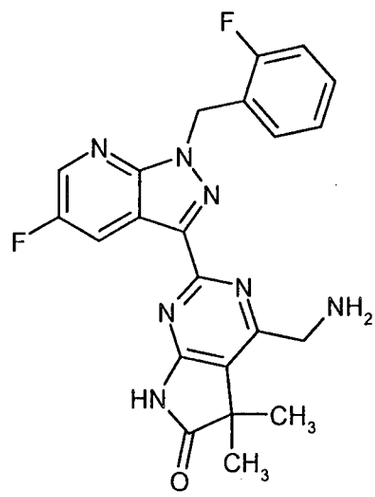


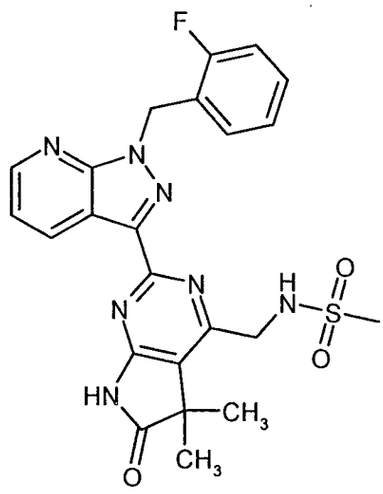
En el contexto de la presente invención, se da preferencia muy particular a los compuestos de las siguientes fórmulas estructurales:

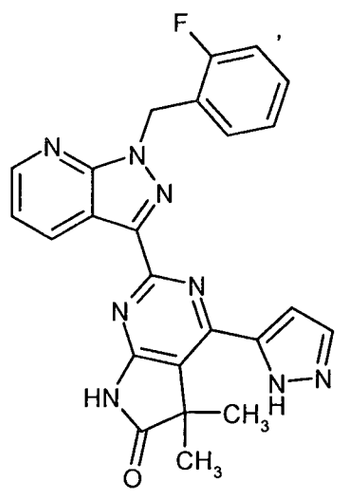












y las sales, solvatos y solvatos de las sales de los mismos.

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

A representa CR^5,

en la que

R^5 representa alquilo (C_1-C_4), alquenilo (C_2-C_4), alquinilo (C_2-C_4), ciclopropilo, ciclobutilo, fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros que está unido mediante carbono,

en el que alquilo (C_1-C_4), alquenilo (C_2-C_4), alquinilo (C_2-C_4), fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independiente los unos de los otros entre el grupo que consiste en flúor, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C_1-C_4), difluorometoxi, trifluorometoxi, alcoxi (C_1-C_4), alcoxicarbonilo (C_1-C_4), ciclopropilo y ciclobutilo,

y las sales, solvatos y solvatos de las sales de los mismos.

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

A representa nitrógeno,

Lrepresenta un grupo $\#^1$-$CR^{6A}R^{6B}$-$(CR^{7A}R^{7B})_m$-$\#^2$,

en el que

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

$\#^2$ es el punto de unión al anillo triazina,

m es un número 0,

R^{6A} representa amino,

R^{6B} representa hidrógeno, flúor, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C_1-C_6), ciano, cicloalquilo (C_3-C_7), difluorometoxi, trifluorometoxi o un grupo de la fórmula -M-R^{12},

en el que alquilo (C_1-C_6) puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí, del grupo que consiste en flúor, ciano, trifluorometilo, cicloalquilo (C_3-C_7), difluorometoxi y trifluorometoxi,

y en el que

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

R^{12} es -$(C=O)_r$-OR^8, -$(C=O)_r$-NR^8R^9, -C(=S)-NR^8R^9, -NR^8-(C=O)-R^{11}, -NR^8-(C=O)-OR^{11}, -NR^8-(C=O)-NR^9R^{10}, -NR^8-SO_2-NR^9R^{10}, -NR^8-SO_2-R^{11}, -$S(O)_s$-R^{11}, –SO_2-NR^8R^9, heterociclilo de 4 a 7 miembros, fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros,

en la que

r representa el número 0 o 1,

s representa el número 0, 1 o 2,

R^8, cada uno de R^9 y R^{10}, independientemente entre sí, representa hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_8), heterociclilo de 4 a 7 miembros, fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros,

o

R^8 y R^9 junto con el átomo o átomos a los que están unidos

respectivamente, forman un heterociclo de 4 a 7 miembros,

en el que el heterociclo de 4 a 7 miembros por su parte, pueden estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente el uno del otro, entre el grupo que consiste en ciano, trifluorometilo, alquilo (C_1-C_6), hidroxi, oxo, alcoxi (C_1-C_6), trifluorometoxi, alcoxicarbonilo (C_1-C_6), amino, mono-alquilamino (C_1-C_6) y di-alquilamino (C_1-C_6),

o

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

en el que el heterociclo de 4 a 7 miembros por su parte, pueden estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente el uno del otro, entre el grupo que consiste en ciano, trifluorometilo, alquilo (C_1-C_6), hidroxi, oxo, alcoxi (C_1-C_6), trifluorometoxi, alcoxicarbonilo (C_1-C_6), amino, mono-alquilamino (C_1-C_6) y di-alquilamino (C_1-C_6),

R^{11} representa alquilo (C_1-C_6) o cicloalquilo (C_3-C_7),

o

R^8 y R^{11} junto con el átomo o átomos a los que están unidos respectivamente, forman un heterociclo de 4 a 7 miembros,

en el que el heterociclo de 4 a 7 miembros por su parte, pueden estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente el uno del otro, entre el grupo que consiste en ciano, trifluorometilo, alquilo (C_1-C_6), hidroxi, oxo, alcoxi (C_1-C_6), trifluorometoxi, alcoxicarbonilo (C_1-C_6), amino,

mono-alquilamino (C_1-C_6) y di-alquilamino (C_1-C_6),

y

en el que heterociclilo de 4 a 7 miembros, fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros, por su parte, pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independiente los unos de los otros entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7), hidroxi, oxo, tioxo y alcoxi (C_1-C_4),

y

en el que alquilo (C_1-C_4) mencionado anteriormente, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_8) y heterociclilo de 4 a 7 miembro grupos, a menos que se indique lo contrario, puede estar cada uno, independientemente entre sí, sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí, del grupo que consiste en flúor, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7), hidroxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, alcoxi (C_1-C_4), hidroxicarbonilo, alcoxicarbonilo (C_1-C_4), amino, fenilo, heterociclilo de 4 a 7 miembros y heteroarilo de 5 o 6 miembros,

R^1, R^2, R^3 y R^4 tienen cada uno el significado dado anteriormente,

y las sales, solvatos y solvatos de las sales de los mismos.

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

A representa nitrógeno,

Lrepresenta un grupo $\#^1$-$CR^{6A}R^{6B}$-$(CR^{7A}R^{7B})_m$-$\#^2$,

en el que

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

$\#^2$ es el punto de unión al anillo triazina,

m es un número 0,

R^{6A} representa amino,

R^{6B} representa difluorometilo, trifluorometilo o alquilo (C_1-C_6),

en el que alquilo (C_1-C_6) puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí, del grupo que consiste en flúor, trifluorometilo, cicloalquilo (C_3-C_7), difluorometoxi, trifluorometoxi y alcoxi (C_1-C_4),

R^1, R^2, R^3 y R^4 tienen cada uno el significado dado anteriormente,

y las sales, solvatos y solvatos de las sales de los mismos.

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

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

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

R^2 representa 2-fluoro-3-metilbencilo, 2-fluoro-4-metillbencilo, 2-fluoro-3-metoxibencilo o 4-metoxibencilo,

y las sales, solvatos y solvatos de las sales de los mismos.

En el contexto de la presente invención, también se da preferencia a compuestos de la fórmula (I), en la que R^2 representa 2-fluorobencilo, y a las sales, solvatos y solvatos de las sales de los mismos.

En el contexto de la presente invención, también se da preferencia a compuestos de la fórmula (I), en la que R^3 representa H, y a las sales, solvatos y solvatos de las sales de los mismos.

En el contexto de la presente invención, también se da preferencia a compuestos de la fórmula (I), en la que R^4 representa H, y a las sales, solvatos y solvatos de las sales de los mismos.

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

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

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

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

Lrepresenta un grupo *-$CR^{6A}R^{6B}$-$(CR^{7A}R^{7B})_p$-#,

en el que

* representa el punto de unión al grupo carbonilo,

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

prepresenta un número 0,

R^{6A} representa amino,

R^{6B} representa pentafluoroetilo, etoxietilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, (benciloxi)metilo o ciclopropilmetilo,

y las sales, solvatos y solvatos de las sales de los mismos.

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

Lrepresenta un grupo *-$CR^{6A}R^{6B}$-$(CR^{7A}R^{7B})_p$-#,

en el que

* representa el punto de unión al grupo carbonilo,

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

prepresenta un número 0,

R^{6A} representa metilo,

R^{6B} representa pentafluoroetilo, etoxietilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, (benciloxi)metilo o ciclopropilmetilo,

y las sales, solvatos y solvatos de las sales de los mismos.

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

Lrepresenta un grupo *-$CR^{6A}R^{6B}$-$(CR^{7A}R^{7B})_p$-#,

en el que

* representa el punto de unión al grupo carbonilo,

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

prepresenta un número 0,

R^{6A} representa metilo,

R^{6B} representa metilo,

y las sales, solvatos y solvatos de las sales de los mismos.

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

A representa nitrógeno,

Lrepresenta un grupo *-$CR^{6A}R^{6B}$-$(CR^{7A}R^{7B})_p$-#,

en el que

* representa el punto de unión al grupo carbonilo,

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

prepresenta un número 0,

R^{6A} representa metilo,

R^{6B} representa metilo,

y las sales, solvatos y solvatos de las sales de los mismos.

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

A representa nitrógeno o CR^5,

en el que

R^5 representa hidrógeno, metilo, etilo, propilo, vinilo, etinilo, pirazol-5-ilo, pirrol-5-ilo, 1,3-tiazol-5-ilo, 1,3,4-tiadiazol-5-ilo o piridilo,

en el que metilo, etilo, propilo, vinilo y etinilo puede estar sustituido con 1 sustityente metilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, hidroxi, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, ciclopropilo o $-(C=O)-NR^{21}R^{22}$,

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

en la que 1,3-tiazol-5-ilo y 1,3,4-tiadiazol-5-ilo independientemente entre sí pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en metilo y etilo,

en el que pirrol-5-ilo está sustituido con metilo y ciano,

en la que

R^{21} representa hidrógeno o alquilo (C_1-C_4),

R^{22} representa hidrógeno o alquilo (C_1-C_4),

y

en el que el metilo y etilo pueden estar sustituidos con un grupo $-NR^{13}R^{14}$,

en la que

R^{13} representa hidrógeno o metilo,

R^{14} representa hidrógeno, metilo, etilo, $-(C=O)-R^{15}$ o $-S(O)_2-R^{16}$,

en la que

etilo puede estar sustituido con 1 a 5 sustituyentes de flúor,

y en el que

R^{15} representa metilo, etilo o ciclopropilo,

R^{16} representa metilo, etilo o ciclopropilo,

o

R^{13} y R^{14} junto con el átomo de nitrógeno los que están unidos, forman un heterociclo de 5 miembros,

en el que el heterociclo de 5 miembros por su parte puede estar sustituido con oxo,

y las sales, solvatos y solvatos de las sales de los mismos.

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

A representa CR^5,

en la que

R^5 representa metilo o pirazol-5-ilo,

en el que el metilo está sustituido con un grupo $-NR^{13}R^{14}$,

en la que

R^{13} y R^{14}, independientemente entre sí, representan hidrógeno, metilo, etilo o $-S(O)_2-R^{16}$,

en la que

etilo puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes de flúor,

y en el que

R^{16} representa metilo o ciclopropilo,

o

R^{13} y R^{14} junto con el átomo de nitrógeno los que están unidos,

forman un heterociclo de 5 miembros,

en el que el heterociclo de 5 miembros por su parte puede estar sustituido con oxo,

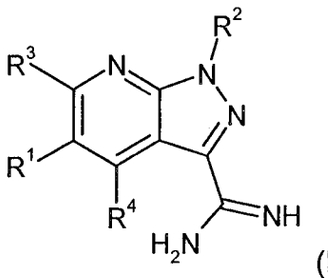
y las sales, solvatos y solvatos de las sales de los mismos.

Si radicales en los compuestos de acuerdo con la invención están sustituidos, los radicales pueden estar mono o polisustituidos, a menos que se especifique lo contrario. En el contexto de la presente invención, todos los radicales que pueden aparecer más de una vez se definen independientemente entre sí. La sustitución con uno, dos o tres sustituyentes idénticos o diferentes es preferida.

Las definiciones de radicales individuales especificadas en las combinaciones particulares o combinaciones preferidas de radicales están, independientemente de las combinaciones particulares de los radicales especificadas, también reemplazadas según se desee por definiciones de radicales de otras combinaciones.

Se da preferencia particular a combinaciones de dos o más de los intervalos preferidos mencionados anteriormente.

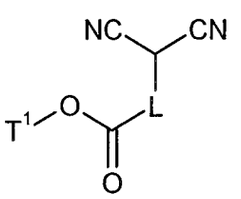
La invención proporciona proporciona además un procedimiento para preparar los compuestos de la fórmula (I) de acuerdo con la invención, caracterizado por que un compuesto de la fórmula (I),



(II)

en la que R^1, R^2, R^3 y R^4 tienen cada uno el significado dado anteriormente

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

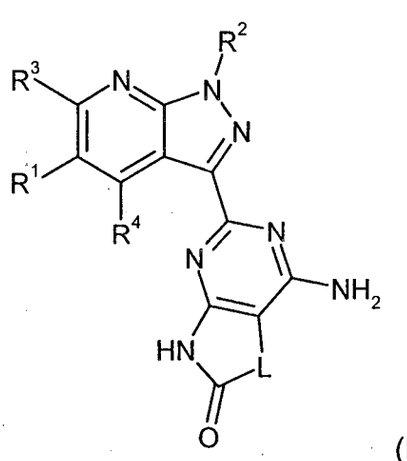


(III)

en la que L tiene el significado dado anteriormente y

T^1 representa alquilo (C_1-C_4),

para dar un compuesto de la fórmula (IV),

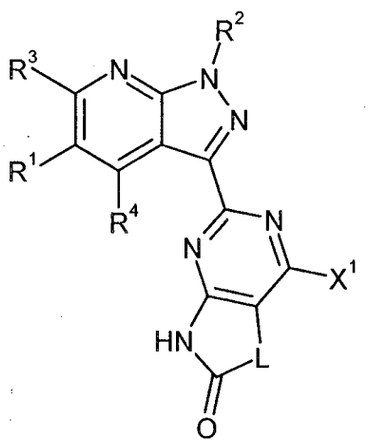


(IV)

en la que L, R^1, R^2, R^3 y R^4 tienen cada uno el significado dado

anteriormente,

después, esto se convierte con nitrito de isopentilo y un equivalente de halógeno en un compuesto de la fórmula (V)

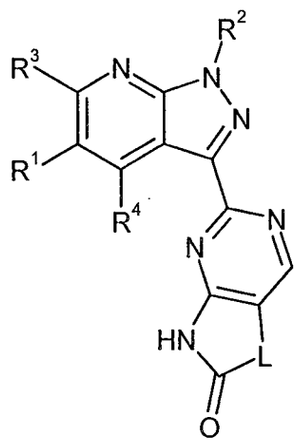


(V)

en la que L, R^1, R^2, R^3 y R^4 tienen cada uno los significados dados anteriormente y

X^1 representa cloro, bromo o yodo,

y después este se hace reaccionar con un disolvente inerte, en presencia de un catalizador de metal de transición adecuado, para dar un compuesto de la fórmula (I-A),

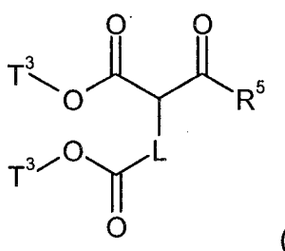


(I-A)

en la que L, R^1, R^2, R^3 y R^4 tienen cada uno el significado dado anteriormente,

o

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

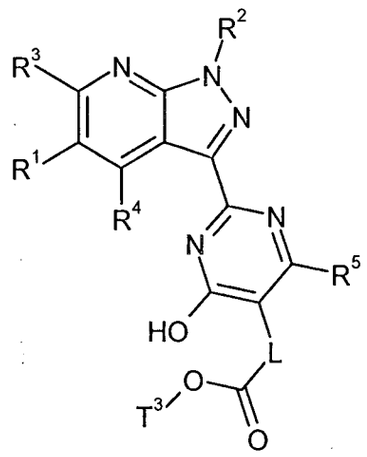


(VI)

en la que L y R^5 tienen cada uno los significados dados anteriormente y

T^3 representa alquilo (C_1-C_4),

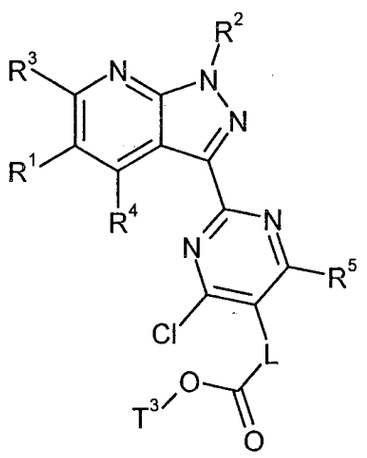
para dar un compuesto de la fórmula (VII),



(VII)

en la que L, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 y T^3 tienen cada uno el significado dado anteriormente,

después, esto se convirtió con cloruro de fosforilo en un compuesto de la fórmula (VIII)

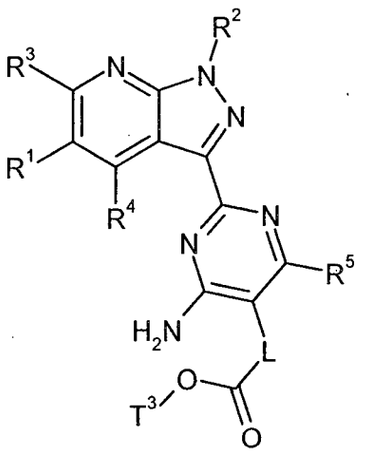


(VIII)

en la que L, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 y T^3 tienen cada uno el significado dado anteriormente,

a continuación se convirtió, en un disolvente inerte, en un compuesto de azida correspondiente y esto se redujo directamente para dar un compuesto de

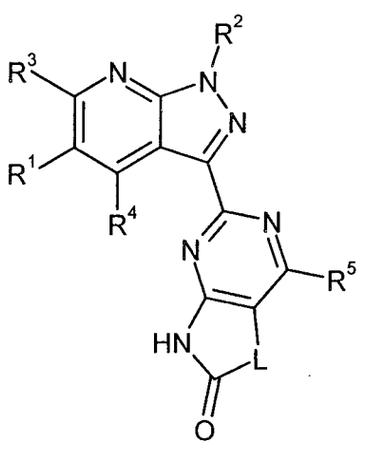
la fórmula (IX)



(IX)

en la que L, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 y T^3 tienen cada uno el significado dado anteriormente,

y después este se hace reaccionar con un disolvente inerte, opcionalmente en presencia de una base adecuada, para dar un compuesto de la fórmula (I-B),

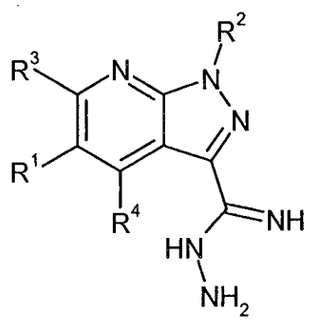


(I-B)

en la que L, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 y T^3 tienen cada uno el significado dado anteriormente,

o

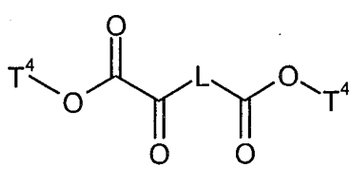
[C] se hace reaccionar, en un disolvente inerte, en presencia de una base adecuada con hidrato de hidrazina para dar un compuesto de la fórmula (X)



(X)

en la que R^1, R^2, R^3 y R^4 tienen cada uno el significado dado anteriormente,

después, esto se hizo reaccionar en un disolvente inerte con un compuesto de la fórmula (XI)

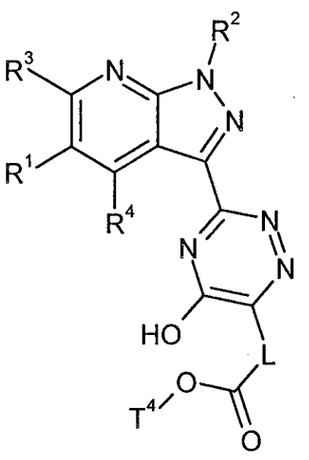


(XI)

en la que L tiene el significado dado anteriormente y

T^4 representa alquilo (C_1-C_4),

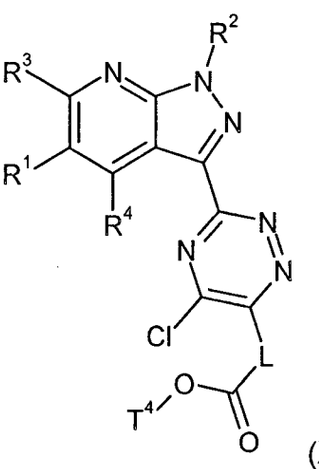
para dar un compuesto de la fórmula (XII),



(XII)

en la que L, R^1, R^2, R^3, R^4 y T^4 tienen cada uno el significado dado anteriormente,

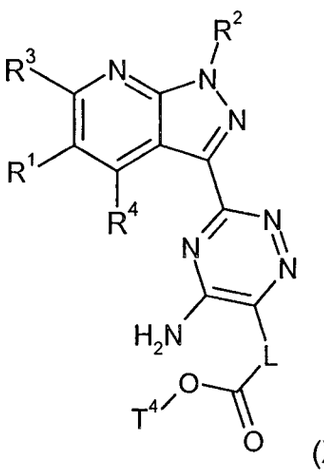
después, esto se convirtió con cloruro de fosforilo en un compuesto de la fórmula (XIII)



(XIII)

en la que L, R^1, R^2, R^3, R^4 y T^4 tienen cada uno el significado dado anteriormente,

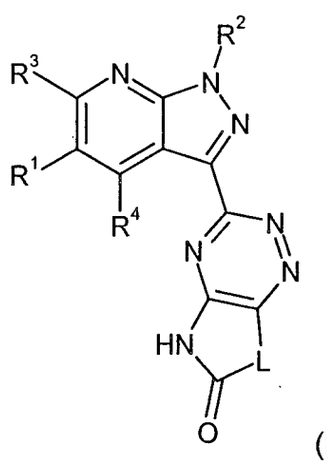
y esto se hace reaccionar directamente con amoniaco para dar un compuesto de la fórmula (XIV)



(XIV)

en la que L, R^1, R^2, R^3, R^4 y T^4 tienen cada uno el significado dado anteriormente,

y finalmente se cicla en un disolvente inerte, opcionalmente en presencia de una base adecuada, para dar un compuesto de la fórmula (I-C)



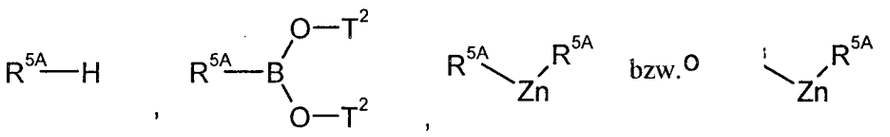
(I-C)

en la que L, R^1, R^2, R^3 y R^4 tienen cada uno el significado dado anteriormente,

o

[D] un compuesto de la fórmula (V) se hace reaccionar, en un

disolvente inerte, en presencia de un catalizador de metal de transición adecuado, con un compuesto de la fórmula (XV-A), (XV-B), (XV-C) o (XV-D)



(XV-A) (XV-B) (XV-C) (XV-D),

en la que

R^{5A} en (XV-A) representa alquenilo (C_2-C_4) o alquinilo (C_2-C_4),

R^{5A} en (XV-B), (XV-C) y (XV-D) representa halógeno, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C_1-C_4), alquenilo (C_2-C_4), alquinilo (C_2-C_4), ciclopropilo, ciclobutilo, fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros,

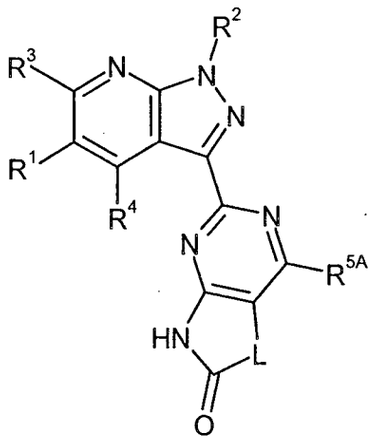
en el que alquilo (C_1-C_4), alquenilo (C_2-C_4), alquinilo (C_2-C_4), fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros están sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independiente los unos de los otros entre el grupo que consiste en flúor, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C_1-C_4), difluorometoxi, trifluorometoxi, alcoxi (C_1-C_4), alcoxicarbonilo (C_1-C_4), ciclopropilo y ciclobutilo,

T^2 es hidrógeno o alquilo (C_1-C_4), o ambos radicales R^{11} forman juntos un puente $-C(CH_3)_2-C(CH_3)_2-$,

y

X^3 representa bromo o yodo,

para dar un compuesto de la fórmula (I-D)



(I-D)

en la que n, L, R^1, R^2, R^3, R^4 y R^{5A} tienen cada uno el significado dado anteriormente,

o

[E] un compuesto de la fórmula (V) se convierte mediante reacción con un compuesto de la fórmula (XVI)

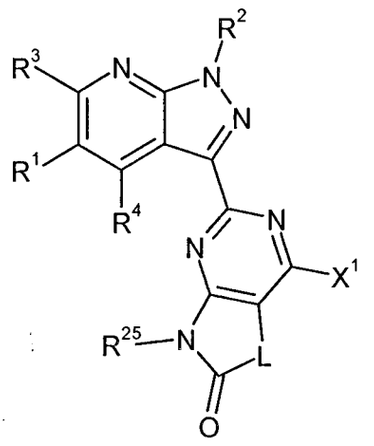
$$R^{25}—Y \quad (XVI)$$

en la que R^{25} representa 4-metoxibencilo (PMB) o trimetilsililetiloximetilo (SEM)

y

Y representa cloro,

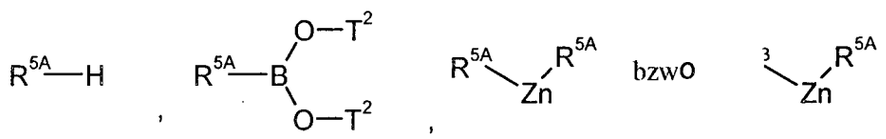
en un disolvente inerte, en presencia de una base adecuada en un compuesto de la fórmula (XVII)



(XVII)

en la que L, R^1, R^2, R^3, R^4, X^1 y R^{25} tienen el significado dado anteriormente,

y después se hace reaccionar, en un disolvente inerte, en presencia de un catalizador de metal de transición adecuado, con un compuesto de la fórmula (XV-A), (XV-B), (XV-C) o (XV-D)



(XV-A) (XV-B) (XV-C) (XV-D),

en la que

R^{5A} en (XV-A) representa alquenilo (C_2-C_4) o alquinilo (C_2-C_4),

R^{5A} en (XV-B), (XV-C) y (XV-D) representa halógeno, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C_1-C_4), alquenilo (C_2-C_4), alquinilo (C_2-C_4), ciclopropilo, ciclobutilo, fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros,

en el que alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_4), alquinilo (C_2-C_4), fenilo y

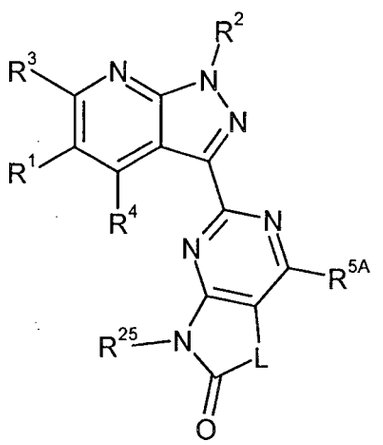
heteroarilo de 5 o 6 miembros están sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independiente los unos de los otros entre el grupo que consiste en ciano, flúor, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C_1-C_4), difluorometoxi, trifluorometoxi, alcoxi (C_1-C_4), alcoxicarbonilo (C_1-C_4), hidroxi, hidroxicarbonilo, ciclopropilo y ciclobutilo,

T^2 es hidrógeno o alquilo (C_1-C_4), o ambos radicales R^{11} forman juntos un puente -$C(CH_3)_2$-$C(CH_3)_2$-,

y

X^3 representa bromo o yodo,

para dar un compuesto de la fórmula (XVIII),



(XVIII)

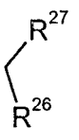
en la que n, L, R^1, R^2, R^3, R^4, R^{5A} y R^{25} tienen cada uno el significado dado anteriormente,

y a partir de este, se retira el grupo protector PMB mediante reacción con una mezcla de anhídrido trifluorometanosulfónico y ácido trifluoroacético o ácido trifluoroacético y ácido trifluorometanosulfónico o nitrato amónico de cerio

(IV) y el grupo protector SEM inicialmente por reacción con ácido trifluoroacético y después con ácido mineral acuoso en disolventes adecuados,

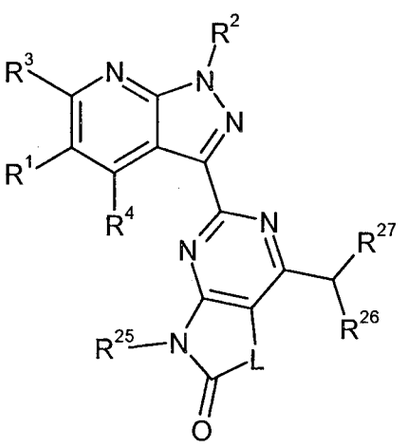
o

[F] un compuesto de la fórmula (XVII) se convierte mediante reacción con un compuesto de la fórmula (XIX)



(XIX)

en un disolvente inerte, en presencia de una base adecuada, en un compuesto de la fórmula (XX)



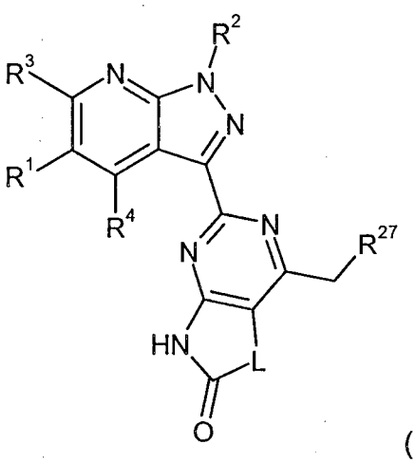
(XX)

en la que L, R^1, R^2, R^3, R^4 y R^{25} tienen los significados dados anteriormente y

R^{26} y R^{27}, independientemente entre sí, representan ciano, o alcoxicarbonilo (C_1-C_4),

y posteriormente, el grupo protector R^{25} se retira como se describe en [E],

momento en el que mediante hidrólisis y descarboxilación, se forma el compuesto (1-E)

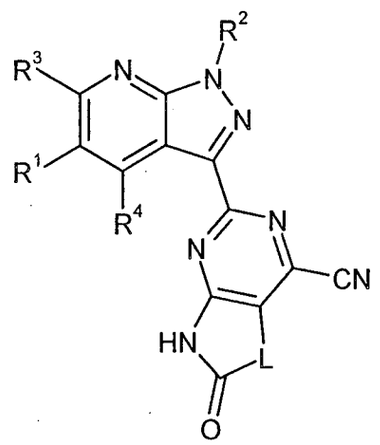


(1-E),

o

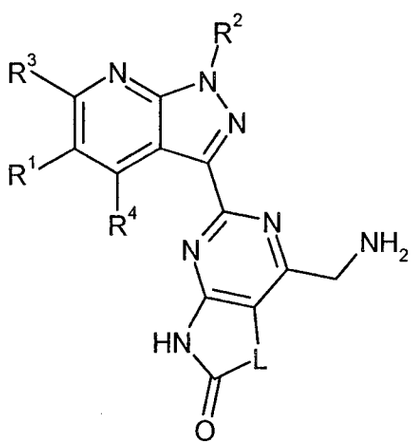
[G] un compuesto de la fórmula (V) se convierte mediante reacción con CuCN, en un disolvente inerte, en un compuesto (XXI)

en la que L, R^1, R^2, R^3 y R^4 tienen los significados mencionados anteriormente



(XXI),

y esto se convierte mediante hidrogenación de acuerdo con procedimientos habituales conocidos en una amina de la formula (1-F)



(1-F)

en la que L, R^1, R^2, R^3 y R^4 tienen los significados mencionados anteriormente,

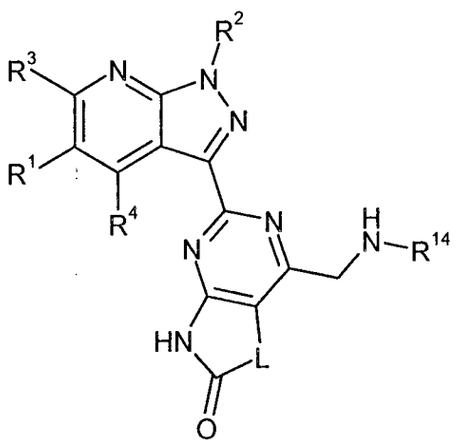
y finalmente esto se hace reaccionar, en un disolvente inerte, en presencia de una base adecuada con un compuesto de la fórmula (XXII)

$$R^{14'}—X^1 \quad \text{(XXII)}$$

en la que $R^{14'}$ tiene los significados mencionados anteriormente para R^{14},

con la excepción de que $R^{14'}$ no puede representar hidrógeno,

X^1 representa un grupo saliente sustituible, en particular cloro, bromo, yodo, mesilato, triflato o tosilato, para dar un compuesto de la fórmula (1-G),



(1-G),

[borrar esto]

y, si fuera adecuado, los compuestos resultantes de las fórmulas (I-A), (I-B), (I-C), (I-D), (I-E), (I-D) y (I-G) se convierten opcionalmente con los disolventes adecuados (i) y/o ácidos o bases (ii), en los solvatos, sales y/o solvatos de las sales de los mismos.

Los compuestos de las fórmulas (I-A), (I-B), (I-C), (I-D), (I-E), (I-F) y (I-G) forman juntos el grupo de compuestos de acuerdo con la invención de la fórmula (I).

Son disolventes inertes para las etapas de procedimiento (II) + (III) → (IV), por ejemplo, alcoholes, tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol o terc-butanol, éteres, tales como éter dietílico, dioxano, dimetoxietano,

tetrahidrofurano, dimetil éter de glicol o dimetil éter de dietilenglicol, hidrocarburos, tales como benceno, xileno, tolueno, hexano, ciclohexano o fracciones de aceite mineral, u otros disolventes, tales como dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), *N,N'*-dimetillpropilenurea (DMPU), *N*-metilpirrolidona (NMP), piridina, acetonitrilo, sulfonato o también agua. También es posible usar mezclas de los disolventes mencionados. Se da preferencia a *terc*-butanol o metanol.

Son bases adecuadas para las etapas de procedimiento (II) + (III) → (IV), hidróxidos de metal alcalino, tales como, por ejemplo, hidróxido de litio, hidróxido sódico o hidróxido potásico, carbonatos de metal alcalino, tales como carbonato de litio, carbonato sódico, carbonato potásico o carbonato de cesio, bicarbonatos de metal alcalino, tales como bicarbonato sódico o bicarbonato potásico, alcóxidos de metal alcalino, tales como metóxido sódico o metóxido potásico, etóxido sódico o etóxido potásico o terc-butóxido potásico, o aminas orgánicas tales como trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) o 1,5-diazabiciclo[4.3.0]non-5-eno (DBN). Se da preferencia a terc-butóxido potásico o metóxido sódico.

La reacción (II) + (III) → (IV) se realiza generalmente en un intervalo de temperaturas de +20 °C a +150 °C, preferentemente de +75 °C a +100 °C opcionalmente en un microondas. La conversión puede realizarse a presión atmosférica, elevada o presión reducida (por ejemplo, de 0,5 a 5 bar). La mezcla de reacción se realiza generalmente a presión atmosférica.

Son fuentes adecuadas de halógeno en la conversión (IV) → (V), por ejemplo, diyodometano, una mezcla de yoduro de cesio, yodo y yoduro de cobre (I) o bromuro de cobre (II).

La etapa de procedimiento (IV) → (V), en el caso de diyodometano como fuente de halógeno, se realiza con una proporción molar de 10 a 30 mol de nitrito de isopentilo y de 10 a 30 mol del equivalente de yodo basado en 1 mol del compuesto de la fórmula (IV).

La etapa de procedimiento (IV) → (V) se realiza con o sin disolvente. Los disolventes adecuados son todos los disolventes orgánicos que son inertes en las condiciones de reacción. El disolvente preferido es dimetoxietano.

La reacción (IV) → (V) se realiza generalmente en un intervalo de temperaturas de +20 °C a +100 °C, preferentemente, dentro del intervalo de +50 °C a +100 °C, opcionalmente en un microondas. La conversión puede realizarse a presión atmosférica, elevada o presión reducida (por ejemplo, en el intervalo de 0,5 a 5 bar). La mezcla de reacción se realiza generalmente a presión atmosférica.

Son disolventes inertes para la etapa de procedimiento (V) → (I-A), alcoholes, tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, terc-butanol o 1,2-etanodiol, éteres, tales como éter dietílico, dioxano, tetrahidrofurano, dimetil éter de glicol o dimetil éter de dietilenglicol, u otros disolventes, tales como dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), *N,N'*-dimetillpropilenurea (DMPU), *N*-metilpirrolidona (NMP), piridina,

acetonitrilo o también agua. También es posible usar mezclas de los disolventes mencionados. Se da preferencia a DMF.

La reducción (V) → (I-A) se realiza con hidrógeno junto con catalizadores de metal de transición, por ejemplo, paladio (al 10 % sobre carbono activado), níquel Raney o hidróxido de paladio.

La reacción (V) → (I-A) se realiza generalmente en un intervalo de temperaturas de +20 °C a +50 °C. La conversión puede realizarse a presión atmosférica o a presión elevada (por ejemplo, en el intervalo de 0,5 a 5 bar). La mezcla de reacción se realiza generalmente a presión atmosférica.

Son disolventes inertes para las etapas de procedimiento (II) + (VI) → (VII), por ejemplo, alcoholes, tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol o terc-butanol, éteres, tales como éter dietílico, dioxano, dimetoxietano, tetrahidrofurano, dimetil éter de glicol o dimetil éter de dietilenglicol, hidrocarburos, tales como benceno, xileno, tolueno, hexano, ciclohexano o fracciones de aceite mineral, u otros disolventes, tales como dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), *N,N'*-dimetillpropilenurea (DMPU), *N*-metilpirrolidona (NMP), piridinina o acetonitrilo. También es posible usar mezclas de los disolventes mencionados. Se da preferencia a metanol o etanol.

Son bases adecuadas para las etapas de procedimiento (II) + (VI) → (VII), hidróxidos de metal alcalino, tales como, por ejemplo, hidróxido de litio, hidróxido sódico o hidróxido potásico, carbonatos de metal alcalino, tales como

carbonato de litio, carbonato sódico, carbonato potásico o carbonato de cesio, bicarbonatos de metal alcalino, tales como bicarbonato sódico o bicarbonato potásico, alcóxidos de metal alcalino, tales como metóxido sódico o metóxido potásico, etóxido sódico o etóxido potásico o terc-butóxido potásico, o aminas orgánicas tales como trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) o 1,5-diazabiciclo[4.3.0]non-5-eno (DBN). Se da preferencia a metóxido sódico o etóxido sódico.

La reacción (II) + (VI) → (VII) se realiza generalmente en un intervalo de temperaturas de +50 °C a +120 °C, preferentemente de +50 °C a +100 °C, opcionalmente en un microondas. La conversión puede realizarse a presión atmosférica o elevada (por ejemplo, en el intervalo de 0,5 a 5 bar). La mezcla de reacción se realiza generalmente a presión atmosférica.

Las conversiones (VII) → (VIII) y (XII) → (XIII) pueden realizarse en un disolvente, que sea inerte en las condiciones de reacción o sin disolvente. El disolvente preferido es sulfolano.

Las reacciones (VII) → (VIII) y (XII) → (XIII) se realizan generalmente en un intervalo de temperaturas de +70 °C a +150 °C, preferentemente de +80 °C a +130 °C, opcionalmente en un microondas. La conversión puede realizarse a presión atmosférica o elevada (por ejemplo, en el intervalo de 0,5 a 5 bar). La mezcla de reacción se realiza generalmente a presión atmosférica.

De forma especialmente preferida, la conversión (XII) → (XIII) se realiza sin disolvente en un intervalo de temperaturas de 0 °C a +50 °C a presión

atmosférica.

La etapa de procedimiento (VIII) → (IX) se realiza mediante reacción con azida sódica con formación de intermedio de los derivados de azida, que directamente se reducen adicionalmente para dar las aminas correspondientes. Son disolventes inertes para la formación de azida, por ejemplo, éteres, tales como éter dietílico, dioxano, dimetoxietano, tetrahidrofurano, dimetil éter de glicol o dimetil éter de dietilenglicol, hidrocarburos, tales como benceno, xileno, tolueno, hexano, ciclohexano o fracciones de aceite mineral, u otros disolventes, tales como dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), *N,N'*-dimetillpropilenurea (DMPU), *N*-metilpirrolidona (NMP), piridina, acetonitrilo o sulfolano. También es posible usar mezclas de los disolventes mencionados. Se da preferencia a DMF.

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

La reducción se realiza en un disolvente inerte, tal como, por ejemplo, alcoholes, tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, terc-butanol o 1,2-etanodiol, éteres, tales como éter dietílico, dioxano, tetrahidrofurano, dimetil éter de glicol o dimetil éter de dietilenglicol, u otros disolventes, tales como dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), *N,N'*-dimetillpropilenurea (DMPU), *N*-metilpirrolidona (NMP), piridina, acetonitrilo o también agua. También es posible usar mezclas de los

disolventes mencionados. Se da preferencia a DMF.

La reducción se realiza de +10 °C a +30 °C usando hidrógeno en combinación con un catalizador de metal de transición, tal como, por ejemplo, paladio (al 10 % sobre carbono activado), dióxido de platino o hidróxido de paladio, o sin hidrógeno usando cloruro de estaño (II) y ácido clorhídrico.

Como alternativa, la conversión (VIII) → (IX) también puede realizarse en una etapa de manera análoga a la etapa de procedimiento (XIII) → (XIV).

La etapa de procedimiento (XIII) → (XIV) se realiza en un disolvente que es inerte en las condiciones de reacción. Son disolventes adecuados, por ejemplo, éteres, tales como éter dietílico, dioxano, tetrahidrofurano, dimetil éter de glicol o dimetil éter de dietilenglicol, u otros disolventes, tales como dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), *N,N'*-dimetillpropilenurea (DMPU), *N*-metilpirrolidona (NMP), piridina, acetonitrilo o también agua. También es posible usar mezclas de los disolventes mencionados. Se da preferencia a acetonitrilo.

La reacción (XIII) → (XIV) se realiza generalmente en un intervalo de temperaturas de +20 °C a +100 °C, preferentemente de +40 °C a +70 °C, opcionalmente en un microondas. La conversión puede realizarse a presión atmosférica o elevada (por ejemplo, en el intervalo de 0,5 a 5 bar). La mezcla de reacción se realiza generalmente a presión atmosférica.

Las ciclaciones (IX) → (I-B) y (XIV) → (I-C) se realizan en un disolvente que es inerte en las condiciones de reacción. por ejemplo, alcoholes, tales

como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol o terc-butanol, éteres, tales como éter dietílico, dioxano, dimetoxietano, tetrahidrofurano (THF), dimetil éter de glicol o dimetil éter de dietilenglicol, hidrocarburos, tales como benceno, xileno, tolueno, hexano, ciclohexano o fracciones de aceite mineral, u otros disolventes, tales como dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), *N,N'*-dimetillpropilenurea (DMPU), *N*-metilpirrolidona (NMP), piridina, acetonitrilo o sulfolano. También es posible usar mezclas de los disolventes mencionados. Se da preferencia a THF.

Son bases adecuadas para las etapas de procedimiento (IX) → (I-B) y (XIV) → (I-C), hidróxidos de metal alcalino, tales como, por ejemplo, hidróxido de litio, hidróxido sódico o hidróxido potásico, carbonatos de metal alcalino, tales como carbonato de litio, carbonato sódico, carbonato potásico o carbonato de cesio, bicarbonatos de metal alcalino, tales como bicarbonato sódico o bicarbonato potásico, alcóxidos de metal alcalino, tales como metóxido sódico o metóxido potásico, etóxido sódico o etóxido potásico o terc-butóxido potásico, o aminas orgánicas tales como trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) o 1,5-diazabiciclo[4.3.0]non-5-eno (DBN). Se da preferencia a *terc*-butóxido.

Las reacciones (IX) → (I-B) y (XIV) → (I-C) se realizan generalmente en un intervalo de temperaturas de 0 °C a +50 °C, preferentemente de +10 °C a +30 °C, opcionalmente en un microondas. La reacción puede realizarse a presión atmosférica o elevada (por ejemplo, en el intervalo de 0,5 a 5 bar). La

mezcla de reacción se realiza generalmente a presión atmosférica.

Preferentemente, la ciclación a (I-B) o (I-C) sucede directamente durante la reducción de la azida en la amina correspondiente (IX) o durante la reacción (XIII) → (XIV) sin adición de más reactivos.

En los procedimientos [B] y [C], las conversiones (VIII) → (IX) → (I-B) y (XIII) → (XIV) → (I-C), respectivamente, se realizan preferentemente sin aislamiento de los intermedios.

Las conversiones (XIII) → (XIV) → (XV) → (I-D) se realizan preferentemente sin aislamiento de los intermedios.

Son disolventes inertes para las etapas de procedimiento (X) + (XI) → (XII), por ejemplo, alcoholes, tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol o terc-butanol, éteres, tales como éter dietílico, dioxano, dimetoxietano, tetrahidrofurano, dimetil éter de glicol o dimetil éter de dietilenglicol, hidrocarburos, tales como benceno, xileno, tolueno, hexano, ciclohexano o fracciones de aceite mineral, u otros disolventes, tales como dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), *N,N'*-dimetillpropilenurea (DMPU), *N*-metilpirrolidona (NMP), piridinina o acetonitrilo. También es posible usar mezclas de los disolventes mencionados. Se da preferencia a metanol o etanol.

La reacción (X) + (XI) → (XII) se realiza generalmente en un intervalo de temperaturas de +50 °C a +120 °C, preferentemente de +50 °C a +100 °C, opcionalmente en un microondas. La reacción puede realizarse a presión

atmosférica o elevada (por ejemplo, en el intervalo de 0,5 a 5 bar). La mezcla de reacción se realiza generalmente a presión atmosférica.

Son disolventes inertes para las etapas de procedimiento (II) → (X), por ejemplo, alcoholes, tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol o terc-butanol, éteres, tales como éter dietílico, dioxano, dimetoxietano, tetrahidrofurano, dimetil éter de glicol o dimetil éter de dietilenglicol, hidrocarburos, tales como benceno, xileno, tolueno, hexano, ciclohexano o fracciones de aceite mineral, u otros disolventes, tales como dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), *N,N'*-dimetillpropilenurea (DMPU), *N*-metilpirrolidona (NMP), piridinina o acetonitrilo. También es posible usar mezclas de los disolventes mencionados. Se da preferencia a etanol.

Son bases adecuadas para las etapas de procedimiento (II) → (X), hidróxidos de metal alcalino, tales como, por ejemplo, hidróxido de litio, hidróxido sódico o hidróxido potásico, carbonatos de metal alcalino, tales como carbonato de litio, carbonato sódico, carbonato potásico o carbonato de cesio, bicarbonatos de metal alcalino, tales como bicarbonato sódico o bicarbonato potásico, alcóxidos de metal alcalino, tales como metóxido sódico o metóxido potásico, etóxido sódico o etóxido potásico o terc-butóxido potásico, o aminas orgánicas tales como trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) o 1,5-diazabiciclo[4.3.0]non-5-eno (DBN). Se da preferencia a trietilamina.

La reacción (II) → (X) se realiza generalmente en un intervalo de

temperaturas de 0 °C a +60 °C, preferentemente de +10 °C a +30 °C. La reacción puede realizarse a presión atmosférica o elevada (por ejemplo, en el intervalo de 0,5 a 5 bar). La mezcla de reacción se realiza generalmente a presión atmosférica.

La etapa de procedimiento (V) + (XV-A) o (XV-B) o (XV-C) o (XV-D) → (I-D) se realiza en un disolvente que es inerte en las condiciones de reacción. Son disolventes adecuados, por ejemplo, éteres, tales como éter dietílico, dioxano, tetrahidrofurano, dimetil éter de glicol o dimetil éter de dietilenglicol, u otros disolventes, tales como dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), *N,N'*-dimetillpropilenurea (DMPU), *N*-metilpirrolidona (NMP), piridina, acetonitrilo o también agua. También es posible usar mezclas de los disolventes mencionados. Se da preferencia a acetonitrilo, dioxano y tetrahidrofurano.

La reacción (V) + (XV-A) o (XV-B) o (XV-C) o (XV-D) → (I-D) puede realizarse opcionalmente en presencia de un catalizador de paladio y/o cobre adecuado. Un catalizador de paladio adecuado es, por ejemplo, paladio sobre carbono activado, acetato de paladio (II), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II), cloruro de bis(acetonitril)paladio (II) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) y el complejo diclorometano correspondiente, opcionalmente junto con ligandos de fosfano adicionales, por ejemplo, (2-bifenil)di-*terc*-butilfosfina, diciclohexil[2',4',6'-tris(1-metiletil)bifenil-2-il]fosfano (XPHOS), bis(2-fenilfosfinofenil) éter (DPEphos) o 4,5-

bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (Xantphos) [consúltese, por ejemplo, Hassan J. y col., *Chem. Rev.* 102, 1359-1469 (2002)]. Son catalizadores de cobre adecuados, por ejemplo, bronce de cobre, óxido de cobre (I). yoduro de cobre (I) o bromuro de cobre (I).

La conversión (V) + (XV-A) o (XV-B) o (XV-C) o (XV-D) → (I-D) se realiza opcionalmente en presencia de una base adecuada. Son bases adecuadas para esta conversión las bases inorgánicas u orgánicas habituales. Estas incluyen preferentemente hidróxidos de metal alcalino, por ejemplo hidróxido de litio, hidróxido sódico o hidróxido potásico, carbonatos de metal alcalino o metal alcalinotérreo, tales como carbonato de litio, carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato cálcico o carbonato de cesio, alcóxidos de metal alcalino, tales como metóxido sódico o metóxido potásico, etóxido sódico o etóxido potásico o terc-butóxido sódico o potásico, hidruros de metal alcalino, tales como hidruro sódico o hidruro potásico, amidas, tales como amida sódica, bis(trimetilsilil)amida de litio, bis(trimetilsilil)amida sódica o bis(trimetilsilil)amida potásica o diisopropilamida de litio, o aminas orgánicas tales como trietilamina, *N*-metilmorfolina, *N*-metilpiperidina, *N,N*-diisopropiletilamina, piridina, 1,5-diazabiciclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) o 1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano (DABCO®). Se da preferencia al uso de diisopropilamina.

La reacción (V) + (XV-A) o (XV-B) o (XV-C) o (XV-D) → (I-D) se realiza generalmente en un intervalo de temperaturas de 0 °C a +200 °C,

preferentemente de +10 °C a +150 °C. La reacción puede realizarse a presión atmosférica, elevada o reducida (por ejemplo, de 0,5 a 5 bar). La mezcla de reacción se realiza generalmente a presión atmosférica.

Si el radical R^{5A} está insaturado, puede después saturarse total o parcialmente. La reducción se realiza con hidrógeno junto con catalizadores de metal de transición, por ejemplo, paladio (al 10 % sobre carbono activado), níquel Raney o hidróxido de paladio. La reducción se realiza generalmente en un intervalo de temperaturas de +20 °C a +50 °C. La reacción puede realizarse a presión atmosférica o a presión elevada (por ejemplo, en el intervalo de 0,5 a 150 bar). En general, se emplean de 1 a 3 bar.

La etapa de procedimiento (V) + (R^{25}-Y) → (XVII) se realiza en un disolvente que es inerte en las condiciones de reacción. Son disolventes inertes para la etapa de procedimiento (V) + (R^{25}-Y) → (XVII), por ejemplo, halohidrocarburos, tales como diclorometano, triclorometano, tetraclorometano, tricloroetileno o clorobenceno, éteres, tales como éter dietílico, dioxano, tetrahidrofurano, dimetil éter de glicol o dimetil éter de dietilenglicol, hidrocarburos, tales como benceno, tolueno, xileno, hexano, ciclohexano o fracciones de aceite mineral, u otros disolventes, tales como acetona, metil etil cetona, acetato de etilo, acetonitrilo, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetailacetamida, dimetilsulfóxido, *N,N'*-dimetillpropilenurea (DMPU), *N*-metilpirrolidona (NMP) o piridina. También es posible usar mezclas de los disolventes mencionados. Se da preferencia al uso de dimetilformamida o *N*-

metilpirrolidona (NMP).

La conversión (V) + (R^{25}-Y) → (XVII) se realiza en presencia de una base adecuada. Son bases adecuadas para esta conversión las bases inorgánicas u orgánicas habituales. Estas incluyen preferentemente hidróxidos de metal alcalino, por ejemplo hidróxido de litio, hidróxido sódico o hidróxido potásico, carbonatos de metal alcalino o metal alcalinotérreo, tales como carbonato de litio, carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato cálcico o carbonato de cesio, alcóxidos de metal alcalino, tales como metóxido sódico o metóxido potásico, etóxido sódico o etóxido potásico o carbonato sódico o carbonatos de cesio, hidruros de metal alcalino, tales como hidruro sódico o hidruro potásico, amidas, tales como amida sódica, bis(trimetilsilil)amida de litio, bis(trimetilsilil)amida sódica o bis(trimetilsilil)amida potásica o diisopropilamida de litio, o aminas orgánicas tales como trietilamina, *N*-metilmorfolina, *N*-metilpiperidina, *N,N*-diisopropiletilamina, piridina, 1,5-diazabiciclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) o 1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano (DABCO®). Se da preferencia al uso de carbonato de cesio.

La reacción (V) + (R^{25}-Y) → (XVII) se realiza generalmente en un intervalo de temperaturas de -20 °C a +200 °C, preferentemente de +10 °C a +150 °C. La conversión puede realizarse a presión atmosférica, elevada o reducida (por ejemplo, de 0,5 a 5 bar). La mezcla de reacción se realiza generalmente a presión atmosférica.

La etapa de procedimiento (XVII) + (XV-A) o (XV-B) o (XV-C) o (XV-D) → (XVIII) se realiza en un disolvente que es inerte en las condiciones de reacción. Son disolventes adecuados, por ejemplo, éteres, tales como éter dietílico, dioxano, tetrahidrofurano, dimetil éter de glicol o dimetil éter de dietilenglicol, u otros disolventes, tales como dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), *N,N'*-dimetillpropilenurea (DMPU), *N*-metilpirrolidona (NMP), tolueno, acetonitrilo o también agua. También es posible usar mezclas de los disolventes mencionados. Se da preferencia a dioxano y tetrahidrofurano.

La conversión (XVII) + (XV-A) o (XV-B) o (XV-C) o (XV-D) → (XVIII) puede realizarse opcionalmente en presencia de un catalizador de paladio y/o cobre adecuado. Un catalizador de paladio adecuado es, por ejemplo, paladio sobre carbono activado, acetato de paladio (II), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II), cloruro de bis(acetonitril)paladio (II) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) y el complejo diclorometano correspondiente, opcionalmente junto con ligandos de fosfano adicionales, por ejemplo, (2-bifenil)di-*terc*-butilfosfina, diciclohexil[2',4',6'-tris(1-metiletil)bifenil-2-il]fosfano (XPHOS), bis(2-fenilfosfinofenil) éter (DPEphos) o 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (Xantphos) [consúltese, por ejemplo, Hassan J. y col., *Chem. Rev.* 102, 1359-1469 (2002)]. Son catalizadores de cobre adecuados, por ejemplo, bronce de cobre, óxido de cobre (I). yoduro de cobre (I) o bromuro de cobre (I).

La conversión (XVII) + (XV-A) o (XV-B) o (XV-C) o (XV-D) → (XVIII) se

realiza opcionalmente en presencia de una base adecuada. Son bases adecuadas para esta conversión las bases inorgánicas u orgánicas habituales. Estas incluyen preferentemente carbonatos de metal alcalino o metal alcalinotérreo, tales como carbonato de litio, carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato cálcico o carbonato de cesio o aminas orgánicas tales como trietilamina, *N*-metilmorfolina, *N*-metilpiperidina, *N,N*-diisopropiletilamina, piridina, 1,5-diazabiciclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) o 1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano (DABCO®). Se da preferencia al uso de trietilamina o bicarbonato sódico.

La reacción (XVII) + (XV-A) o (XV-B) o (XV-C) o (XV-D) → (XVIII) se realiza generalmente en un intervalo de temperaturas de 0 °C a +200 °C, preferentemente de +10 °C a +150 °C. La conversión puede realizarse a presión atmosférica, elevada o reducida (por ejemplo, de 0,5 a 5 bar). La mezcla de reacción se realiza generalmente a presión atmosférica.

La etapa de procedimiento (XVIII) → (I-D) en el caso de PMB se realiza por reacción con una mezcla de anhídrido trifluorometanosulfónico y ácido trifluoroacético o ácido trifluoroacético y ácido trifluorometanosulfónico o nitrato amónico de cerio (IV) en disolventes adecuados, tales como acetonitrilo, DMF o NMP y en el caso de SEM, como grupo protector por reacción inicial con ácido trifluoroacético en disolventes adecuados, tales como diclorometano y después con ácido mineral acuoso en disolventes adecuados, tales como etanol, THF o dioxano.

La reacción (XVIII) → (I-D) ser realiza generalmente en un intervalo de temperaturas de 0 °C a +200 °C, preferentemente de +10 °C a +150 °C, opcionalmente en un microondas. La conversión puede realizarse a presión atmosférica, elevada o presión reducida (por ejemplo, de 0,5 a 20 bar). La mezcla de reacción se realiza generalmente de 0,5 a 10 bar.

La etapa de procedimiento (XVIII) + (XIX) → (XX) se realiza en un disolvente que es inerte a las condiciones de reacción. Son disolventes adecuados, por ejemplo, éteres, tales como éter dietílico, dioxano, dimetoxietano, tetrahidrofurano, dimetil éter de glicol o dimetil éter de dietilenglicol, hidrocarburos, tales como benceno, xileno, tolueno, hexano, ciclohexano o fracciones de aceite mineral, u otros disolventes, tales como dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), *N,N'*-dimetillpropilenurea (DMPU), *N*-metilpirrolidona (NMP), piridina, acetonitrilo o sulfolano. También es posible usar mezclas de los disolventes mencionados. Se da preferencia a DMF.

La conversión (XVIII) + (XIX) → (XX) se realiza opcionalmente en presencia de una base adecuada. Son bases adecuadas para esta conversión las bases inorgánicas u orgánicas habituales. Estas incluyen preferentemente carbonatos de metal alcalino o metal alcalinotérreo, tales como carbonato de litio, carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato cálcico o carbonato de cesio, alcóxidos de metal alcalino, tales como metóxido sódico o metóxido potásico, etóxido sódico o etóxido potásico o terc-butóxido sódico o potásico,

hidruros de metal alcalino, tales como hidruro sódico o hidruro potásico, amidas, tales como amida sódica, bis(trimetilsilil)amida de litio, bis(trimetilsilil)amida sódica o bis(trimetilsilil)amida potásica o diisopropilamida de litio, o aminas orgánicas tales como trietilamina, *N*-metilmorfolina, *N*-metilpiperidina, *N,N*-diisopropiletilamina, piridina, 1,5-diazabiciclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) o 1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano (DABCO®). Se da preferencia al uso de *terc*-butóxido potásico.

La reacción (XVIII) + (XIX) → (XX) se realiza generalmente en un intervalo de temperaturas de 0 °C a +200 °C, preferentemente de +20 °C a +100 °C. La conversión puede realizarse a presión atmosférica, elevada o reducida (por ejemplo, de 0,5 a 5 bar). La mezcla de reacción se realiza generalmente a presión atmosférica.

La etapa de procedimiento (V) + cianuro de cobre → (XXI) se realiza en un disolvente que es inerte en las condiciones de reacción. Son disolventes adecuados, por ejemplo, éteres, tales como éter dietílico, dioxano, dimetoxietano, tetrahidrofurano, dimetil éter de glicol o dimetil éter de dietilenglicol, hidrocarburos, tales como benceno, xileno, tolueno, hexano, ciclohexano o fracciones de aceite mineral, u otros disolventes, tales como dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), *N,N'*-dimetillpropilenurea (DMPU), *N*-metilpirrolidona (NMP), piridina, acetonitrilo o sulfolano. También es posible usar mezclas de los disolventes mencionados. Se da preferencia a

DMSO.

La reacción (V) + cianuro de cobre → (XXI) se realiza generalmente en un intervalo de temperaturas de 0 °C a +200 °C, preferentemente de +40 °C a +180 °C. La conversión puede realizarse a presión atmosférica, elevada o reducida (por ejemplo, de 0,5 a 5 bar). La mezcla de reacción se realiza generalmente a presión atmosférica.

La reducción (XXI) → (I-F) se realiza con hidrógeno junto con catalizadores de metal de transición, por ejemplo, paladio (al 10 % sobre carbono activado), níquel Raney o hidróxido de paladio.

La reacción (XXI) → (I-F) se realiza generalmente en un intervalo de temperaturas de +20 °C a +100 °C. La conversión puede realizarse a presión atmosférica o a presión elevada (por ejemplo, en el intervalo de 0,5 a 100 bar). En general, se emplean de 1 a 3 bar.

La etapa de procedimiento (I-F) + (XXII) → (I-G) se realiza en un disolvente que es inerte a las condiciones de reacción. Son disolventes adecuados, por ejemplo, hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, triclorometano, tetracloruro de carbono, tricloroetileno o clorobenceno, éteres, tales como éter dietílico, dioxano, dimetoxietano, tetrahidrofurano, dimetil éter de glicol o dimetil éter de dietilenglicol, hidrocarburos, tales como benceno, xileno, tolueno, hexano, ciclohexano o fracciones de aceite mineral, u otros disolventes, tales como dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), N,N'-dimetilpropilenurea (DMPU), N-

metilpirrolidona (NMP), piridina, acetonitrilo o sulfolano. También es posible usar mezclas de los disolventes mencionados. Se da preferencia a DMF o una mezcla de DMF y diclorometano.

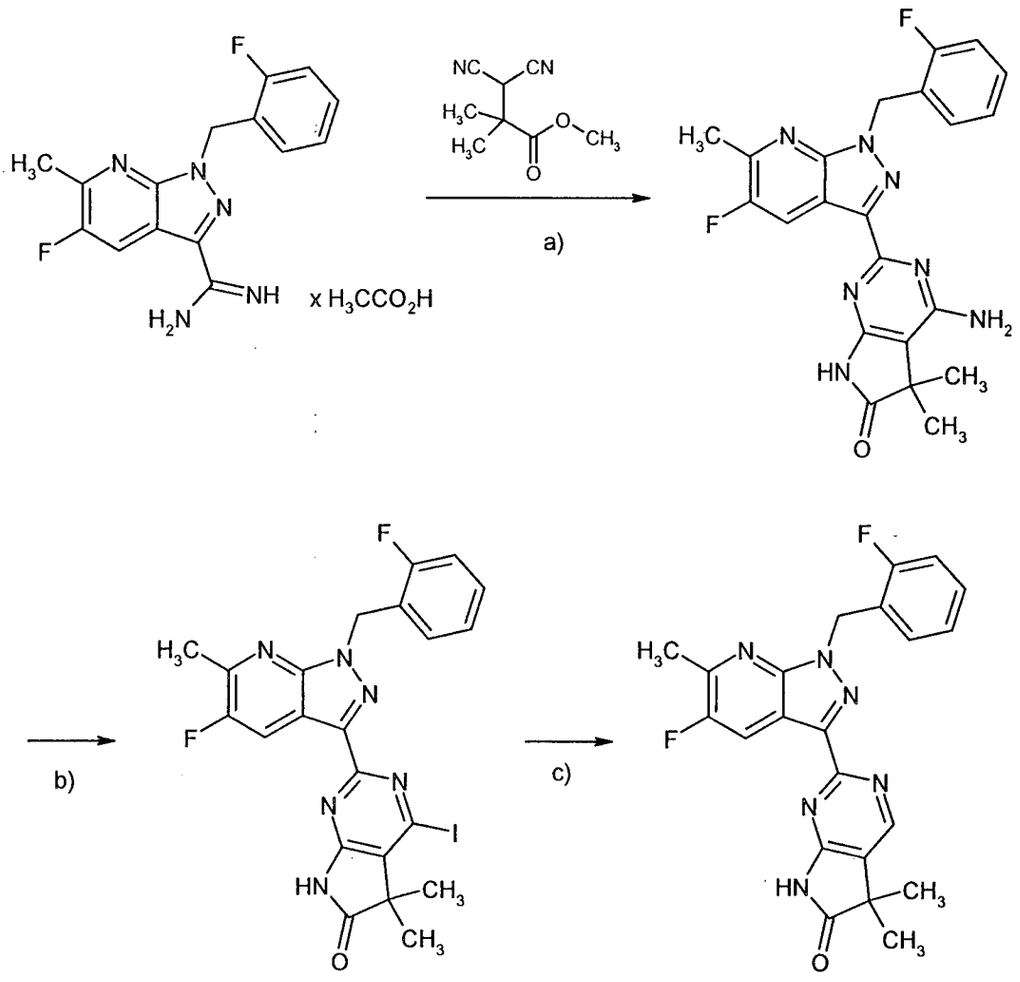
La conversión (I-F) + (XXII) → (I-G) se realiza opcionalmente en presencia de una base adecuada. Son bases adecuadas para esta conversión las bases inorgánicas u orgánicas habituales. Estas incluyen preferentemente carbonatos de metal alcalino o metal alcalinotérreo, tales como carbonato de litio, carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato cálcico o carbonato de cesio, alcóxidos de metal alcalino, tales como metóxido sódico o metóxido potásico, etóxido sódico o etóxido potásico o terc-butóxido sódico o potásico, hidruros de metal alcalino, tales como hidruro sódico o hidruro potásico, amidas, tales como amida sódica, bis(trimetilsilil)amida de litio, bis(trimetilsilil)amida sódica o bis(trimetilsilil)amida potásica o diisopropilamida de litio, o aminas orgánicas tales como trietilamina, *N*-metilmorfolina, *N*-metilpiperidina, *N,N*-diisopropiletilamina, piridina, 4-dimetilaminopiridina, 1,5-diazabiciclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) o 1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano (DABCO®). Se da preferencia al uso de *N,N*-diisopropiletilamina.

La reacción (I-F) + (XXII) → (I-G) se realiza generalmente en un intervalo de temperaturas de 0 °C a +200 °C, preferentemente de +10 °C a +50 °C. La conversión puede realizarse a presión atmosférica, elevada o reducida (por ejemplo, de 0,5 a 5 bar). La mezcla de reacción se realiza generalmente a

presión atmosférica.

Los procedimientos de preparación descritos pueden ilustrarse a modo de ejemplo mediante los siguientes esquemas de síntesis (Esquemas 1 a 8):

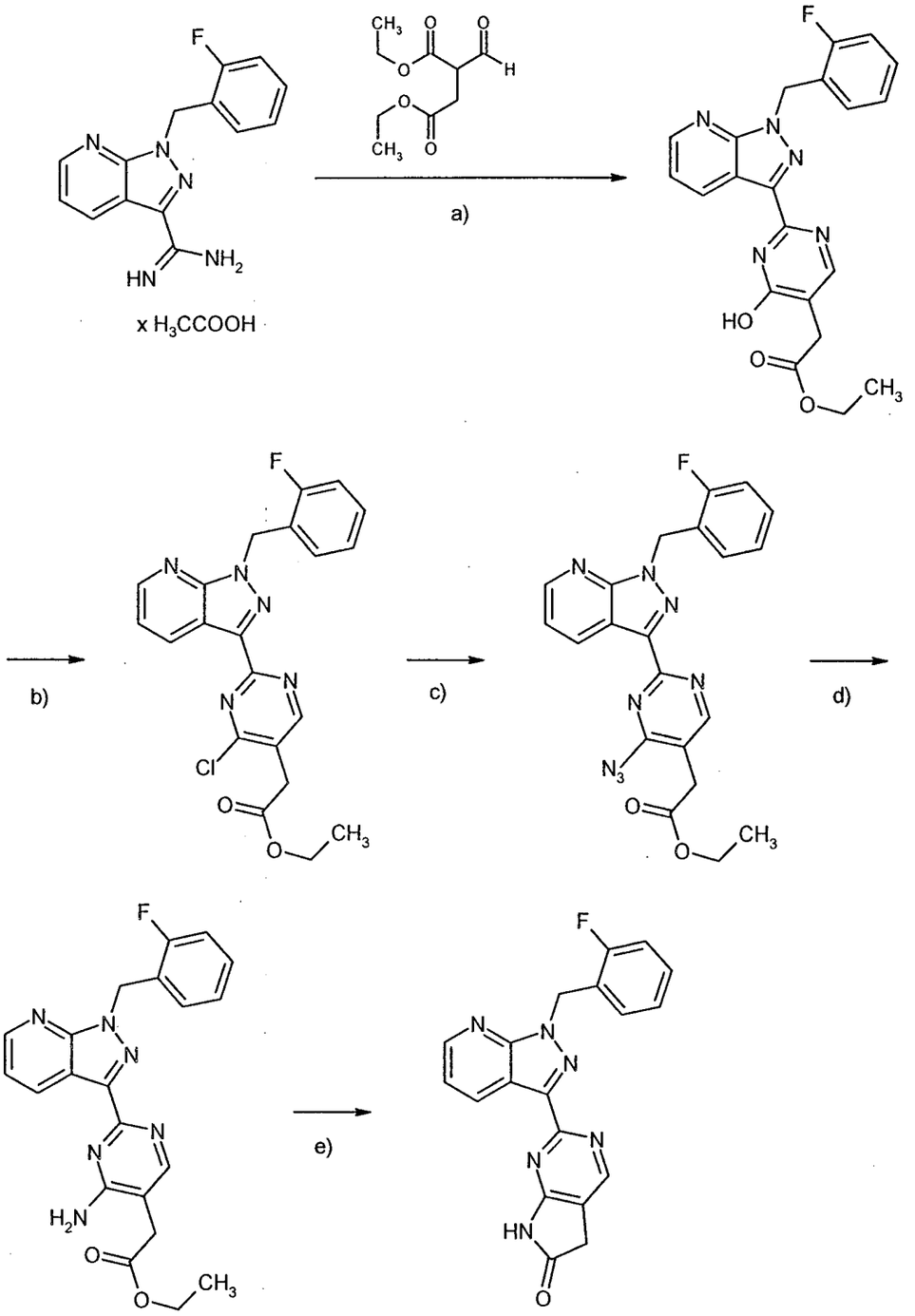
Esquema 1



[a): KOt-Bu, terc-butanol; b): diyodometno, isopentil nitrito; c): Pd/C, hidrógeno, DMF].

5

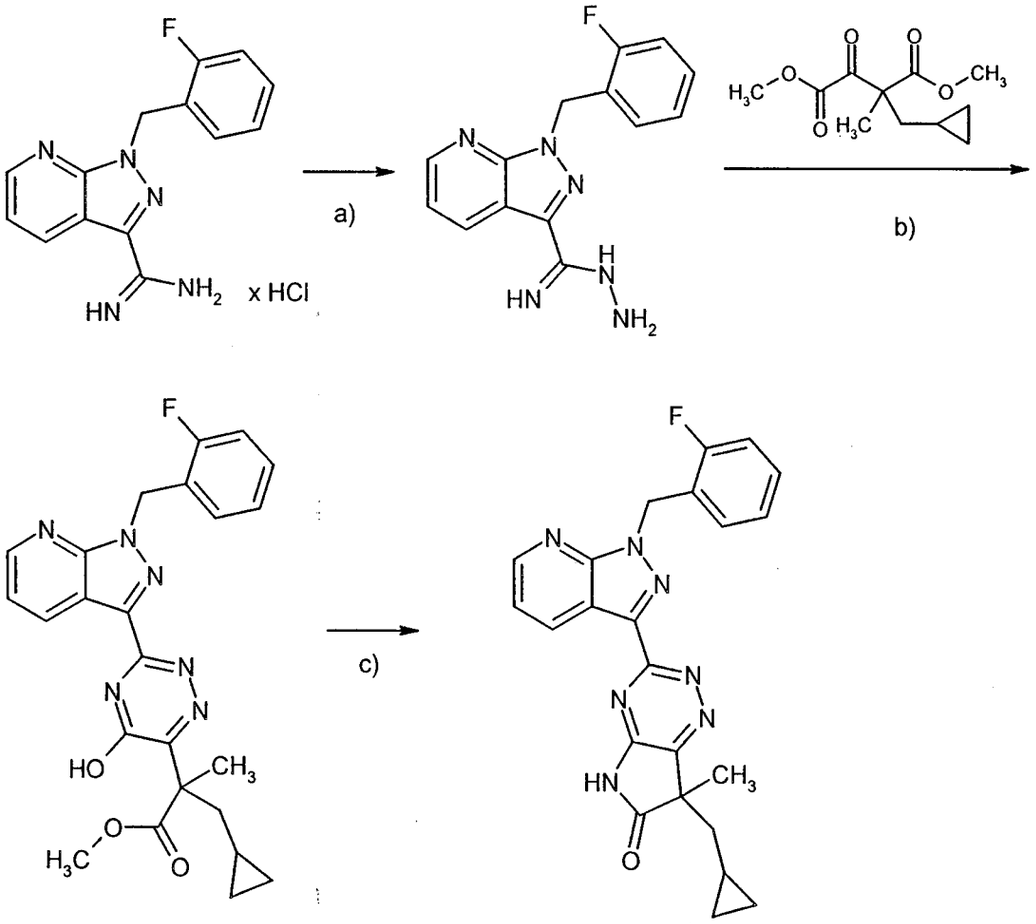
Esquema 2



[a): NaOMe, MeOH; b): $POCl_3$; sulfolano; c): NaN_3, DMF; d): Pd/C, H_2,

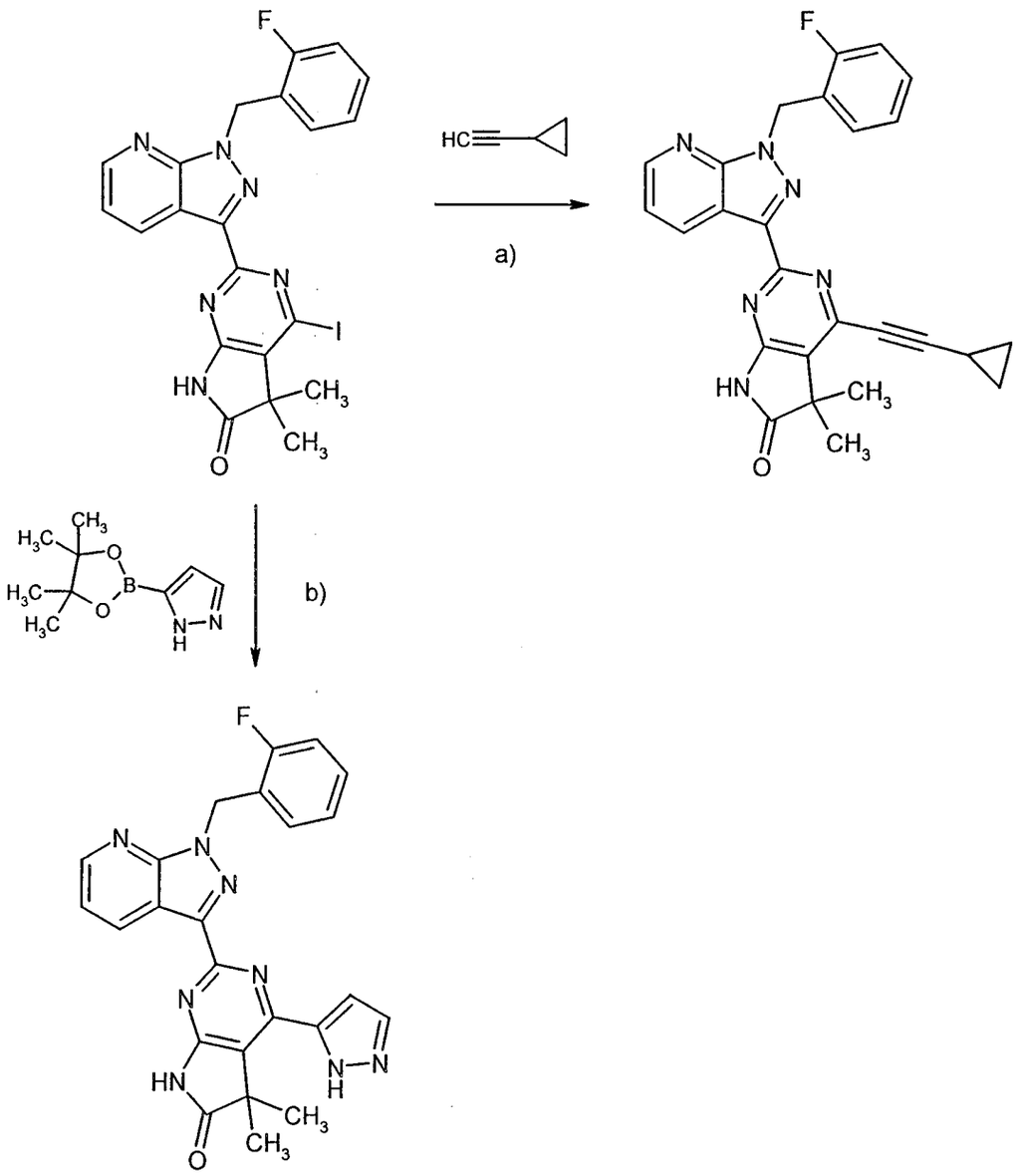
DMF; e) KOt-Bu, THF].

Esquema 3



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

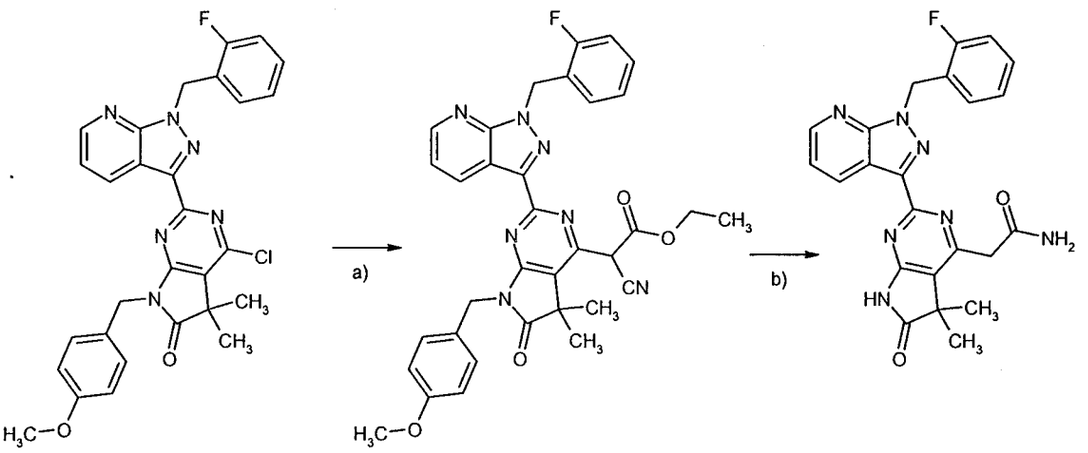
Esquema 4



[a): diisopropilamina, CuI, $PdCl_2(PPh_3)_2$, THF, reflujo; b): $Pd(PPh_3)_4$, K_2CO_3, H_2O, dioxano, 140 ºC].

5

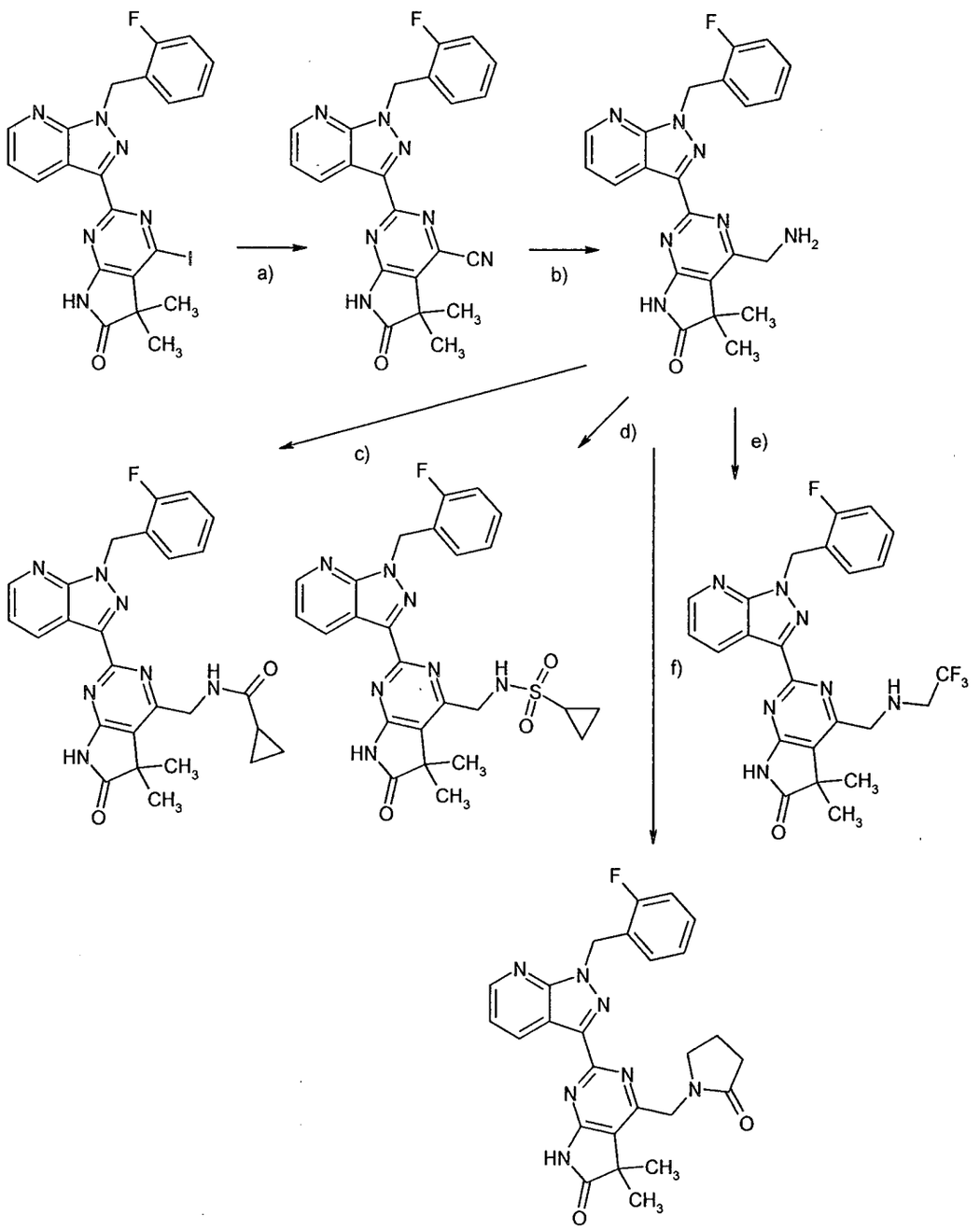
Esquema 5



[a): cianoacetato de etilo, *terc*-butóxido potásico, DMF; b): ácido trifluoroacético, anhídrido trifluorometanosulfónico].

5

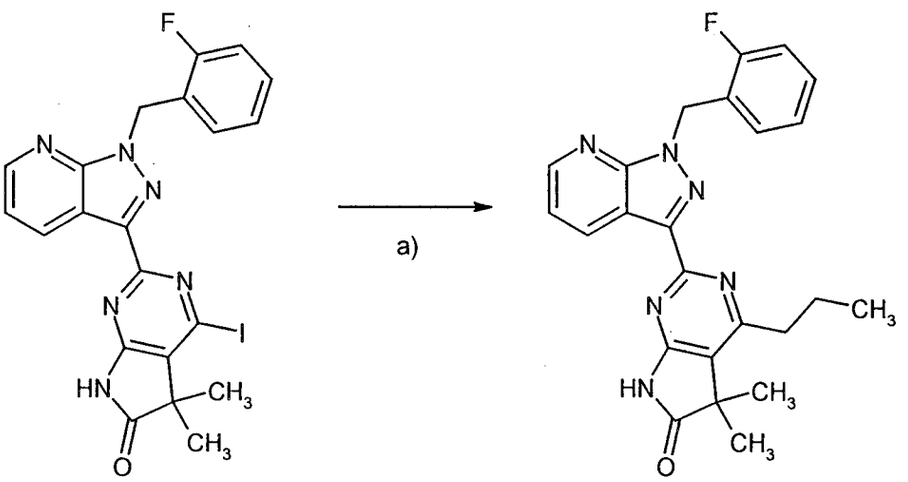
Esquema 6



[a): cianuro de cobre (I), DMSO; b): hidrógeno, paladio/carbono, ácido acético; c): cloruro de ciclopropanocarbonilo, N,N-diisopropiletilamina,

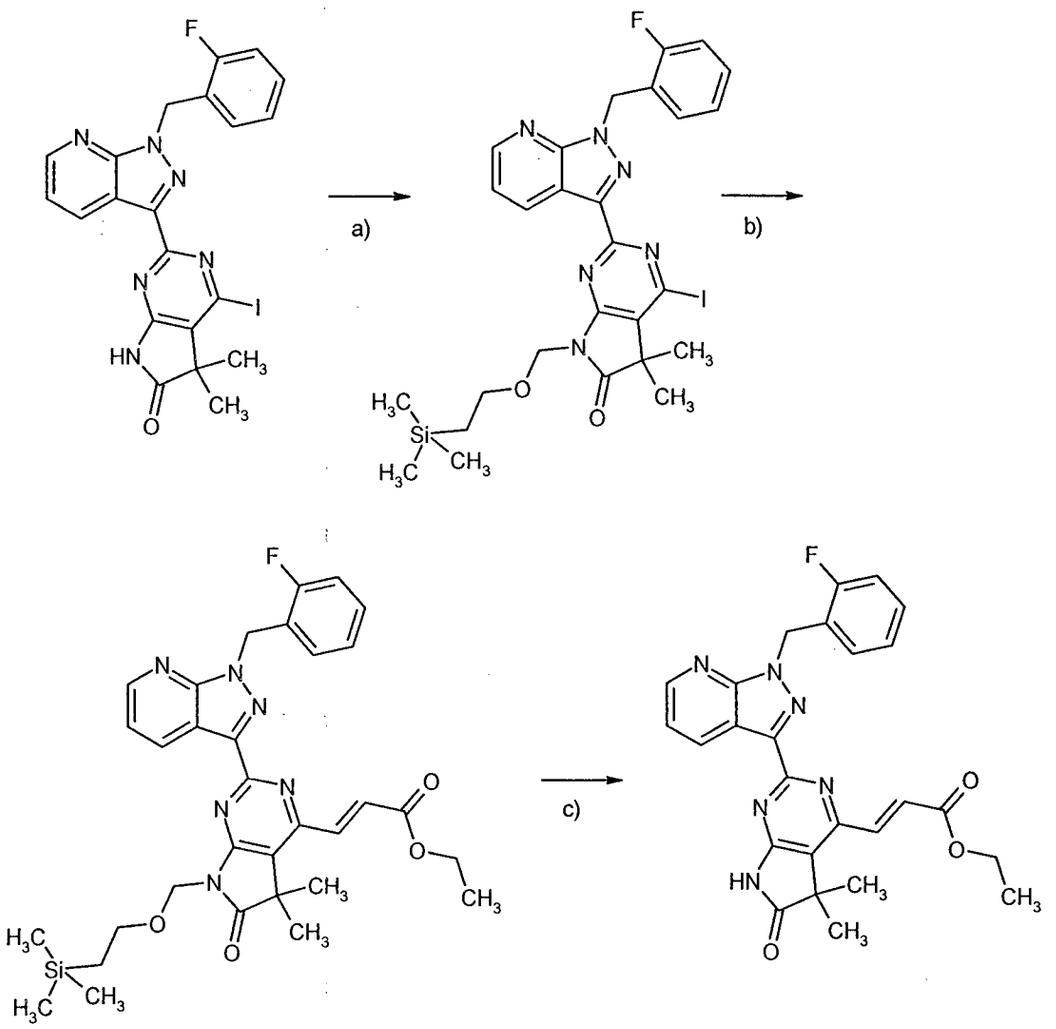
diclorometano, DMF; d): cloruro de ciclopropanosulfonilo, N,N-diisopropiletilamina, diclorometano, DMF; e): triclorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo, N,N-diisopropiletilamina, DMF; f): 1. cloruro de 4-clorobutanoílo, N,N-diisopropiletilamina, diclorometano, DMF, 2. hidruro sódico].

Esquema 7



[a): bromuro de n-propilcinc, CuI, $PdCl_2(dppf)CH_2Cl_2$, dioxano, THF].

Esquema 8

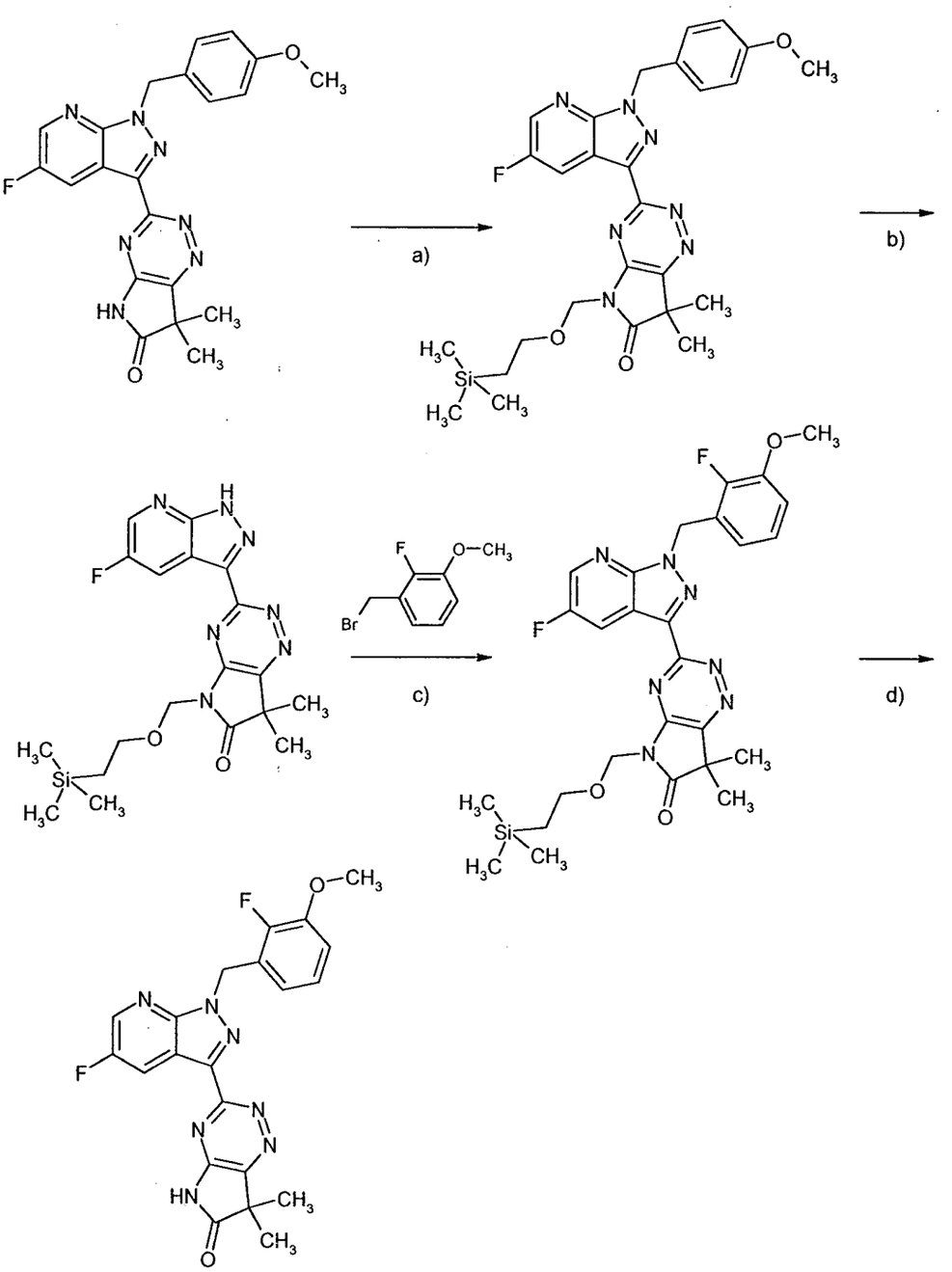


[a): cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo, Cs_2CO_3, DMF; b): acrilato de etilo, acetato de paladio (II), yoduro de tetra-n-butilamonio, trietilamina, DMF, agua c): 1. ácido trifluoroacético, diclorometano, 2. ácido clorhídrico, dioxano].

En un procedimiento alternativo, la preparación de los compuestos de la fórmula (I) de acuerdo con la invención puede tener lugar invirtiendo el orden de las etapas de reacción usando procedimientos químicos de grupo protector,

como se muestra a modo de ejemplo en el esquema de síntesis posterior (Esquema 9):

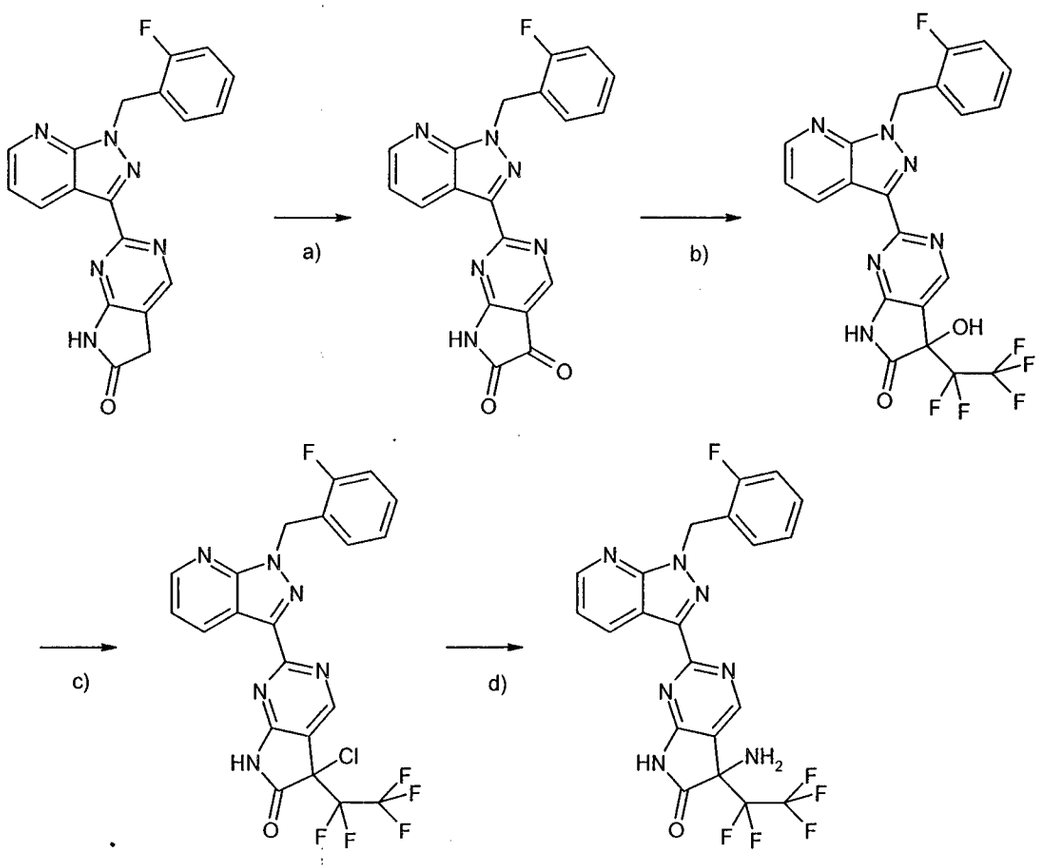
Esquema 9



[a): cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo, Cs_2CO_3, DMF; b): nitrato amónico de cerio (IV), acetonitrilo, agua; c): Cs_2CO_3, DMF; d): 1) TFA, diclorometano, 2) HCl, etanol].

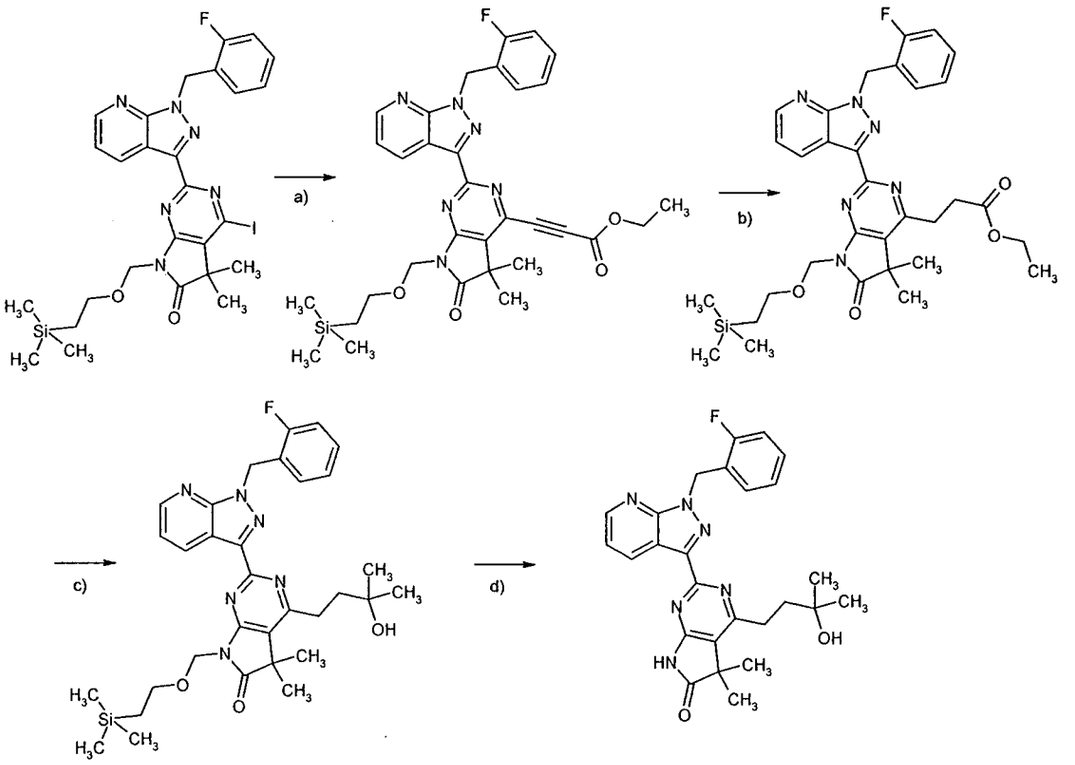
Opcionalmente, también pueden prepararse compuestos de acuerdo con la invención por conversiones de grupos funcionales de sustituyentes individuales, especialmente los enumerados para L y R^5, procedentes de compuestos de las fórmulas (I), (V), (VIII) y (XIII) obtenidos por los procedimientos anteriores. Estas conversiones se realizan por procedimientos habituales conocidos por los expertos en la materia e incluyen, por ejemplo, reacciones, tales como sustituciones nucleófilas y electrófilas, oxidaciones, reducciones, hidrogenaciones, reacciones de acoplamiento catalizadas por metal de transición, reacciones de Grignard, eliminaciones, alquilación, acilación, aminación, esterificación, escisión de éster, eterificación, escisión de éter, formación de carbonamidas, e introducción y retirada de grupos protectores temporales. Se ilustran conversiones preferidas de una manera ejemplar mediante los esquemas de síntesis posteriores (Esquemas 10-13).

Esquema 10



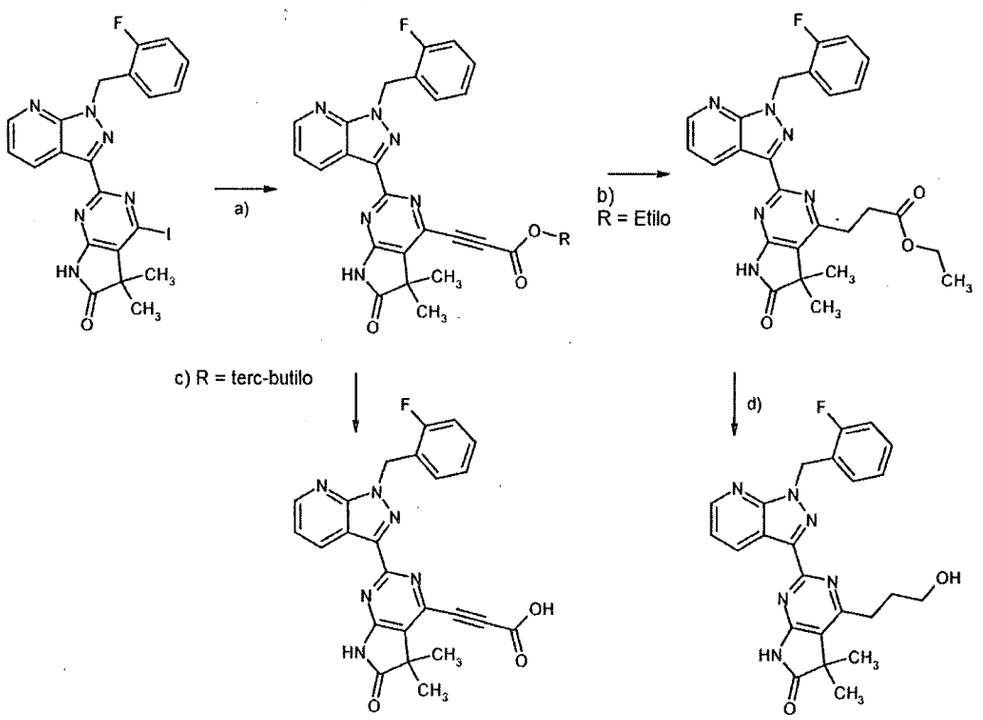
[a): dióxido de selenio, dioxano; b): CsF, (pentafluoroetil)trimetilsilano, DMF; c): cloruro de tionilo, trietilamina, CH_2Cl_2; d): NH_3 en etanol (2 M), microondas, 100 ºC].

Esquema 11



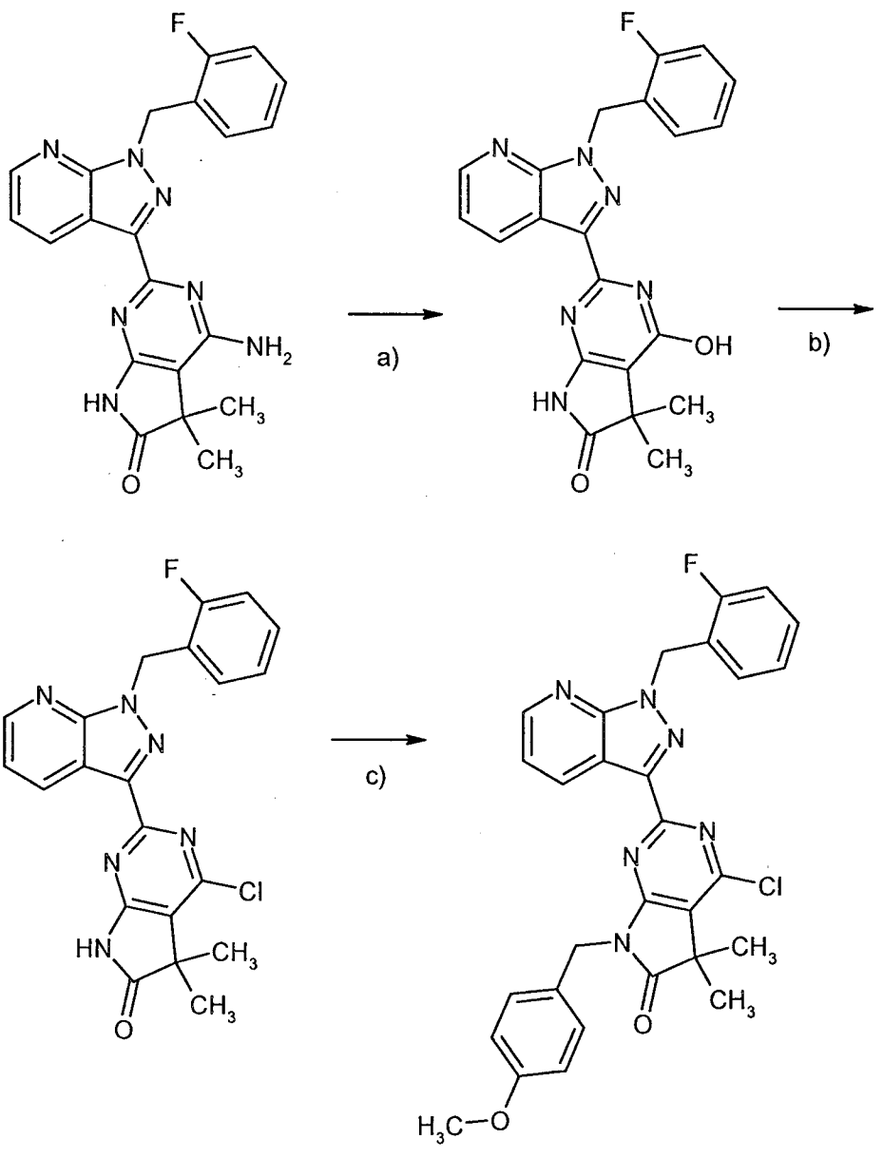
[a): propiolato de etilo, yoduro de cobre (I), bicarbonato sódico, diclorobistrifenilfosfinapaladio (II), DMF; b): paladio/carbono, hidrógeno, acetato de etilo c): bromuro de metilmagnesio, THF d): 1. ácido trifluoroacético, diclorometano, 2. ácido clorhídrico, dioxano.

Esquema 12



[a): propiolato de etilo, yoduro de cobre (I), bicarbonato sódico, diclorobistrifenilfosfinapaladio (II), DMF; b): paladio/carbono, hidrógeno, acetato de etilo c): ácido trifluoroacético, diclorometano: d): trietilborohidruro de litio, THF].

Esquema 13



[a): nitrito sódico, ácido trifluoroacético, agua; b): oxicloruro de fósforo; c): cloruro de 4-metoxibencilo, Cs_2CO_3, DMF].

Los compuestos de la fórmula (II) se conocen de la bibliografía (véase,

por ejemplo, los documentos WO 2011/147809, WO 03/095451, el Ejemplo 6A) o pueden prepararse de manera análoga a procedimientos conocidos de la bibliografía.

Los compuestos de las fórmulas (VI), (XI), (XV-A), (XV-B), (XV-C), (XV-D), (XVI), (XIX) y (XXII) están disponibles en el mercado o se conocen de la bibliografía, o pueden prepararse análogamente a procedimientos conocidos de la bibliografía.

Los compuestos de acuerdo con la invención actúan como potentes estimuladores de la guanilato ciclasa soluble e inhibidores de la fosfodiesterasa 5, tienen propiedades farmacológicas útiles y tienen un perfil terapéutico mejorado, por ejemplo con respecto a las propiedades *in vivo* de los mismos y/o las características farmacocinéticas y/o perfil metabólico de los mismos. Por tanto son adecuados para el tratamiento y/o prevención de enfermedades en humanos y animales.

Los compuestos de acuerdo con la invención causan vasorrelajación e inhibición de la agregación plaquetaria, y conducen a una disminución de la presión sanguínea y a un aumento en el flujo sanguíneo coronario. Estos efectos están mediados por una estimulación directa de la guanilato ciclasa soluble y un aumento intracelular de GMPc. Además, los compuestos de acuerdo con la invención potencian la acción de sustancias que aumentan el nivel de GMPc, por ejemplo EDRF (factor de relajación derivado de endotelio), donantes de NO, protoporfirina IX, ácido araquidónico o derivados de

fenilhidrazina.

Los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados para el tratamiento y/o prevención de trastornos cardiovasculares, pulmonares, tromboembólicos y fibróticos.

Por consiguiente, los compuestos de acuerdo con la invención pueden usarse en medicamentos para el tratamiento y/o prevención de trastornos cardiovasculares tales como, por ejemplo, hipertensión, hipertensión resistente, insuficiencia cardíaca aguda y crónica, enfermedad coronaria, angina de pecho estable e inestable, trastornos vasculares periféricos y cardíacos, arritmias, arritmias auriculares y ventriculares y conducción impedida tal como, por ejemplo, bloqueos auriculoventriculares de grados I-III (bloqueo AB I-III) taquiarritmia supraventricular, fibrilación auricular aleteo auricular, fibrilación ventricular, aleteo ventricular, taquiarritmia ventricular, taquicardia de puntas torcidas, extrasístoles auriculares y ventriculares, extrasístoles de unión AV, síndrome del seno enfermo, síncopes, taquicardia de reentrada nodal AV, síndrome de Wolff-Parkinson-White, de síndrome coronario agudo (SCA), trastornos cardíacos autoinmunes (pericarditis, endocarditis, valvulitis, aortitis, cardiomiopatías), shock tal como shock cardiogénico, shock séptico y shock anafiláctico, aneurismas, cardiomiopatía del boxeador (contracción ventricular prematura (CVP)), para el tratamiento y/o prevención de trastornos tromboembólicos e isquemias como isquemia miocárdica, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, hipertrofia cardíaca, ataques transitorios e

isquémicos, preclampsia, trastornos inflamatorios cardiovasculares, espasmos de las arterias coronarias y arterias periféricas, formación de edemas tales como, por ejemplo, edema pulmonar, edema cerebral, edema renal o edema causado por insuficiencia cardíaca, alteraciones circulatorias periféricas, daño de reperfusión, trombosis arterial y venosa, microalbuminuria, insuficiencia miocárdica, disfunción endotelial, para prevenir restenosis, por ejemplo después de terapias de trombolisis, angioplastias transluminales percutáneas (ATP), angioplastias coronarias transluminales (ACTP) operaciones de trasplante y de derivación de corazón, y también daño micro- y macrovascular (vasculitis), niveles aumentados de fibrinógeno y lipoproteína de baja densidad (LDL) y concentraciones aumentadas de inhibidor de la activación de plasminógeno (PAI-1) y también para el tratamiento y/o prevención de la disfunción eréctil y disfunción sexual femenina.

En el contexto de la presente invención, la expresión "insuficiencia cardíaca" engloba formas tanto agudas como crónicas de insuficiencia cardíaca, y también tipos de enfermedad más específicos o relacionados, como insuficiencia cardíaca descompensada, insuficiencia cardíaca derecha, insuficiencia cardíaca izquierda, fallo global, cardiomiopatía isquémica, cardiomiopatía dilatada, cardiomiopatía hipertrófica, cardiomiopatía idiopática, defectos cardíacos congénitos, insuficiencia cardíaca asociada a defectos de válvulas cardíacas, estenosis de la válvula mitral, insuficiencia de la válvula mitral, estenosis de la válvula aórtica, insuficiencia de la válvula aórtica,

estenosis de la válvula tricúspide, insuficiencia de la válvula tricúspide, estenosis de la válvula pulmonar, insuficiencia de la válvula pulmonar, defectos valvulares de corazón combinados, inflamación miocárdica (miocarditis), miocarditis crónica, miocarditis aguda, miocarditis vírica, insuficiencia cardíaca diabética, cardiomiopatía alcohólica, trastornos de almacenamiento cardíaco, insuficiencia cardíaca diastólica e insuficiencia cardíaca sistólica, y etapas agudas de empeoramiento de insuficiencia cardíaca crónica existente (empeoramiento de insuficiencia cardíaca).

Además, los compuestos de acuerdo con la invención también pueden usarse para el tratamiento y/o prevención de la arteriosclerosis, metabolismo impedido de lípidos, hipolipoproteinemias, dislipidemias, hipertrigliceridemias, hiperlipidemias, hipercolesterolemias, abetalipoproteinemia, sitosterolemia, xantomatosis, enfermedad de Tangier, adiposidad, obesidad y de hiperlipidemias combinadas y síndrome metabólico.

Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden utilizar adicionalmente para el tratamiento y/o prevención del fenómeno de Raynaud primario o secundario, de deterioro de la microcirculación, claudicación, neuropatías periféricas y autónomas, microangiopatías diabéticas, retinopatía diabética, úlceras diabéticas en las extremidades, gangrena síndrome de CREST, eritrematosis, onicomicosis, trastornos reumáticos y para favorecer la curación de heridas. Los compuestos de acuerdo con la invención también son adecuados para el tratamiento de la distrofia muscular, como la distrofia

muscular de Becker-Kiener (DMB), y distrofia muscular de Duchenne (DMD).

Los compuestos de acuerdo con la invención son además adecuados para el tratamiento de trastornos urológicos tales como, por ejemplo, síndrome benigno de la próstata (SBP), hiperplasia benigna de la próstata (HBP), agrandamiento benigno de la próstata (ABP), obstrucción de la salida de la vejiga (OSV), síndromes del tracto urinario inferior (STUI, incluyendo síndrome urológico felino (SUF)), trastornos del sistema urogenital incluyendo vejiga hiperactiva neurogénica (VHN) y (IC), incontinencia (IU) tal como por ejemplo, incontinencia urinaria mixta, incontinencia urinaria de urgencia incontinencia urinaria de estrés o incontinencia urinaria de rebosamiento (IUM, IUU, IUE, IUR), dolor pélvico, trastornos benignos y malignos de los órganos del sistema urogenital masculino y femenino.

Los compuestos de acuerdo con la invención son además adecuados para el tratamiento y/o prevención de trastornos de riñón, en concreto de insuficiencia renal aguda y crónica y fallo renal agudo y crónico. En el contexto de la presente invención, la expresión insuficiencia renal comprende manifestaciones tanto agudas como crónicas de la misma, así como trastornos de riñón subyacentes o relacionados tales como hopoperfusión renal, hipotensión intradialítica, uropatía obstructiva, glomerulopatías, glomerulonefritis, glomerulonefritis aguda, glomerulosclerosis, enfermedades tubulointersticiales, enfermedades nefropáticas como enfermedad de riñón primaria y congénita, nefritis, enfermedades inmunológicas de riñón como

rechazo de injerto de riñón y enfermedades de riñón inducidas por inmunocomplejo, nefropatía inducida por sustancias tóxicas, nefropatía inducida por agentes de contraste, nefropatía diabética y no diabética, pielonefritis, quistes renales, nefrosclerosis, nefrosclerosis hipertensiva y síndrome nefrótico, que pueden caracterizarse diagnósticamente por ejemplo por una excreción anormalmente reducida de creatinina y/o agua, concentraciones en sangre anormalmente elevadas de urea, nitrógeno, potasio y/o creatinina, actividad alterada de enzimas renales tales como, por ejemplo, glutamil sintetasa, osmolaridad de orina o volumen de orina alterados, microalbuminuria aumentada, macroalbuminuria, lesiones en glomérulos y arteriolas, dilatación tubular, hiperfosfatemia y/o necesidad de diálisis. La presente invención también engloba el uso de los compuestos de acuerdo con la invención para el tratamiento y/o prevención de secuelas de la insuficiencia renal, por ejemplo edema pulmonar, insuficiencia cardíaca, uremia, anemia, alteraciones de electrolitos (por ejemplo hipercalemia, hiponatremia) y alteraciones en el metabolismo óseo y de carbohidratos.

Además, Los compuestos de acuerdo con la invención son también adecuados para el tratamiento y/o prevención de trastornos asmáticos. hipertensión arterial pulmonar (HAP), y otras formas de hipertensión pulmonar (HP) incluyendo enfermedad del corazón izquierdo, VIH, anemia de células falciformes, tromboembolismos (CTEPH), sarcoidosis, EPOC o hipertensión pulmonar asociada a fibrosis pulmonar, enfermedad pulmonar obstructiva

crónica (EPOC), y síndrome de estrés respiratorio agudo (SERA), lesión pulmonar aguda (LPA), deficiencia de alfa-1-antitripsina (DAAT), fibrosis pulmonar, enfisema pulmonar (por ejemplo enfisema pulmonar inducido por el humo del tabaco) y fibrosis quística (FQ), Además, los compuestos mencionados pueden usarse como broncodilatadores.

Los compuestos descritos en la presente invención también son principios activos para el control de trastornos del sistema nervioso central caracterizados por alteraciones del sistema NO/GMPc. En concreto, son adecuados para mejorar la percepción, concentración, aprendizaje o memoria después de deterioros cognitivos como los que suceden en concreto asociados con situaciones/enfermedades/síndromes como deterioro cognitivo leve, deterioros del aprendizaje y la memoria asociados a la edad, pérdidas de memoria asociadas a la edad, demencia vascular, trauma craneocerebral, accidente cerebrovascular, demencia que sucede después de accidentes cerebrovasculares (demencia pos-accidente cerebrovascular), trauma craneocerebral pos-traumático deterioros generales de la concentración, deterioros de la concentración en niños con problemas de aprendizaje y memoria, enfermedad de Alzheimer, demencia de cuerpos de Lewy, demencia con degeneración del lóbulo frontal incluyendo síndrome de Pick, enfermedad de Parkinson, parálisis nuclear progresiva, demencia con degeneración corticobasal, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), enfermedad de Huntington, desmielinización, esclerosis múltiple, degeneración talámica, demencia de

Creutzfeld-Jacob, demencia por VIH, esquizofrenia con demencia o psicosis de Korsakoff. También son adecuados para el tratamiento y/o prevención de trastornos del sistema nervioso central como estados de ansiedad, tensión y depresión, disfunciones sexuales y alteraciones del sueño relacionadas con el SNC, y para controlar alteraciones patológicas de la ingesta de comida, estimulantes y sustancias adictivas.

Además, los compuestos de acuerdo con la invención también son adecuados para regular el flujo sanguíneo cerebral y son por tanto agentes efectivos para el control de la migraña. También son adecuados para la prevención y control de secuelas de infarto cerebral (apoplejía cerebral) como accidente cerebrovascular, isquemia cerebral y trauma craneocerebral. los compuestos de acuerdo con la invención pueden igualmente emplearse para controlar estados de dolor y tinnitus.

Además, los compuestos de acuerdo con la invención tienen acción antiinflamatoria y pueden por tanto usarse como agentes antiinflamatorios para el tratamiento y/o prevención de sepsis (SIRS), fallo multiorgánico (FMO), trastornos inflamatorios del riñón, inflamaciones intestinales crónicas (IBD, enfermedad de Crohn, UC), pancreatitis, peritonitis, trastornos reumatoides, enfermedades inflamatorias de la piel y enfermedades inflamatorias de los ojos.

Además, los compuestos de acuerdo con la invención también pueden usarse para el tratamiento y/ prevención de enfermedades autoinmunes.

Los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados para el

tratamiento y/o prevención de trastornos fibróticos de los órganos internos tales como, por ejemplo, el pulmón, el corazón, el riñón, la médula ósea y en concreto del hígado, y también fibrosis dermatológicas y trastornos fibróticos del ojo. En el contexto de la presente invención, la expresión trastornos fibróticos incluye en particular las siguientes expresiones: fibrosis hepática, cirrosis del hígado, fibrosis pulmonar, fibrosis endomiocárdica, nefropatía, glomerulonefritis, fibrosis renal intersticial, daño fibrótico resultante de la diabetes, fibrosis de la médula ósea y trastornos fibróticos similares, esclerodermia, morfea, queloides, cicatrización hipertrófica (también después de procedimientos quirúrgicos), naevi, retinopatía diabética, vitrorretinopatía proliferativa y trastornos del tejido conectivo (por ejemplo sarcoidosis).

Los compuestos de acuerdo con la invención son además adecuados para controlar la cicatrización postoperativa, por ejemplo como resultado de operaciones de glaucoma.

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden también usarse cosméticamente para la piel envejecida y queratinizada.

Además, Los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados para el tratamiento y/o prevención de hepatitis, neoplasias, osteoporosis, glaucoma y gastroparesis.

La presente invención además proporciona el uso de los compuestos de acuerdo con la presente invención para el tratamiento y/o prevención de trastornos, en concreto de los trastornos mencionados anteriormente.

La presente invención además proporciona el uso de los compuestos de acuerdo con la presente invención para el tratamiento y/o prevención de insuficiencia cardíaca, angina de pecho, hipertensión, hipertensión pulmonar, isquemias, trastornos vasculares, insuficiencia renal, trastornos tromboembólicos, trastornos fibróticos y arteriosclerosis.

La presente invención además proporciona los compuestos de acuerdo con la presente invención para su uso en un procedimiento para el tratamiento y/o prevención de la insuficiencia cardíaca, angina de pecho, hipertensión, hipertensión pulmonar, isquemias, trastornos vasculares, insuficiencia renal, trastornos tromboembólicos, trastornos fibróticos y arteriosclerosis.

La presente invención además proporciona el uso de los compuestos de acuerdo con la invención para la producción de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de trastornos, en concreto de los trastornos mencionadas anteriormente.

La presente invención además proporciona el uso de los compuestos de acuerdo con la invención para producir un medicamento para el tratamiento y/o prevención de insuficiencia cardíaca, angina de pecho, hipertensión, hipertensión pulmonar, isquemias, trastornos vasculares, insuficiencia renal, trastornos tromboembólicos, trastornos fibróticos y arteriosclerosis.

La presente invención además proporciona un procedimiento para el tratamiento y/o prevención de trastornos, en concreto los trastornos mencionados anteriormente, usando una cantidad efectiva de al menos uno de

los compuestos de acuerdo con la invención.

La presente invención además proporciona un procedimiento para el tratamiento y/o prevención de insuficiencia cardíaca, angina de pecho, hipertensión, hipertensión pulmonar, isquemias, trastornos vasculares, insuficiencia renal, trastornos tromboembólicos, trastornos fibróticos y arteriosclerosis usando una cantidad efectiva de al menos uno de los compuestos de acuerdo con la invención.

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden usarse solos o, si es necesario, en combinación con otros principios activos. La presente invención además proporciona medicamentos que comprenden al menos uno de los compuestos de acuerdo con la invención y uno o más principios activos adicionales, especialmente para el tratamiento y/o prevención de los trastornos anteriormente mencionados. Los ejemplos preferidos de combinaciones de principios activos adecuados incluyen:

- nitratos orgánicos y donantes de NO, por ejemplo, nitroprusiato sódico, nitroglicerina, mononitrato de isosorbida, dinitrato de isosorbida, molsidomina o SIN-1, y NO inhalado;
- compuestos que inhiben la degradación de guanosín monofosfato cíclico (GMPc), por ejemplo inhibidores de fosfodiesterasas (PDE) 1, 2 y/o 5, en concreto inhibidores de PDE 5 como sidenafil, vardenafil y tadalafil;
- agentes que tienen actividad antitrombótica, por ejemplo y preferentemente del grupo de inhibidores de la agregación plaquetaria, de

anticoagulantes o sustancias profibrinolíticas;

• principios activos que disminuyen la presión sanguínea, por ejemplo y preferentemente del grupo de los antagonistas del calcio, antagonistas de la angiotensina AII, inhibidores de ACE, antagonistas de endotelina, inhibidores de renina, bloqueadores del receptor alfa, bloqueadores del receptor beta, antagonistas del receptor mineralocorticoide, y de diuréticos; y/o

• principios activos que alteran el metabolismo de los lípidos, por ejemplo y preferentemente del grupo de agonistas del receptor de la tiroides, inhibidores de la síntesis de colesterol tales como, a modo de ejemplo y preferentemente, inhibidores de HMG-CoA reductasa o inhibidores de la síntesis de escualenos, de inhibidores de ACAT, inhibidores de CETP, inhibidores de MTP, agonistas de PPAR-alfa, PPAR-gamma y/o PPAR-delta, inhibidores de la absorción de colesterol, inhibidores de lipasa, adsorbentes poliméricos de ácidos biliares, inhibidores de la reabsorción de ácidos biliares y antagonistas de lipoproteína(s).

Preferentemente, se entiende que los agentes antitrombóticos significan compuestos del grupo de los inhibidores de la agregación plaquetaria, los anticoagulantes y las sustancias profibrinolíticas.

En una realización preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de la agregación plaquetaria, a modo de ejemplo y preferentemente aspirina, clopidogrel, ticlopidin o dipiridamol.

En una realización preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de trombina, a modo de ejemplo y preferentemente ximelagatrán, dabigatrán, melagatrán, bivalirudín o clexano.

En una realización preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un antagonista de GPIIb/IIIa tal como, a modo de ejemplo y preferentemente, tirofibán o abciximab.

En una realización preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un inhibidor del factor Xa, siendo los ejemplos preferidos rivaroxabán, DU-176b, apixabán, otamixabán, fidexabán, razaxabán, fondaparinux, idraparinux, PMD-3112, YM-150, KFA-1982, EMD-503982, MCM-17, MLN-1021, DX 9065a, DPC 906, JTV 803, SSR-126512 o SSR-128428.

En una realización preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con heparina o con un derivado de heparina de bajo peso molecular (BPM).

En una realización preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un antagonista de la vitamina K, a modo de ejemplo y preferentemente cumarina.

Preferentemente, se entiende que los agentes hipotensores significan compuestos del grupo de los antagonistas del calcio, antagonistas de la

angiotensina AII, inhibidores de ACE, antagonistas de endotelina, inhibidores de renina, bloqueadores del receptor alfa, bloqueadores del receptor beta, antagonistas del receptor mineralocorticoide, y los diuréticos.

En una realización preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un antagonista del calcio, a modo de ejemplo y preferentemente nifepidina, amlodipina, verapamil o diltiazem.

En una realización preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un bloqueador del receptor 1 alfa, a modo de ejemplo y preferentemente prazosín.

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

En una realización preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un antagonista de angiotensina AII, a modo de ejemplo y preferentemente, candesartán, valsartán, telmisartán o embusartán.

En una realización preferida de la invención, los compuestos de acuerdo

con la invención se administran en combinación con un inhibidor de ACE, a modo de ejemplo y preferentemente enalapril, captopril, lisinopril, ramipril, delapril, fosinopril, quinopril, perindopril o trandopril.

En una realización preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un antagonista de endotelina, a modo de ejemplo y preferentemente bosentán, darusentán, ambrisentán o sitaxsentán.

En una realización preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de renina, a modo de ejemplo y preferentemente aliskiren, SPP-600 o SPP-800.

En una realización preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un antagonista del receptor mineralocorticoide, a modo de ejemplo y preferentemente espironolactona o eplerenona.

En una realización preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un diurético del asa, por ejemplo furosemida, torasemida, bumetanida y piretanida, con diuréticos ahorradores de potasio, por ejemplo amilorida y triamtereno, con antagonistas de aldosterona, por ejemplo espironolactona, canreonato potásico y eplerenona, y también diuréticos tiazídicos, por ejemplo hidroclorotiazida, clortalidona, xipamida e indapamida.

Preferentemente, se entiende que los modificadores del metabolismo de

lípidos significan compuestos del grupo de los inhibidores de CETP, agonistas del receptor de la tiroides, inhibidores de la síntesis de colesterol tales como inhibidores de la HMG-CoA reductasa o inhibidores de la síntesis de escualenos, los inhibidores de ACAT, inhibidores de MTP, agonistas de PPAR-alfa, PPAR-gamma y/o PPAR-delta, inhibidores de la absorción de colesterol, adsorbentes poliméricos de ácidos biliares, inhibidores de la reabsorción de ácidos biliares, inhibidores de lipasa y los antagonistas de lipoproteína (a).

En una realización preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de CETP, a modo de ejemplo y preferentemente, BAY 60-5521, anacetrapib o vacuna de CETP (CETi-1).

En una realización preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un agonista del receptor de la tiroides, a modo de ejemplo y preferentemente D-tiroxina, 3,5,3'-triyodotironina (T3), CGS 23425 o axitiroma (CGS 26214).

En una realización preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de HMG-CoA reductasa de la clase de las estatinas, a modo de ejemplo y preferentemente, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, rosuvastatina o pitavastatina.

En una realización preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de la síntesis

de escualenos, a modo de ejemplo y preferentemente BMS-188494 o TAK-475.

En una realización preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de ACAT, a modo de ejemplo y preferentemente avasimibe, melinamide, pactimibe, eflucimibe o SMP-797.

En una realización preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de MTP, a modo de ejemplo y preferentemente implitapida, BMS-201038, R-103757 o JTT-130.

En una realización preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un agonista de PPAR-gamma, a modo de ejemplo y preferentemente pioglitazona o rosiglitazona.

En una realización preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un agonista de PPAR-delta, a modo de ejemplo y preferentemente GW 505516 o BAY 68-5042.

En una realización preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de la absorción de colesterol, a modo de ejemplo y preferentemente ezetimiba, tiquesida o pamaquesida.

En una realización preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de lipasa, siendo un ejemplo preferido orlistat.

En una realización preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un adsorbente polimérico de ácidos biliares, a modo de ejemplo y preferentemente colestiramina, colestipol, colesolvam, CholestaGel o colestimida.

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

En una realización preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un antagonista de lipoproteína (a), a modo de ejemplo y preferentemente calcio gemcabeno (CI-1027) o ácido nicotínico.

La presente invención además proporciona medicamentos que comprenden al menos un compuesto de acuerdo con la invención, normalmente junto con uno o más auxiliares inertes, no tóxicos, farmacéuticamente adecuados, y el uso de los mismos para los propósitos anteriormente mencionados.

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden actuar sistémica o localmente. Con este fin, pueden administrarse de modo adecuado, por ejemplo por la vía oral, parenteral, pulmonar, nasal, sublingual, lingual, bucal, rectal, dérmica, transdérmica, conjuntiva u ótica, o como un implante o

endoprótesis vascular.

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden administrarse en formas de administración adecuadas para estas rutas de administración.

Las formas de administración que funcionan de acuerdo con la técnica anterior, liberan los compuestos de acuerdo con la invención de manera rápida y/o modificada y contienen los compuestos de acuerdo con la invención en forma cristalina y/o amorfizada y/o forma disuelta, son adecuados para la administración oral, tales como, por ejemplo, comprimidos (comprimidos recubiertos o no recubiertos, por ejemplo con recubrimientos entéricos o recubrimientos que se disuelven de forma retardada o son insolubles y controlan la liberación del compuesto de acuerdo con la invención), comprimidos o películas/obleas, películas/liofilizados o cápsulas que se disgregan rápidamente en la cavidad oral (por ejemplo cápsulas duras o blandas de gelatina), comprimidos recubiertos de azúcar, gránulos, micropartículas, polvos, emulsiones, suspensiones, aerosoles o soluciones.

La administración parenteral puede eludir una etapa de absorción (por ejemplo intravenosa, intraarterial, intracardial, intraespinal o intralumbar) o incluir una absorción (por ejemplo, intramuscular, subcutánea, intracutánea, percutánea o intraperitoneal) Las formas de administración adecuadas para administración parenteral incluyen formulaciones para inyección e infusión en forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, liofilizados o polvos estériles.

Para otras rutas de administración, los ejemplos adecuados son formas

de medicamento inhalables (incluyendo inhaladores de polvo, nebulizadores), gotas nasales, soluciones o espráis, comprimidos, películas/obleas o cápsulas para administración lingual, sublingual o bucal, supositorios, preparaciones para oído u ojos, cápsulas vaginales, suspensiones acuosas (lociones, mezclas para agitar), suspensiones lipófilas, pomadas, cremas, sistemas terapéuticos transdérmicos (por ejemplo, parches), leche, pastas, espumas, polvos de aspersión, implantes o endoprótesis vasculares.

Se da preferencia a la administración oral o parenteral, en especial a la administración oral.

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden convertirse a las formas de administración mencionadas. Esto puede hacerse de una forma conocida *per se*, mezclando con excipientes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente adecuados. Estos excipientes incluyen portadores (por ejemplo, celulosa microcristalina, lactosa, manitol, solventes (por ejemplo, polietilenglicoles líquidos), agentes emulsionantes y de dispersión o humectantes (por ejemplo, dodecilsulfato sódico, oleato de polioxisorbitán), aglutinantes (por ejemplo, polivinilpirrolidona), polímeros naturales y sintéticos (por ejemplo, albúmina), estabilizantes (por ejemplo, antioxidantes, por ejemplo, ácido ascórbico), tintes (por ejemplo,pigmentos inorgánicos, por ejemplo, óxidos de hierro) y correctores del sabor y/u olor.

En general, se ha descubierto que es ventajoso en el caso de administración parenteral administrar cantidades de aproximadamente 0,001 a

1 mg/kg, preferentemente de aproximadamente 1 a 0,5 mg/kg, de peso corporal para lograr resultados efectivos. En el caso de administración oral, la dosis es de aproximadamente 0,001 a 2 mg/kg, preferentemente de aproximadamente 0,001 a 1 mg/kg, de peso corporal.

Sin embargo puede ser necesario en caso de que sea apropiado desviarse de las cantidades indicadas, específicamente en función del peso corporal, la ruta de administración, respuesta individual al principio activo, naturaleza de la preparación y tiempo o intervalo en el que tiene lugar la administración. Por ejemplo, en algunos casos, puede ser necesaria menos de la cantidad mínima anteriormente mencionada, mientras que en otros casos debe excederse el límite máximo mencionado. En el caso del administración de cantidades mayores, puede ser recomendable dividirlas en varias dosis individuales a lo largo del día.

Los siguientes ejemplos funcionales ilustran la invención. La invención no se limita a los ejemplos.

Los porcentajes en los ensayos y ejemplos siguientes son, a menos que se indique lo contrario, porcentajes en peso; las partes son partes en peso. Cada uno de los datos de proporciones de disolvente, proporciones de dilución y concentraciones para soluciones líquido/líquido está basado en volumen.

A. Ejemplos

Abreviaturas y acrónimos:

ac. solución acuosa

calc.	calculado
s a	singlete ancho (en RMN)
DCI	ionización química directa (en EM)
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
equiv.	equivalente o equivalentes
IEN	ionización por electronebulización (en EM)
Et	etilo
h	hora un horas
HPLC	alta presión, cromatografía de líquidos de alta resolución
HRMS	espectrometría de masas de alta resolución
conc.	concentrado
CL-EM	espectrometría de masas acoplada a cromatografía de líquidos
Me	metilo
min	minuto o minutos
EM	espectrometría de masas
RMN	espectrometría de resonancia magnética nuclear
	$PdCl_2(dppf)CH_2Cl_2$ complejo dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio (II)/diclorometano
Ph	fenilo
TA	temperatura ambiente

T_r	tiempo de retención (en HPLC)
THF	tetrahidrofurano
UV	espectrometría ultravioleta
v/v	proporción en volumen (de una solución)

Procedimientos de CL/EM y EM:

Procedimiento 1 (CL-EM):

Instrumento: Sistema Waters ACQUITY SQD UPLC; columna: Waters Acquity UPLC HSS T3 1,8 µ 50 x 1 mm; fase móvil A: 1 l de agua + 0,25 ml de ácido fórmico una concentración del 99 %, fase móvil B: 1 l de acetonitrilo + 0,25 ml de ácido fórmico una concentración del 99 %, gradiente: 0,0 min A al 90 % → 1,2 min A al 5 % → 2,0 min A al 5 %; horno: 50 °C, caudal: 0,40 ml/min; detección UV: 208 – 400 nm.

Procedimiento 2 (CL-EM):

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

Procedimiento 3 (CL-EM):

Instrumento: Micromass Quattro Premier con Waters UPLC Acquity; columna: Thermo Hypersil GOLD 1,9 µ 50 x 1 mm; fase móvil A: 1 l de agua +

0,5 ml de ácido fórmico una concentración del 50 %, fase móvil B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico una concentración del 50 %, gradiente: 0,0 min A al 97 % → 0,5 min A al 97 % → 3.2 min A al 5 % → 4,0 min A al 5 %; horno: 50 °C, caudal: 0,3 ml/min; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 4 (CL-EM):

Tipo de instrumento de EM: Waters ZQ; Tipo de instrumento de HPLC: Agilent 1100 Series; UV DAD; columna: Thermo Hypersil GOLD 3 µ 20 mm x 4 mm; fase móvil A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico una concentración del 50 %, fase móvil B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico una concentración del 50 %, gradiente: 0,0 min A al 100 % → 3,0 min A al 10 % → 4,0 min A al 10 %, horno: 55 °C, caudal: 2 ml/min; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 5 (CL-EM):

Instrumento: Micromass Quattro Premier con Waters UPLC Acquity; columna: Thermo Hypersil GOLD 1,9 µ 50 x 1 mm; fase móvil A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico una concentración del 50 %, fase móvil B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico una concentración del 50 %, gradiente: 0,0 min A al 90 % → 0,1 min A al 90 % → 1.5 min A al 10 % → 2,2 min A al 10 %; horno: 50 °C, caudal: 0,33 ml/min; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 6 (EM):

Instrumento: Thermo Fisher-Scientific DSQ; ionización química; gas reactante NH_3; temperatura de la fuente: 200 °C; energía de ionización 70eV.

Procedimiento 7 (CL-EM):

Instrumento de EM: Waters (Micromass) Quattro Micro; Instrumento de HPLC: Agilent 1100 series; columna: YMC-Triart C18 3 µ 50 x 3 mm; fase móvil A: 1 l de agua + 0,01 mol de carbonato de amonio, fase móvil B: 1 l de acetonitrilo; gradiente: 0,0 min A al 100 % → 2,75 min A al 5 % → 4,5 min A al 5 %; horno: 40 °C, caudal: 1,25 ml/min; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 8:

Instrumento: Thermo DFS, Trace GC Ultra; columna: Restek RTX-35, 15 m x 200 µm x 0,33 µm; caudal constante con helio: 1,20 ml/min; horno: 60 °C, entrada: 220 °C, gradiente: 60 °C, 30 °C/min → 300 °C (mantenido durante 3,33 min).

Procedimiento 9:

Instrumento: Sistema Waters ACQUITY SQD UPLC; columna: Waters Acquity UPLC HSS T3 1,8 µ 50 x 1 mm; fase móvil A: 1 l de agua + 0,25 ml de ácido fórmico una concentración del 99 %, fase móvil B: 1 l de acetonitrilo + 0,25 ml de ácido fórmico una concentración del 99 %, gradiente: 0,0 min A al 95 % → 6,0 min A al 5 % → 7,5 min A al 5 %; horno: 50 °C, caudal: 0,35 ml/min; detección UV: 210 – 400 nm.

Procedimiento 10:

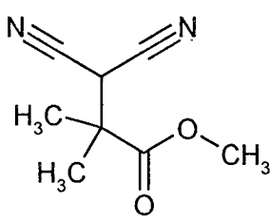
Instrumento: Micromass GCT, GC6890; columna: Restek RTX-35, 15 m x 200 µm x 0,33 µm; caudal de helio constante: 0,88 ml/min; horno: 70 °C; entrada: 250 °C; gradiente: 70 °C, 30 °C/min → 310 °C (mantenido durante 3

min).

Materiales de partida e intermedios:

Ejemplo 1A

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



En THF (91 ml), se añadieron lentamente 3 g (45,411 mmol) de malononitrilo a 1,816 g (45,411 mmol) de hidruro sódico (60 % en aceite mineral). Posteriormente, se añadieron 5,876 ml (45,411 mmol) de 2-bromo-2-metilpropanoato de metilo y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A continuación, se añadieron 5,876 ml más (45,411 mmol) de 2-bromo-2-metilpropanoato de metilo y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante una noche. Después, se añadieron 1,762 ml más (13,623 mmol) de 2-bromo-2-metilpropanoato de metilo y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 4 h más. Después, se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a sequedad. Esto produjo 8,9 g de producto en bruto, que se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo

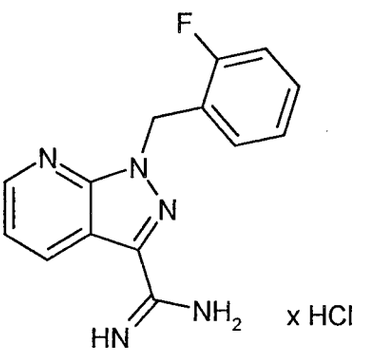
4:1).

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

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

Ejemplo 2A

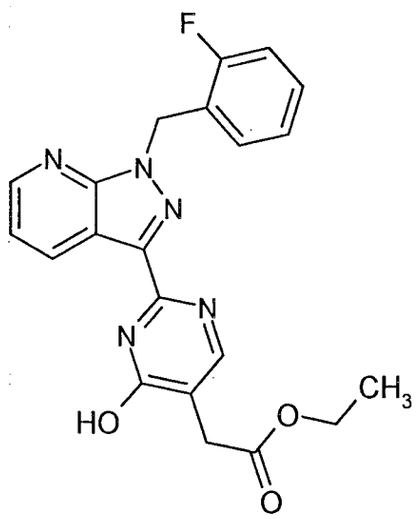
Clorhidrato de 1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carboximidamida



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

Ejemplo 3A

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



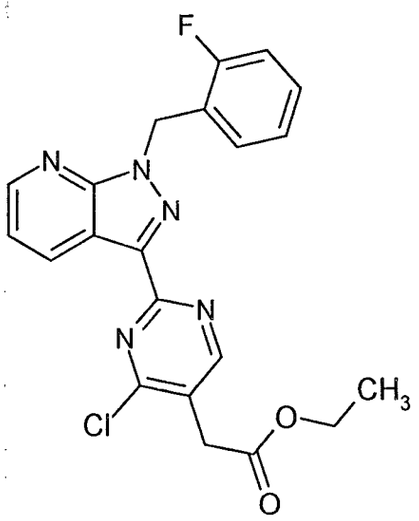
Se añadieron 7,519 g (327 mmol) de sodio a etanol (660 ml) y se hicieron reaccionar completamente en una atmósfera de argón. Después, se añadieron 50,00 g (163,53 mmol) del Ejemplo 2A y, después de 5 min, 40,45 g (188,01 mmol) de 2-formilbutanodioato de dietilo (síntesis descrita en el documento WO 2005/73234,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

CL-EM (Procedimiento 1): T_r = 1,00 min; EM (IENpos): m/z = 408 $(M+H)^+$

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

Ejemplo 4A

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



Se cargaron inicialmente 55,00 g (135 mmol) del Ejemplo 3A en sulfolano (220 ml), y se añadieron 41,40 g (270 mmol) de cloruro de fosforilo. Después, la mezcla se calentó a 120 °C durante 1 h. Después de enfriar, la mezcla se añadió a agua tibia (1500 ml) y después se neutralizó con bicarbonato sódico sólido. El precipitado que se formó se retiró por filtración con succión y se lavó con agua. El producto se purificó adicionalmente por cromatografía sobre gel de sílice (fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo 3:2). Después de secar a alto vacío, se obtuvieron 43,0 g del compuesto del título (73 % del teórico).

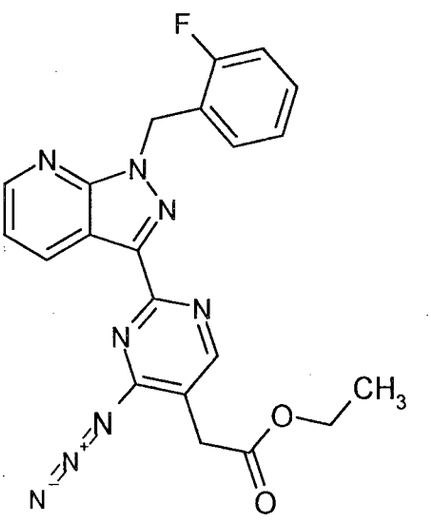
CL-EM (Procedimiento 1): T_r = 1,20 min; EM (IENpos): m/z = 426 $(M+H)^+$

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,21 (t, 3H), 3,96 (s, 2H), 4,15 (c, 2H), 5,90 (s, 2H), 7,16 (t, 1H), 7,22-7,27 (m, 2H), 7,36-7,39 (m, 1H), 7,49 (dd,

1H), 8,71 (dd, 1H), 8,84 (dd, 1H), 8,96 (s, 1H).

Ejemplo 5A

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

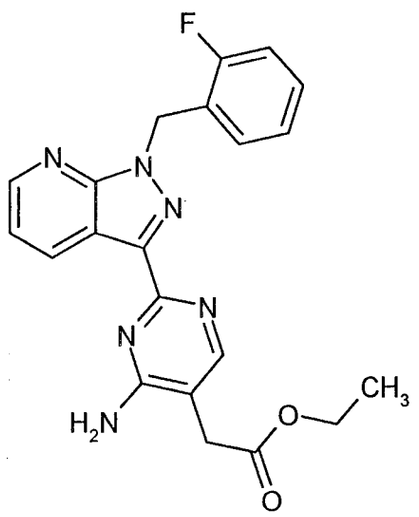


Se cargaron inicialmente 10,00 g (23,482 mmol) del Ejemplo 4A en DMF (200 ml), y se añadieron 2,290 g (35,223 mmol) de azida sódica. Después, la mezcla se calentó a 60 °C durante 1 h. Después de enfriar, la mezcla de reacción se añadió a agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron una vez con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, después, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El residuo se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

CL-EM (Procedimiento 1): T_r = 1,16 min; EM (IENpos): m/z = 433 $(M+H)^+$

Ejemplo 6A

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

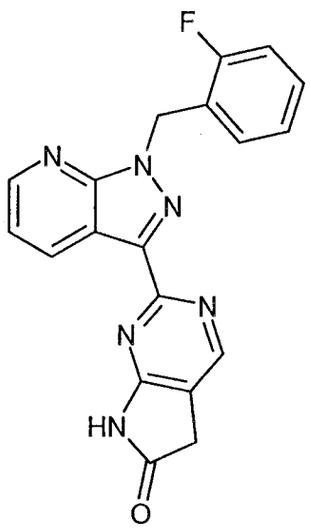


Se hidrogenaron 10,15 g (23,482 mmol) de producto en bruto del Ejemplo 5A en DMF (400 ml) con paladio sobre carbono (10 %) a una presión de hidrógeno convencional durante una noche. Después, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se concentró. El residuo se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

CL-EM (Procedimiento 1): T_r = 0,83 min; EM (IENpos): m/z = 407 $(M+H)^+$

Ejemplo 7A

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



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

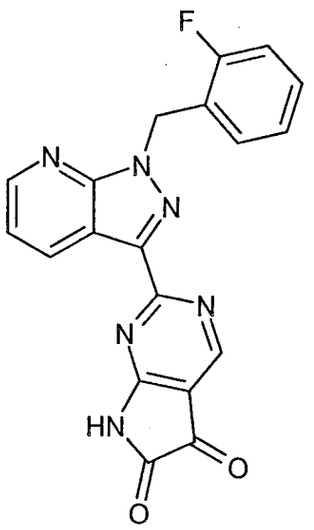
CL-EM (Procedimiento 1): T_r = 0,82 min; EM (IENpos): m/z = 361 $(M+H)^+$

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

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

Ejemplo 8A

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



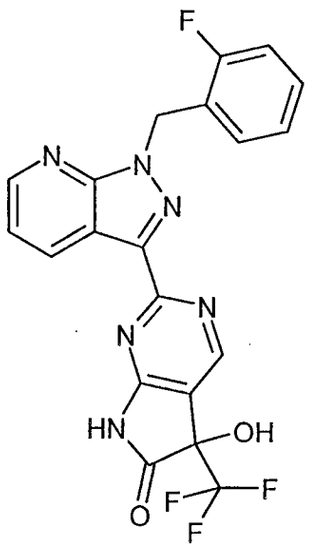
Se cargaron inicialmente 2,00 g (5,550 mmol) del Ejemplo 7A en dioxano (200 ml), se añadieron 3,079 g (27,751 mmol) de dióxido de selenio y después la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. Después de enfriar, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró y purificó por cromatografía sobre gel de sílice (fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo 1:1). Esto produjo 890 mg del compuesto del título (42 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 1): T_r = 0,93 min; EM (IENpos): m/z = 375 $(M+H)^+$

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

Ejemplo 9A

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



Se secaron 405 mg (2,671 mmol) de fluoruro de cesio a alto vacío durante 1 h, y después se añadió una solución de 1,00 g (2,671 mmol) del Ejemplo 8A en 20 ml de DMF en una atmósfera de argón. Después, se añadieron gota a gota 3,945 ml (26,714 mmol) de (trifluorometil)trimetilsilano, y después la mezcla se agitó a TA durante una noche. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, la torta de filtro se lavó con DMF y el filtrado se concentró. El residuo obtenido se disolvió en acetonitrilo (30 ml), se añadieron 2 ml de agua y la mezcla se agitó durante 30 min. Después, la mezcla se concentró a sequedad, y el residuo se purificó por HPLC preparativa (gradiente de acetonitrilo:agua (+0,05 % de ácido fórmico). Esto produjo 290 mg del

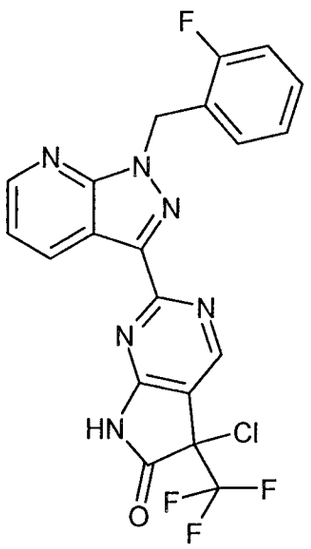
compuesto del título (24 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 1): T_r = 0,96 min; EM (IENpos): m/z = 445 $(M+H)^+$

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

Ejemplo 10A

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



Se enfriaron 232 mg (0,522 mmol) del Ejemplo 9A en diclorometano (14 ml) a 0 °C, y después se añadieron 436 µl (3,133 mmol) de trietilamina. Después, se añadieron gota a gota 190 µl (2,611 mmol) de cloruro de tionilo, y la mezcla se agitó a 0 °C durante 15 min. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se extrajo tres veces con agua. Las fases se separaron y la fase orgánica se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró

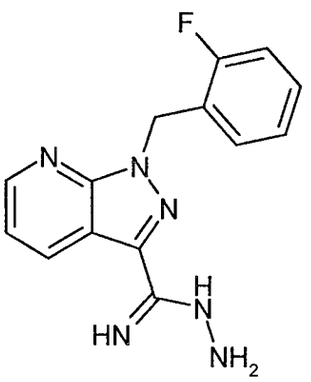
a sequedad. el residuo obtenido se purificó por HPLC preparativa (gradiente de acetonitrilo:agua (0,05 % de ácido fórmico). Esto produjo 120 mg del compuesto del título (50 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 2): T_r = 1,20 min; EM (IENpos): m/z = 463 (^{35}Cl), 465 (^{37}Cl) $(M+H)^+$

RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 5,89 (s, 2H), 7,17 (t, 1H), 7,22-7,30 (m, 2H), 7,36-7,40 (m, 1H), 7,50 (dd, 1H), 8,72 (dd, 1H), 8,86 (dd, 1H), 8,98 (s, 1H), 13,00 (s, 1H).

Ejemplo 11A

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



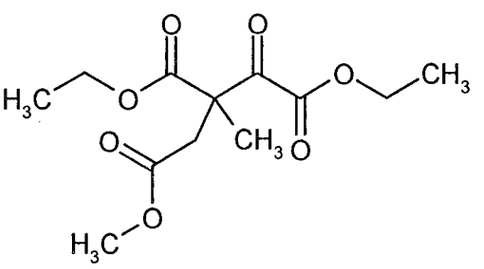
se disolvieron 20,000 g (65,414 mmol) del compuesto del Ejemplo 2A en 320 ml de etanol, y se añadieron 26,477 g (261,656 mmol) de trietilamina y 4,093 g (65,414 mmol) de hidrato de hidrazina (solución al 80 % de concentración en agua) a 0 °C. La mezcla se agitó a TA durante una noche y después se concentró en un evaporador rotatorio. Esto dio 26,84 g (100 % del teórico, pureza 69 %) del compuesto del título que se hizo reaccionar sin

purificación adicional.

CL-EM (Procedimiento 5): T_r = 0,64 min; EM (ESIpos): m/z = 285 $(M+H)^+$

Ejemplo 12A

2-Metil-1-oxopropano-1,2,3-tricarboxilato de 1,2-dietil 3-metilo

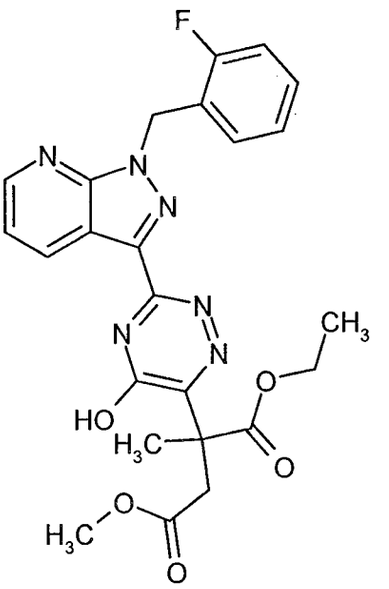


se cargaron inicialmente 624 mg (5,564 mmol) de terc-butóxido potásico en tolueno (40 ml), y se añadieron 0,932 mg (4,945 mmol) de 2-metil-3-oxobutanedioato de dietilo. Después, se añadieron 3,073 ml (32,457 mmol) de bromoacetato de metilo y 122 mg (0,465 mmol) de 18-corona-6, y la mezcla se calentó a reflujo durante 4 h. Después, la reacción se enfrió a 5 °C y se añadió a éter dietílico y ácido clorhídrico al 7 % de concentración. Las fases se separaron y la fase orgánica se extrajo una vez más con ácido clorhídrico al 7 % de concentración y dos veces con agua. Después, la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo se secó a alto vacío durante una noche y después se usó sin purificación adicional. Esto produjo 1,45 g del compuesto del título que se hicieron reaccionar sin purificación adicional.

CL-EM (Procedimiento 2): T_r = 0,96 min; EM (ESIpos): m/z = 275 $(M+H)^+$

Ejemplo 13A

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

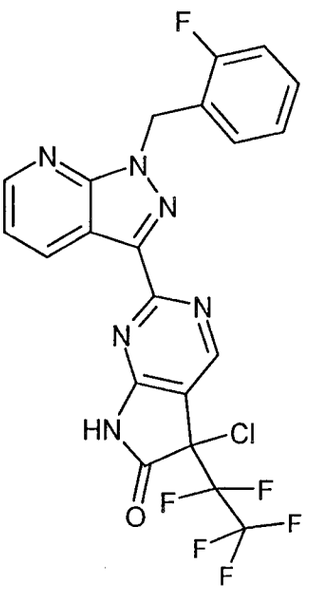


Se cargaron inicialmente 1,45 g (aproximadamente 4,950 mmol) del Ejemplo 12A en etanol (20 ml), se añadió gota a gota una suspensión de 1,37 g (aproximadamente 3,300 mmol) del Ejemplo 11A en 20 ml de etanol y después la mezcla se calentó a reflujo durante una noche. Después de enfriarse, un precipitado se retiró por filtración y se lavó con etanol. El filtrado se concentró y se añadió éter dietílico al residuo. Una vez más, un precipitado se retiró por filtración y el filtrado se concentró y después se purificó por HPLC preparativa (gradiente de metanol:agua). Esto produjo 297 mg del compuesto del título (18 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 1): T_r = 1,00 min; EM (ESIpos): m/z = 495 $(M+H)^+$

Ejemplo 14A

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



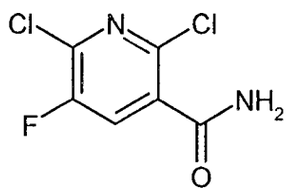
Se hicieron reaccionar 337 mg (0,682 mmol) del Ejemplo 3 de manera análoga al Ejemplo 10A. Esto produjo 236 mg del compuesto del título (67 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 2): T_r = 1,27 min; EM (IENpos): m/z = 513 (^{35}Cl), 515 (^{37}Cl) $(M+H)^+$

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 5,89 (s, 2H), 7,17 (t, 1H), 7,22-7,32 (m, 2H), 7,36-7,41 (m, 1H), 7,50 (dd, 1H), 8,72 (dd, 1H), 8,86 (dd, 1H), 8,97 (s, 1H), 13,00 (s, 1H).

Ejemplo 15A

2,6-Dicloro-5-fluoronicotinamida



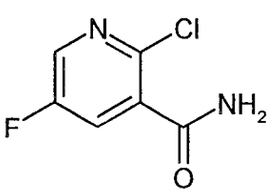
Una suspensión de 25 g (130,90 mmol) de 2,6-dicloro-5-fluoro-3-cianopiridina en ácido sulfúrico conc. (125 ml) se agitó a 60-65 °C durante 1 h. Después de enfriar a TA, los contenidos del matraz se vertieron sobre agua enfriada con hielo y se extrajeron tres veces con acetato de etilo (100 ml cada vez). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (100 ml) y después con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (100 ml), se secaron y se concentraron en un evaporador rotatorio. El material obtenido se secó a alto vacío.

Rendimiento: 24,5 g (90 % del teórico)

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7,95 (s a, 1H), 8,11 (s a, 1H), 8,24 (d, 1H).

Ejemplo 16A

2-Cloro-5-fluoronicotinamida



A TA, se añadieron 44 g (210,58 mmol) de 2,6-dicloro-5-fluoronicotinamida a una suspensión de 21,9 g (335,35 mmol) de cinc en metanol (207 ml). Después, se añadió ácido acético (18,5 ml), y la mezcla se

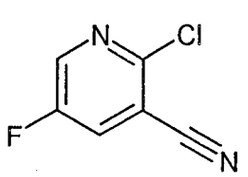
calentó con agitación a reflujo durante 24 h. Después, los contenidos del matraz se decantaron del cinc, y se añadieron acetato de etilo (414 ml) y una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (414 ml), seguido de agitación extractora intensa. A continuación, la mezcla de reacción se filtró con succión a través de kieselguhr y el producto de filtro se lavó tres veces con acetato de etilo (517 ml cada vez). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se lavó con acetato de etilo (258 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron una vez con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (414 ml), se secaron y se concentraron a presión reducida. Se añadió diclorometano (388 ml) a los cristales obtenidos de esta manera, y la extracción se realizó agitando durante 20 min. La mezcla se retiró por filtración con succión una vez más, se lavó con éter dietílico y se secó por succión.

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

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

Ejemplo 17A

2-Cloro-5-fluoronicotinonitrilo



se añadieron 81,2 ml (582,25 mmol) de trietilamina a una suspensión de 46,2 g (264,66 mmol) de 2-cloro-5-fluoronicotinamida en diclorometano (783

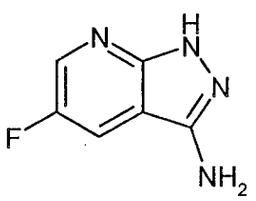
ml), y la mezcla se enfrió a 0 °C. Después, con agitación, se añadieron lentamente gota a gota 41,12 ml (291,13 mmol) de anhídrido trifluoroacético, y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1,5 h. La solución de reacción se lavó posteriormente dos veces con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (391 ml cada vez), se secó y se concentró a presión reducida.

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

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

Ejemplo 18A

5-Fluoro-1H-pirazol[3,4-b]piridin-3-amina



Una suspensión de 38,5 g (245,93 mmol) de 2-cloro-5-fluoronicotinonitrilo se cargó inicialmente en 1,2-etanodiol (380 ml), y después se añadió hidrato de hidrazina (119,6 ml). Con agitación, la mezcla se calentó a reflujo durante 4 h. El producto precipitó al enfriarse. Se añadió agua (380 ml) a los cristales, y la mezcla se sometió a agitación extractora a TA durante 10 min. Después, la suspensión se filtró con succión sobre una frita, y el producto de filtrado se lavó con agua (200 ml) y con THF frío a -10 °C (200 ml). Secando a alto vacío sobre pentóxido de fósforo.

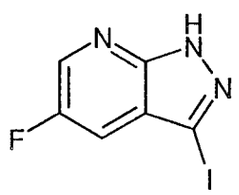
Rendimiento: 22,8 g (61 % del teórico)

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 5,54 (s, 2H), 7,96 (dd, 1H), 8,38 (m,

1H), 12,07 (m, 1H).

Ejemplo 19A

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



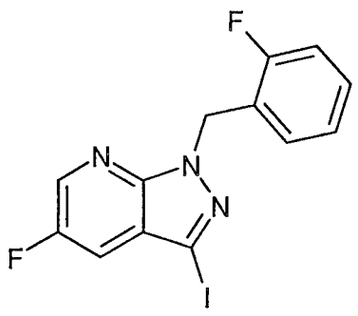
Se cargaron inicialmente 10 g (65,75 mmol) de 5-fluoro-1H-pirazol[3,4-b]piridina-3-amina en THF (329 ml), y la mezcla se enfrió a 0 °C. Después se añadieron lentamente 16,65 ml (131,46 mmol) de complejo trifluoruro de boro/éter dietílico. La mezcla de reacción se enfrió adicionalmente a -10 °C. Después, se añadió lentamente una solución de 10,01 g (85,45 mmol) de nitrito de isopentilo en THF (24,39 ml), y la mezcla se agitó durante 30 min más. La mezcla se diluyó con éter dietílico frío (329 ml) y el sólido resultante se retiró por filtración. La sal diazonio así preparada se añadió un poco cada vez a una solución a 0 °C de 12,81 g (85.45 mmol) de yoduro sódico en acetona (329 ml), y la mezcla se agitó a TA durante 30 min. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo (1,8 l) y se extrajo dos veces con acetato de etilo (487 ml cada vez). Las fases orgánicas recogidas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (244 ml), se secaron, se filtraron y se concentraron. Esto dio 12,1 g (86 % de pureza, 60 % del teórico) del compuesto del título en forma de un sólido. El producto en bruto se convirtió sin purificación adicional.

CL-EM (Procedimiento 4): T_r = 1,68 min;

EM (IENpos): m/z = 264 $(M+H)^+$

Ejemplo 20A

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



Se cargaron inicialmente 12,1 g (aproximadamente 39,65 mmol) del compuesto del Ejemplo 19A en DMF (217 ml), y después se añadieron 8,25 g (43,62 mmol) de bromuro de 2-fluorobencilo y 14,21 g (43,62 mmol) de carbonato de cesio. La mezcla se agitó a TA durante dos horas. La mezcla de reacción se vertió sobre agua (1,17 l) y se extrajo dos veces con acetato de etilo (502 ml). Las fases orgánicas recogidas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (335 ml), se secaron, se filtraron y se concentraron. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (fase móvil: éter de petróleo/acetato de etilo 97:3) y las fracciones de producto se concentraron. Esto produjo 9,0 g (61 % del teórico) del compuesto del título en forma de un sólido. El sólido se recogió en acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa al 10 % de concentración de tiosulfato sódico y después con una solución acuosa saturada de cloruro sódico. se secó y se concentró.

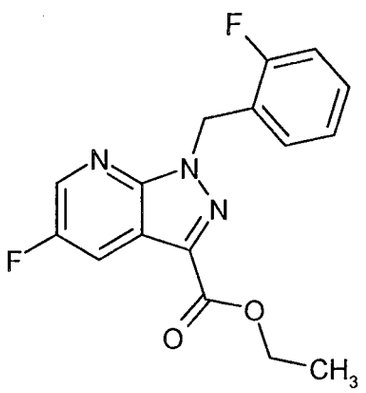
CL-EM (Procedimiento 4): T_r = 2,57 min;

EM (ESIpos): m/z = 372 $(M+H)^+$

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 5,73 (s, 2H), 7,13 - 7,26 (m, 3H), 7,33 - 7,41 (m, 1H), 7,94 (dd, 1H), 8,69 - 8,73 (m, 1H).

Ejemplo 21A

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



Se cargaron inicialmente 13,487 g (51,228 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 300 ml de dioxano, y después se añadieron 6 g (51,228 mmol) de 3-(dimetilamino)-2-fluoroacrilaldehído (preparación descrita en *Justus Liebigs Annalen der Chemie* **1970**; 99 - 107) a TA. Posteriormente, se añadieron 4,736 ml (61,473 mmol) de ácido trifluoroacético y la mezcla se calentó a reflujo mientras se agitaba durante tres días. Después de enfriarse, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y se añadieron agua y acetato de etilo al residuo. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó dos veces con agua. Las fases acuosas

combinadas se extrajeron posteriormente dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. A continuación, el residuo (22 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (fase móvil: diclorometano). Esto produjo 5,67 g (35 % del teórico) del compuesto del título.

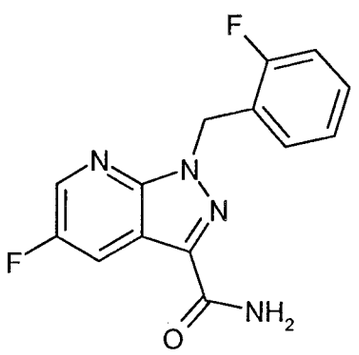
CL-EM (Procedimiento 4): T_r = 1,17 min;

EM (IENpos): m/z = 318 $(M+H)^+$

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,37 (t, 3H), 4,40 (c, 2H), 5,86 (s, 2H), 7,15 - 7,27 (m, 3H), 7,36 - 7,41 (m, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,78 (s a, 1H).

Ejemplo 22A

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



Se agitó 1,00 g (3,152 mmol) del Ejemplo 21A en 10 ml de una solución 7 N de amoniaco en metanol a TA durante tres días. Esto se siguió de concentración a presión reducida. Esto produjo 908 mg (99 % del teórico) del compuesto del título.

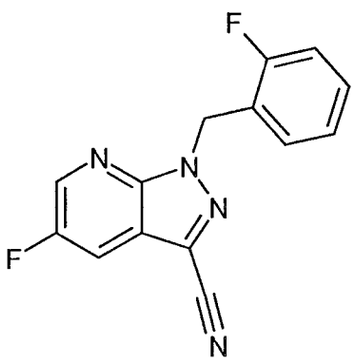
CL-EM (Procedimiento 4): T_r = 0,85 min;

EM (IENpos): m/z = 289 $(M+H)^+$

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 5,87 (s, 2H), 7,12 - 7,26 (m, 3H), 7,34 - 7,40 (m, 1H), 7,60 (s a, 1H), 7,87 (s a, 1H), 8,28 (dd, 1H), 8,72 (dd, 1H).

Ejemplo 23A

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



Variante A:

Una suspensión de 16,03 g (43,19 mmol) de 5-fluoro-1-(2-fluorobencil)-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (Ejemplo 20A) y 4,25 g (47,51 mmol) de cianuro de cobre se cargó inicialmente en DMSO (120 ml) y se agitó a 150 °C durante 2 h. Después de enfriar, los contenidos del matraz se enfriaron a aproximadamente 40 °C y se vertieron sobre una solución de amoniaco acuoso conc. (90 ml) y agua (500 ml), se añadió acetato de etilo (200 ml) y se realizó brevemente extracción con agitación. La fase acuosa se retiró y se extrajo dos veces más con acetato de etilo (200 ml cada vez). Las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con una solución acuosa al 10 % de cloruro sódico (100 ml cada vez), se secaron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se convirtió sin purificación adicional.

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

Variante B:

se disolvieron 900 mg (3,122 mmol) del compuesto obtenido en el Ejemplo 22A en THF (14 ml), y se añadieron 0,646 ml (7,993 mmol) de piridina. A continuación, se añadieron lentamente gota a gota 1,129 ml (7,993 mmol) de anhídrido trifluoroacético y después la mezcla se agitó a TA durante una noche. A continuación, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se extrajeron con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y ácido clorhídrico 1 N, y después se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. Esto produjo 850 mg (99 % del teórico) del compuesto del título.

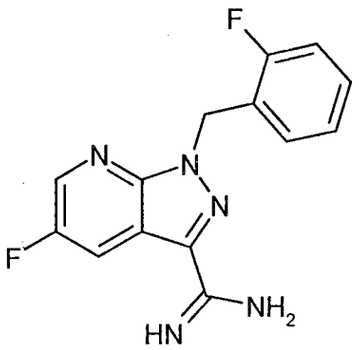
CL-EM (Procedimiento 4): T_r = 1,06 min;

EM (IENpos): m/z = 271 $(M+H)^+$

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

Ejemplo 24A

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



x CH_3COOH

Se añadieron 11,1 g (41,07 mmol) de 5-fluoro-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carbonitrilo (Ejemplo 23A) a 2,22 g (41,07 mmol) de metóxido sódico en metanol (270 ml), y la mezcla se agitó a TA durante 2 h. Después, se añadieron 2,64 g (49,29 mmol) de cloruro de amonio y ácido acético (9,17 ml), y la mezcla se calentó a reflujo durante una noche. Después, se concentró a sequedad y el residuo se recogió en agua (100 ml) y acetato de etilo (100 ml) y se ajustó a un pH de 10 usando una solución acuosa 2 N de hidróxido sódico. La mezcla se agitó vigorosamente TA durante aproximadamente 1 h. La suspensión resultante se filtró con succión y se lavó a su través con acetato de etilo (100 ml), con agua (100 ml) y una vez más con acetato de etilo (100 ml). El residuo se secó a alto vacío sobre pentóxido se fósforo.

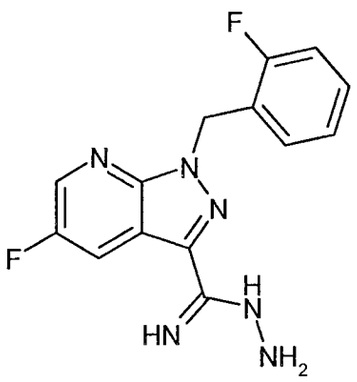
Rendimiento: 9,6 g (78 % del teórico)

EM (IENpos): m/z = 288 $(M+H)^+$

RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,85 (s, 3H), 5,80 (s, 2H), 7,14 - 7,25 (m, 3H), 7,36 (m, 1H), 8,42 (dd, 1H), 8,72 (dd, 1H).

Ejemplo 25A

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



se disolvieron 23,000 g (66,22 mmol) del Ejemplo 24A en 322 ml de etanol, y se añadieron 26,804 g (264,88 mmol) de trietilamina y 6,027 g (66,22 mmol) de hidrato de hidrazina (solución al 55 % de concentración en agua) a 0 °C. La mezcla se agitó a TA durante una noche y después se añadió a 1,715 l de una solución acuosa al 10 % de concentración de cloruro sódico y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa al 10 % de concentración de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron en un evaporador rotatorio. El residuo se purificó sobre gel de sílice (fase móvil: diclorometano/metanol 95:5). Esto produjo 15,000 g (75 % del teórico) del compuesto del título.

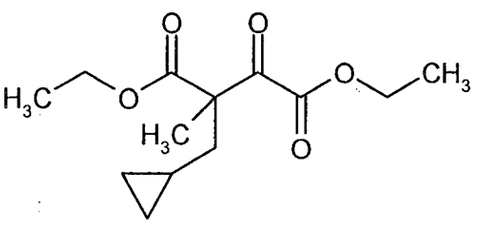
CL-EM (Procedimiento 1): T_r = 0,58 min; EM (IENpos): m/z = 303 $(M+H)^+$

RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 5,38 (s, 2H), 5,54 (s, 2H), 5,72 (s, 2H), 7,10-7,15 (m, 2H), 7,20-7,25 (m, 1H), 7,32-7,38 (m, 1H), 8,21 (dd, 1H),

8,64 (dd, 1H).

Ejemplo 26A

2-(Ciclopropilmetil)-2-metil-3-oxobutanodioato de dietilo

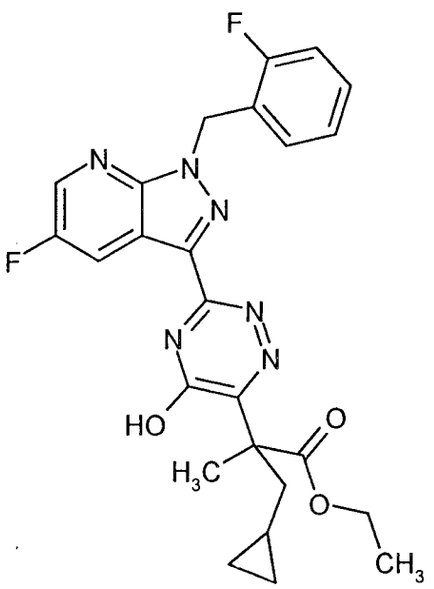


Análogamente al Ejemplo 12A, se añadieron 9,444 ml (97,370 mmol) de (bromometil)ciclopropano a 2,796 ml (14,836 mmol) de 2-metil-3-oxobutanedioato de dietilo. Esto produjo 3,62 g del compuesto del título que se hizo reaccionar sin purificación adicional.

EM (Procedimiento 6): EM m/z = 257 $(M+H)^+$

Ejemplo 27A

3-Ciclopropil-2-{3-[5-fluoro-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-hidroxi-1,2,4-triazin-6-il}-2-metilpropanoato de etilo



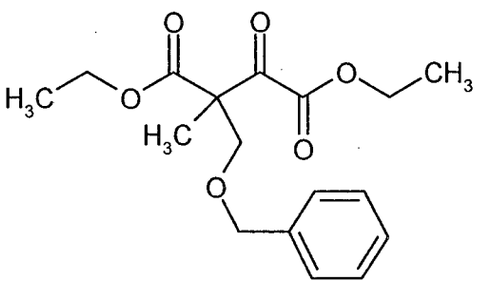
Se cargaron inicialmente 1,272 g (aproximadamente 4,962 mmol) del Ejemplo 26A en 10 ml de etanol y se calentaron a reflujo. Después, se añadió gota a gota una suspensión de 1,00 g (3,308 mmol) del Ejemplo 25A en 40 ml de etanol. La mezcla se calentó durante la noche, se añadieron 2,24 g del Ejemplo 26A y la mezcla se calentó a reflujo durante una noche más. Después de enfriarse, un sólido se se retiró por filtración con succión y se lavó con un poco de etanol, y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (gradiente de acetonitrilo:agua). Esto produjo 270 mg (16 % del teórico) del compuesto del título.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = -0,15 - -0,09 (m, 1H), -0,01-0,02 (m, 1H, superpuesto por señal de TMS), 0,27-0,34 (m, 1H), 0,36-0,42 (m, 1H), 0,56-0,62 (m, 1H), 1,10 (t, 3H), 1,50 (s, 3H), 1,85 (dd, 1H), 1,95 (dd, 1H), 3,99-4,09 (m, 2H), 5,90 (s, 2H), 7,16 (dt, 1H), 7,22-7,32 (m, 2H), 7,36-7,41 (m, 1H),

8,42 (dd, 1H), 8,82 (dd, 1H), 14,55 (s a, 1H).

Ejemplo 28A

2-[(Benciloxi)metil]-2-metil-3-oxobutanedioato de dietilo

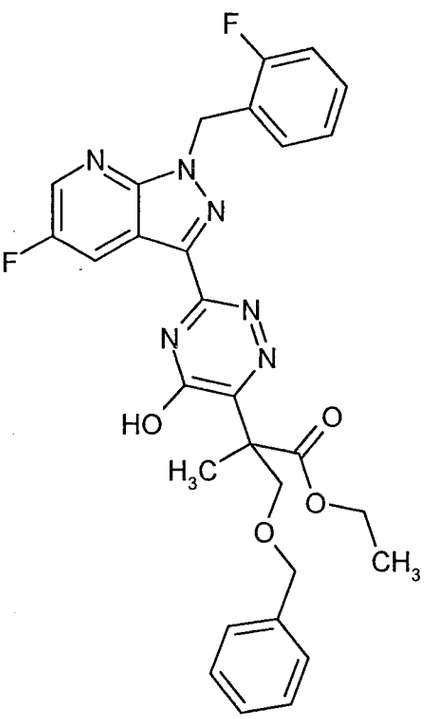


se añadieron 13,495 ml (97,370 mmol) de clorometil bencil éter a 2,796 ml (14,836 mmol) de 2-metil-3-oxobutanedioato de dietilo análogamente al procedimiento del Ejemplo 12A. Esto produjo, después de filtración, 2,5 g del compuesto del título que se hicieron reaccionar en las siguientes etapas sin purificación adicional.

EM (Procedimiento 6): EM m/z = 323 $(M+H)^+$

Ejemplo 29A

3-(Benciloxi)-2-{3-[5-fluoro-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-hidroxi-1,2,4-triazin-6-il}-2-metilpropanoato de etilo

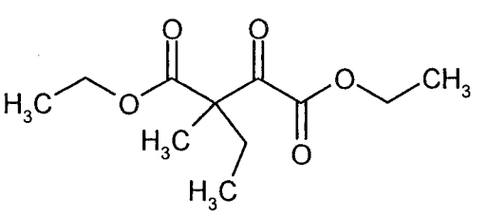


Se hicieron reaccionar 1,600 g (4,962 mmol) del compuesto en bruto del Ejemplo 28A análogamente al procedimiento del Ejemplo 27A. El residuo se purificó por HPLC preparativa (gradiente de acetonitrilo:agua). Esto produjo 450 mg (24 % del teórico) del compuesto del título.

CL-EM (Procedimiento 1): T_r = 1,23 min; EM (IENpos): m/z = 561 $(M+H)^+$

Ejemplo 30A

2-Etil-2-metil-3-oxobutanedioato de dietilo

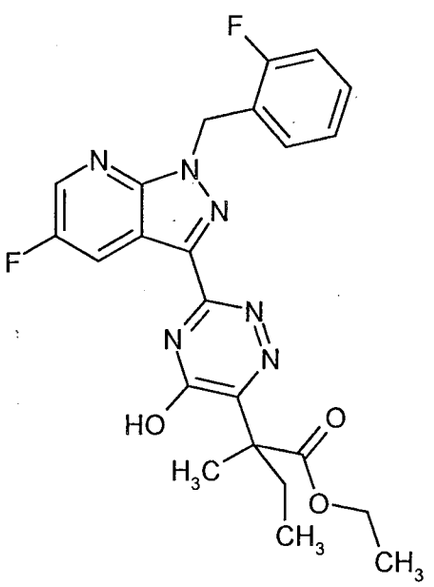


Se añadieron 7,788 ml (97,370 mmol) de yodoetano a 2,796 ml (14,836

mmol) de 2-metil-3-oxobutanodioato de dietilo análogamente al procedimiento del Ejemplo 12A. Esto produjo 3,40 g del compuesto del título que se hicieron reaccionar en las siguientes etapas sin purificación adicional.

Ejemplo 31A

2-{3-[5-Fluoro-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-hidroxi-1,2,4-triazin-6-il}-2-metilbutanoato de etilo

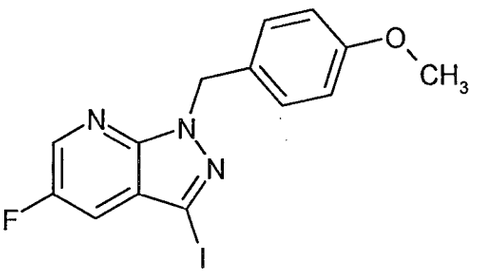


Se convirtieron 1,143 g (4,962 mmol) del Ejemplo 30A de una manera análoga al Ejemplo 27A. El residuo se purificó por HPLC preparativa (gradiente de acetonitrilo:agua (+1 % de ácido trifluoroacético)). Esto produjo 334 mg (21 % del teórico) del compuesto del título.

CL-EM (Procedimiento 1): T_r = 1,16 min; EM (IENpos): m/z = 469 $(M+H)^+$

Ejemplo 32A

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



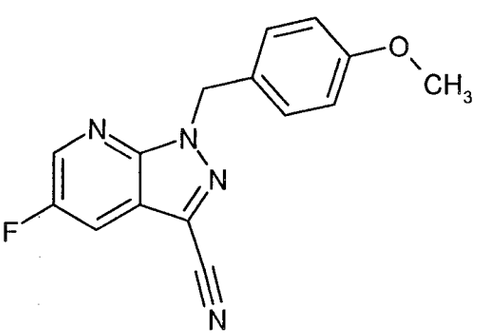
Se hicieron reaccionar 10,00 g (38,021 mmol) del Ejemplo 19A análogamente al procedimiento del Ejemplo 20A con cloruro de 4-metoxibencilo. La cromatografía sobre gel de sílice (fase móvil: mezcla de ciclohexano/acetato de etilo) dio 8,94 g (61 % del teórico) del compuesto del título.

CL-EM (Procedimiento 2): T_r = 1,25 min;

EM (IENpos): m/z = 384 $(M+H)^+$

Ejemplo 33A

5-Fluoro-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carbonitrilo



Se hicieron reaccionar 8,94 g (23,332 mmol) del Ejemplo 32A análogamente al procedimiento del Ejemplo 23A, variante A. El producto en

bruto obtenido se hizo reaccionar sin purificación adicional.

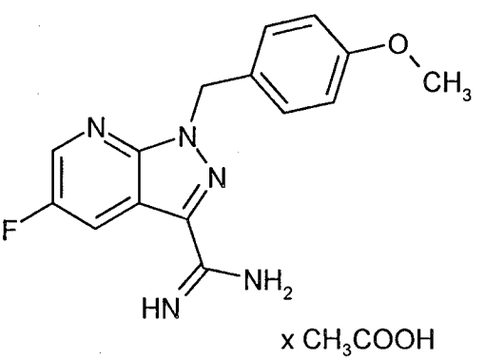
Rendimiento: 6,52 g (99 % del teórico)

CL-EM (Procedimiento 1): T_r = 1,11 min;

EM (IENpos): m/z = 283 $(M+H)^+$

Ejemplo 34A

Acetato de 5-fluoro-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carboximidamida



x CH_3COOH

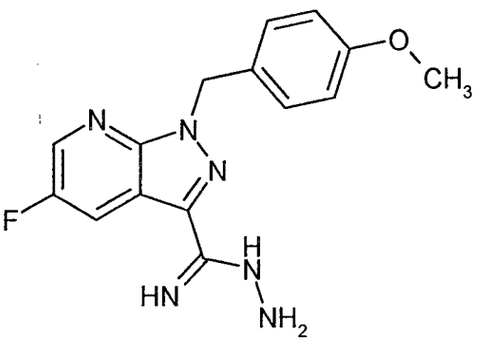
Se hicieron reaccionar 6,52 g (23,098 mmol) del Ejemplo 33A análogamente al procedimiento del Ejemplo 24A. Rendimiento: 6,16 g (74 % del teórico)

CL-EM (Procedimiento 2): T_r = 0,55 min;

EM (IENpos): m/z = 300 $(M+H)^+$

Ejemplo 35A

5-Fluoro-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carboximidohidrazida

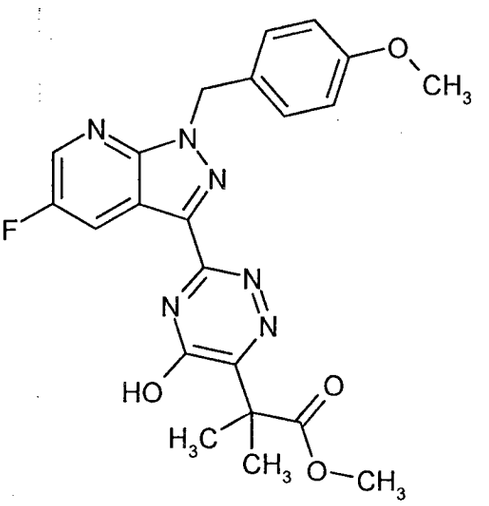


Se hicieron reaccionar 6,16 g (17,141 mmol) del Ejemplo 34 A análogamente al procedimiento del Ejemplo 25A. Se prescindió de purificación sobre gel de sílice. Esto produjo 4,90 g (90 % del teórico) del compuesto del título que se hizo reaccionar sin purificación adicional.

CL-EM (Procedimiento 2): T_r = 0,57 min; EM (IENpos): m/z = 315 $(M+H)^+$

Ejemplo 36A

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



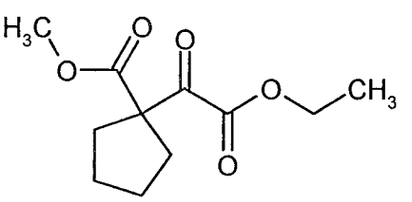
se hicieron reaccionar 4,89 g (15,557 mmol) del compuesto en bruto del

Ejemplo 35A de manera análoga al procedimiento del Ejemplo 27A con 4,391 g (23,336 mmol) de 2,2-dimetil-3-oxobutanodioato de dimetilo (descrito en el documento J. Am. Chem. Soc. 124 (14), 3680-3691; 2002). Después de que se completara la conversión, un sólido se retiró por filtración, se lavó con etanol y después se secó al alto vacío. Esto produjo 6,04 g (85 % del teórico) del compuesto del título.

CL-EM (Procedimiento 2): T_r = 1,05 min; EM (IENpos): m/z = 453 $(M+H)^+$

Ejemplo 37A

1-[Etoxi(oxo)acetil]ciclopentanocarboxilato de metilo



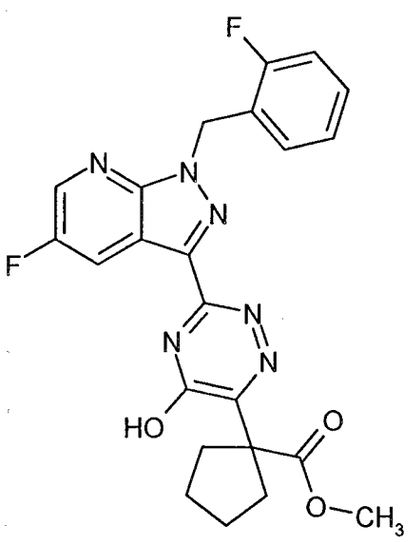
A -78 °C, se cargaron inicialmente 10,00 g (78,020 mmol) de ciclopentanocarboxilato de metilo y 13,683 g (93,624 mmol) de oxalato de etilo en 200 ml de tetrahidrofurano, se añadieron 46,812 ml (93,624 mmol) de diisopropilamida de litio (2 M en tetrahidrofurano/heptano/etilbenceno) y después la mezcla se agitó a -78 °C durante 1 h. Después, el baño de refrigeración se retiró, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después, la mezcla se enfrió a 0 °C, y se añadió ácido clorhídrico 1 M. Después, la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo y las fases orgánicas se combinaron. Las fases orgánicas se lavaron con una solución

acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (fase móvil: gradiente de ciclohexano/acetato de etilo). Esto produjo 12,28 g (68 % del teórico) del compuesto del título.

EM (Procedimiento 6): EM: m/z = 229 $(M+H)^+$

Ejemplo 38A

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

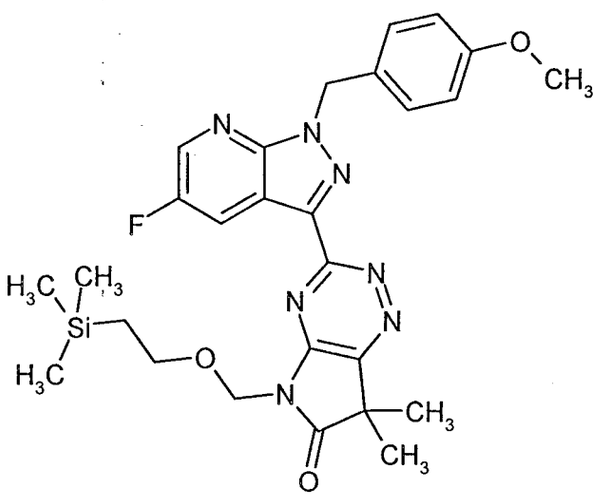


Se hicieron reaccionar 1,00 g (3,308 mmol) del compuesto del Ejemplo 25A de manera análoga al procedimiento del Ejemplo 27A con 1,510 g (6,616 mmol) del Ejemplo 37A. Esto produjo 0,458 g (29 % del teórico) del compuesto del título.

CL-EM (Procedimiento 1): T_r = 1,13 min; EM (IENpos): m/z = 467 $(M+H)^+$

Ejemplo 39A

3-[5-Fluoro-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-7,7-dimetil-5-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazin-6-ona

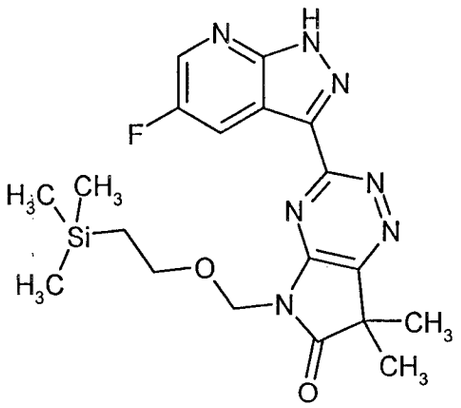


Se añadieron 2,067 g (6,345 mmol) de carbonato de cesio en DMF (30 ml) a 2,45 g (5,768 mmol) del compuesto del Ejemplo 8. Después, se añadieron 1,221 ml (6,922 mmol) de cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después, los sólidos se retiraron por filtración y se lavaron con DMF, el filtrado se concentró y el residuo se secó al alto vacío. Esto produjo 4,45 g del compuesto del título que se usó sin purificación adicional para la siguiente etapa.

CL-EM (Procedimiento 1): T_r = 1,43 min; EM (Elpos): m/z = 550 $[M+H]^+$.

Ejemplo 40A

3-(5-Fluoro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-7,7-dimetil-5-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazin-6-ona

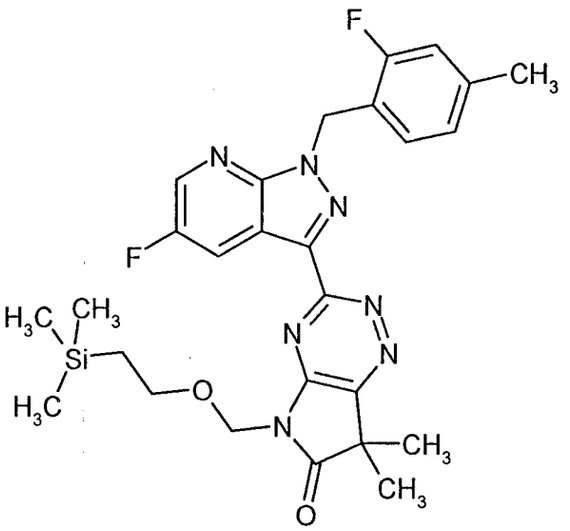


Se recogieron 4,148 g (7,546 mmol) del compuesto del Ejemplo 39A en acetonitrilo (110 ml) y agua (55 ml), Se añadieron 12,411 g (22,638 mmol) de nitrato amónico de cerio (IV) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Después, se añadió agua en abundancia, y un precipitado se retiró por filtración. Este sólido se lavó con agua y a continuación con una pequeña cantidad de éter dietílico. Esto produjo, después de secar a alto vacío, 1,53 g (47 % del teórico) del compuesto del título.

CL-EM (Procedimiento 1): T_r = 1,14 min; EM (Elpos): m/z = 430 $[M+H]^+$.

Ejemplo 41A

3-[5-Fluoro-1-(2-fluoro-4-metilbencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-7,7-dimetil-5-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazin-6-ona

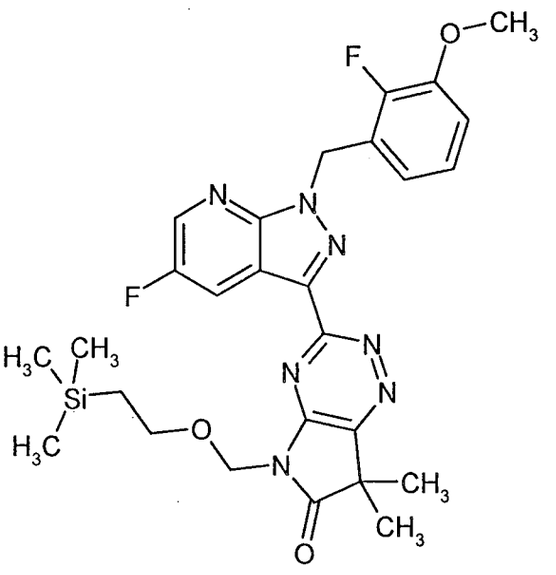


Se añadieron 136 mg (0,419 mmol) de carbonato de cesio y 78 mg (0,384 mmol) de bromuro de 2-fluoro-4-metilbencilo a 0,150 g (0,349 mmol) del compuesto del Ejemplo 40A en tetrahidrofurano (8 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Después de filtración, la mezcla se purificó por HPLC preparativa (gradiente de acetonitrilo:agua (+0,05 % de ácido fórmico)). Esto produjo 112 mg del compuesto del título en forma de una mezcla de isómeros (N1/N2-bencilados, proporción 2.3:1) (58 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 1): T_r = 1,45 min (N2) y 1,50 min (N1); EM (Elpos): m/z = 552 $[M+H]^+$.

Ejemplo 42A

3-[5-Fluoro-1-(2-fluoro-3-metoxibencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-7,7-dimetil-5-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazin-6-ona

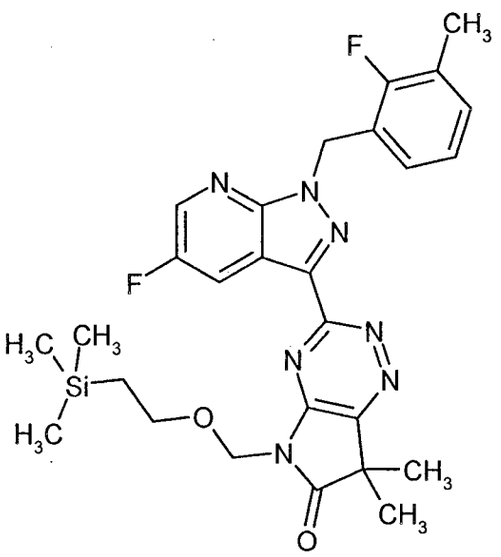


Se hicieron reaccionar 0,150 g (0,349 mmol) del compuesto del Ejemplo 40A de manera análoga al procedimiento del Ejemplo 41A con bromuro de 2-fluoro-3-metoxibencilo. Después de filtración, la mezcla se purificó por HPLC preparativa (gradiente de acetonitrilo:agua (+0,05 % de ácido fórmico)). Esto produjo 92 mg del compuesto del título (46 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 1): T_r = 1,43 min; EM (Elpos): m/z = 568 $[M+H]^+$.

Ejemplo 43A

3-[5-Fluoro-1-(2-fluoro-3-metilbencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-7,7-dimetil-5-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazin-6-ona

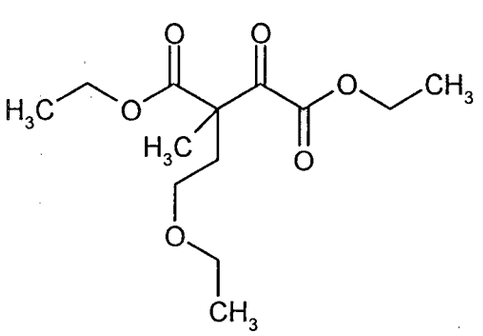


Se hicieron reaccionar 0,150 g (0,349 mmol) del compuesto del Ejemplo 40A de manera análoga al procedimiento del Ejemplo 41A con 1-(bromometil)-2-fluoro-3-metilbenceno. Después de filtración, la mezcla se purificó por HPLC preparativa (gradiente de acetonitrilo:agua (+0,05 % de ácido fórmico)). Esto produjo 83 mg del compuesto del título (44 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 1): T_r = 1,50 min; EM (Elpos): m/z = 551 $[M+H]^+$.

Ejemplo 44A

2-(2-Etoxietil)-2-metil-3-oxobutanedioato de dietilo

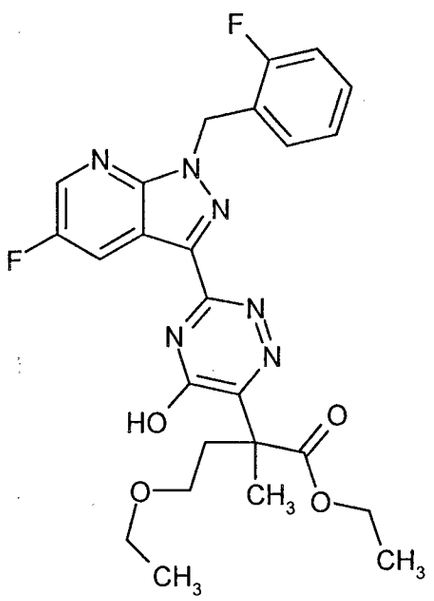


Análogamente al procedimiento del Ejemplo 12A, se añadieron 10,980 ml

(97,370 mmol) de 2-bromoetil etil éter a 2,796 ml (14,836 mmol) de 2-metil-3-oxobutanodioato de dietilo. Esto produjo 3,38 g del compuesto del título que se hicieron reaccionar en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Ejemplo 45A

4-Etoxi-2-{3-[5-fluoro-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-hidroxi-1,2,4-triazin-6-il}-2-metilbutanoato de etilo

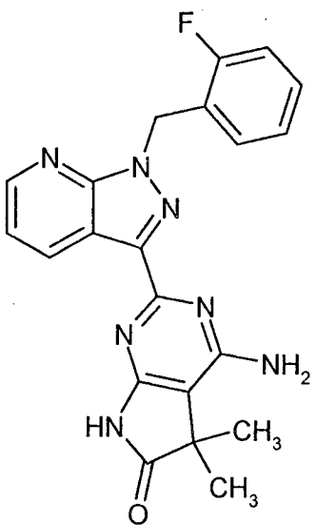


Se hicieron reaccionar 0,50 g (1,654 mmol) del compuesto del Ejemplo 44A de manera análoga al procedimiento del Ejemplo 27A con 907 mg (3,308 mmol) del Ejemplo 25A. Esto produjo 42 mg (5 % del teórico) del compuesto del título.

CL-EM (Procedimiento 1): T_r = 1,10 min; EM (ESIpos): m/z = 513 $(M+H)^+$

Ejemplo 46A

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



Se cargaron inicialmente 5,887 g (19,256 mmol) del Ejemplo 2A en terc-butanol (50 ml), y se añadieron 2,593 g (23,107 mmol) de terc-butóxido potásico. Posteriormente, se añadieron gota a gota 3,2 g (19,256 mmol) del Ejemplo 1A en terc-butanol (25 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante una noche. Al día siguiente, se añadieron 0,64 g más (3,851 mmol) del Ejemplo 1A y la mezcla se calentó a reflujo durante un día más. Después de enfriarse, un precipitado se retiró por filtración, que se lavó con éter dietílico. Posteriormente, el precipitado se suspendió en agua, se retiró por filtración una vez más y se lavó con éter dietílico. Después de secar a alto vacío, se obtuvieron 6,65 g del compuesto del título (85 % del teórico).

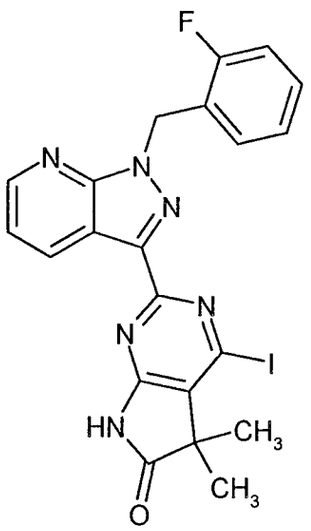
CL-EM (Procedimiento 1): T_r = 0,90 min; EM (ESIpos): m/z = 404 $(M+H)^+$

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,35 (s, 6H), 5,82 (s, 2H), 6,82 (s

a, 2H), 7,14-7,25 (m, 3H), 7,33-7,40 (m, 2H), 8,63 (dd, 1H), 9,03 (dd, 1H), 10,98 (s a, 1H).

Ejemplo 47A

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



Se cargaron inicialmente 5,00 g (12,394 mmol) del Ejemplo 46A en nitrito de isopentilo (35,87 ml) y diyodometano (1,16 mol, 93,71 ml), y la mezcla se calentó a 85 °C durante 2 h. Después de enfriarse, los sólidos se retiraron por filtración, la mezcla se concentró y el después el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (fase móvil: inicialmente gradiente de ciclohexano/diclorometano, después gradiente de diclorometano/metanol). Esto produjo 5,50 g del compuesto del título (67 % del teórico).

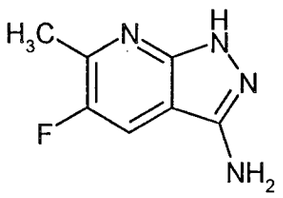
CL-EM (Procedimiento 1): T_r = 1,19 min; EM (ESIpos): m/z = 515 $(M+H)^+$

RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,42 (s, 6H), 5,88 (s, 2H), 7,13-

7,26 (m, 3H), 7,34-7,38 (m, 1H), 7,48 (dd, 1H), 8,69 (dd, 1H), 8,79 (dd, 1H), 11,78 (s a, 1H).

Ejemplo 48A

5-Fluoro-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina

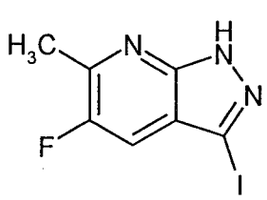


Se cargaron inicialmente 58 g (340,027 mmol) de 2-cloro-5-fluoro-6-metilnicotinonitrilo (preparación descrita en el documento WO2007/41052, Ejemplo U-2, página 80) en 1,2-etanodiol (580 ml), y después se añadieron hidrato de hidrazina (24,813 ml) y 56,091 ml (340,027 mmol) de diisopropiletilamina. Con agitación, la mezcla se calentó a 80 °C durante 16 h y después a 120 °C durante 66 h. Después de enfriarse, se añadieron agua (2,5 l) y acetato de etilo (2,5 l), y la mezcla se retiró por filtración con succión. El sólido obtenido se secó. Esto produjo 28,4 g (47 % del teórico) del compuesto diana.

CL-EM (Procedimiento 7): T_r = 1,77 min; EM (IENpos): m/z = 167 (M+H)

Ejemplo 49A

5-Fluoro-3-yodo-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina

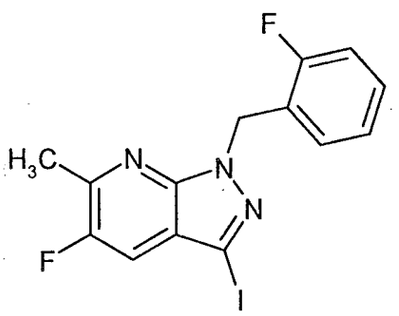


Se hicieron reaccionar 28 g (168,513 mmol) del Ejemplo 48A análogamente al procedimiento del Ejemplo 19A. La cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano:acetato de etilo 9:1) dio 14,9 g (31 % del teórico) del compuesto del título.

CL-EM (Procedimiento 1): T_r = 0,84 min; EM (IENpos): m/z = 278 (M+H)

Ejemplo 50A

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

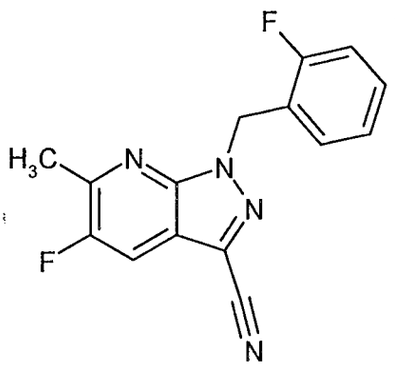


Se hicieron reaccionar 13 g (46,925 mmol) del Ejemplo 49A análogamente al procedimiento del Ejemplo 20A. La cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de ciclohexano:acetato de etilo) dio 8,4 g (43 % del teórico) del compuesto del título.

CL-EM (Procedimiento 1): T_r = 1,32 min; EM (IENpos): m/z = 386 (M+H)

Ejemplo 51A

5-Fluoro-1-(2-fluorobencil)-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridine-3-carbonitrilo

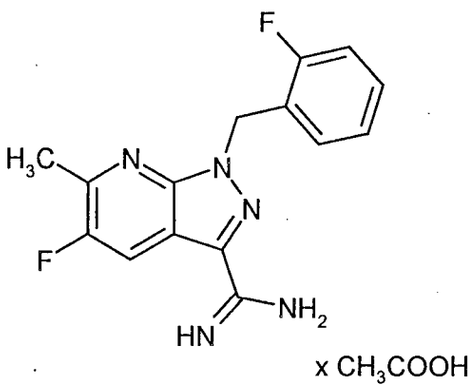


Se hicieron reaccionar 9,3 g (24,146 mmol) del Ejemplo 50A análogamente al procedimiento del Ejemplo 23A, variante A. La cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de ciclohexano:acetato de etilo) dio 5,7 g (80 % del teórico, aproximadamente 95 % puro) del compuesto del título.

CL-EM (Procedimiento 1): T_r = 1,20 min; EM (ESIpos): m/z = 285 $(M+H)^+$

Ejemplo 52A

Acetato de 5-fluoro-1-(2-fluorobencil)-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carboximidamida



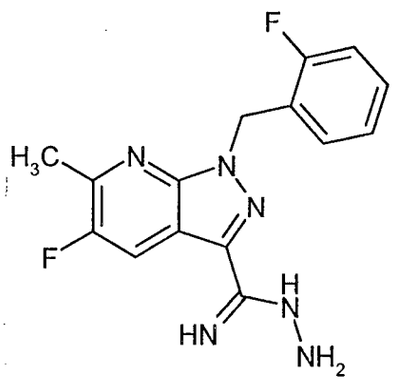
Se hicieron reaccionar 5,7 g (18,908 mmol, aproximadamente 95 % puro) del Ejemplo 51A análogamente al procedimiento del Ejemplo 24A. Esto produjo

6,6 g (96 % del teórico) del compuesto del título.

CL-EM (Procedimiento 1): T_r = 0,66 min; EM (ESIpos): m/z = 302 $(M+H)^+$

Ejemplo 53A

5-Fluoro-1-(2-fluorobencil)-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carboximidohidrazida

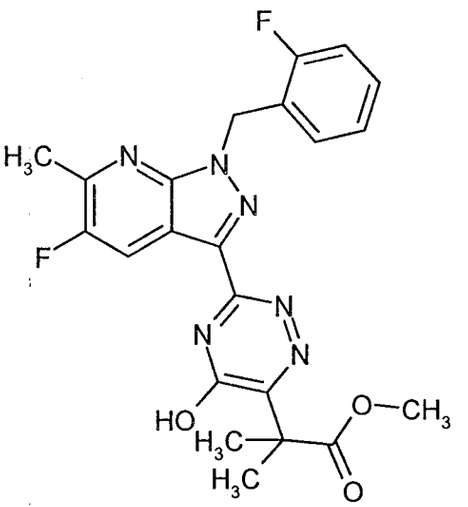


Se hicieron reaccionar 500 mg (1,384 mmol) del Ejemplo 52A análogamente al procedimiento del Ejemplo 25A. Esto produjo 365 mg (83 % del teórico) del compuesto del título.

CL-EM (Procedimiento 1): T_r = 0,68 min; EM (ESIpos): m/z = 317 $(M+H)^+$

Ejemplo 54A

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

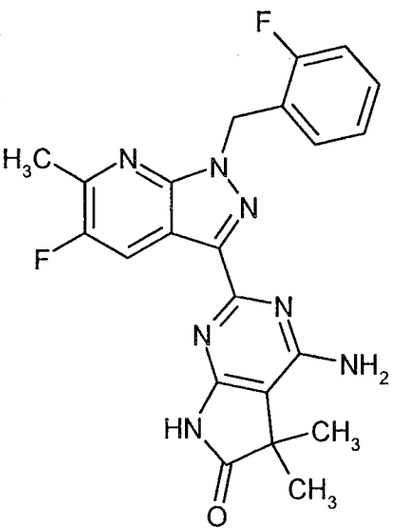


Se hicieron reaccionar 365 mg (1,154 mmol) del Ejemplo 53A de manera análoga al procedimiento del Ejemplo 13A con 325 mg (1,731 mmol) de 2,2-dimetil-3-oxoburanodioato de dimetilo. Esto dio 589 mg (92 % del teórico, pureza del 82 %) del compuesto del título.

CL-EM (Procedimiento 1): T_r = 1,08 min; EM (ESIpos): m/z = 455 $(M+H)^+$

Ejemplo 55A

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

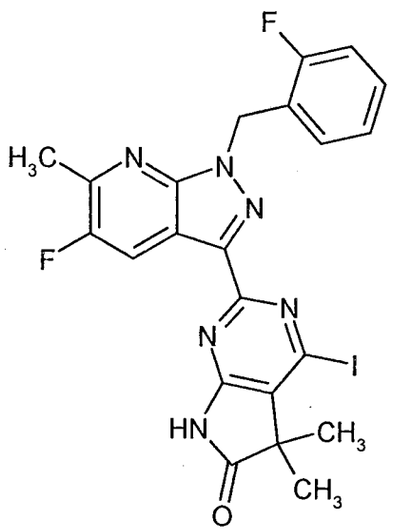


Se hicieron reaccionar 1 g (2,767 mmol) del Ejemplo 52A análogamente al procedimiento del Ejemplo 46A. Esto produjo 971 mg (80 % del teórico) del compuesto del título.

CL-EM (Procedimiento 1): T_r = 1,05 min; EM (ESIpos): m/z = 436 $(M+H)^+$

Ejemplo 56A

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

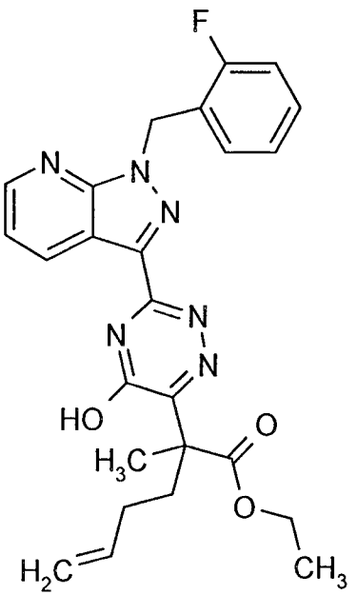


Se hicieron reaccionar 960 mg (2,205 mmol) del Ejemplo 55A análogamente al procedimiento del Ejemplo 47A. Esto dio 749 mg (62 % del teórico, 84 % puro) del compuesto del título.

CL-EM (Procedimiento 1): T_r = 1,35 min; EM (ESIpos): m/z = 547 $(M+H)^+$

Ejemplo 57A

(rac) 2-{3-[1-(2-Fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-hidroxi-1,2,4-triazin-6-il}-2-metilhex-5-enoato de etilo



se introdujeron inicialmente 6,34 g (aproximadamente 24,74 mmol) del compuesto del Ejemplo 59A en 80 ml de etanol, La mezcla se calentó a reflujo y se añadieron poco a poco 3,91 g (12,37 mmol, pureza del 90 %) del compuesto del Ejemplo 11A. La agitación de la mezcla a reflujo se continuó durante una noche. Después de enfriarse, el sólido precipitado se retiró por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo (9,2 g) se disolvió en aproximadamente 40 ml de acetonitrilo/metanol y se purificó por HPLC prep. (Daiso C18, 10 µm, Bio 300 x 100 mm: neutra, gradiente: agua/acetonitrilo (60 - 90 %).

El secado a alto vacío produjo 704 mg (12 % del teórico) del compuesto del título.

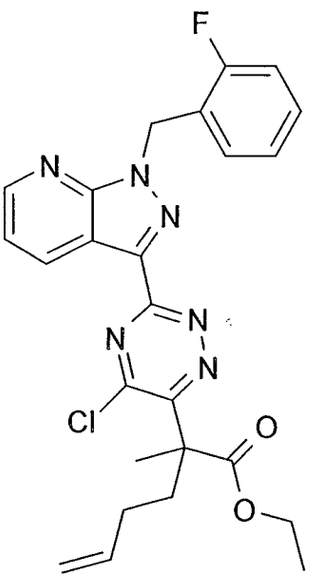
CL-EM (Procedimiento 1): T_r = 1,18 min; EM (ESIpos): m/z = 477 $(M+H)^+$

RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,10 (t, 3 H) 1,43 (s, 3H) 1,78 -

2,04 (m, 1H) 2,06 - 2,23 (m, 1H), 4,05 (m, 2H) 4,87 - 5,10 (m, 2 H), 5,67 - 5,85 (m, 1H), 5,91 (s, 2 H), 7,06 - 7,29 (m, 3H), 7,32 - 7,44 (m, 1H) 7,47 - 7,57 (m, 1H) 8,67 - 8,82 (m, 2H) 14,53 (s a, 1H).

Ejemplo 58A

(rac) 2-{5-Cloro-3-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-1,2,4-triazin-6-il}-2-metilhex-5-enoato de etilo

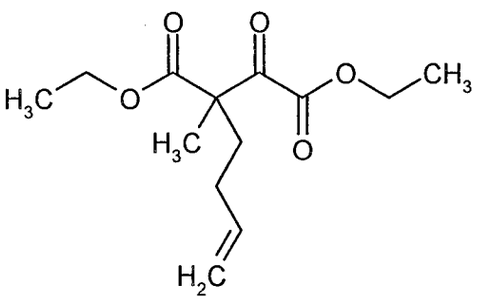


A temperatura ambiente, se añadieron 10 ml de cloruro de fosforilo a 700 mg (1,47 mmol) del compuesto del Ejemplo 57A, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La solución de reacción se procesó adicionalmente sin ningún tratamiento.

CL-EM (Procedimiento 1): T_r = 1,40 min; EM (ESIpos): m/z = 495 $(M+H)^+$

Ejemplo 59A

2-(But-3-en-1-il)-2-metil-3-oxobutanedioato de dietilo

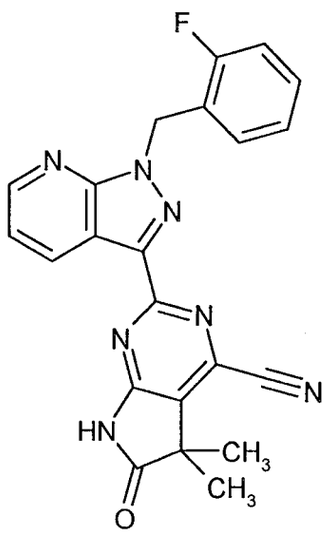


En una atmósfera de argón, se cargaron inicialmente 6,24 g (55,64 mmol) de terc-butóxido potásico en 400 ml de tolueno. A temperatura ambiente, se añadieron lentamente gota a gota 10 g de oxalpropionato de dietilo. Después, se añadieron 32,95 ml (324,57 mmol) de 4-bromo-1-buteno y 1,23 g (4,65 mmol) de 18-corona-6. La mezcla se calentó a reflujo durante 4 h. A esto le siguió refrigeración a 5 °C. La mezcla de reacción se añadió a una mezcla enfriada de éter dietílico y ácido clorhídrico acuoso al 7 % de concentración. Las fases se separaron. La fase orgánica se lavó una vez con ácido clorhídrico acuoso al 7 % de concentración enfriado con hielo y dos veces con agua. Después de secar sobre sulfato sódico, la mezcla se concentró y el residuo se secó al alto vacío durante una noche. Esto produjo 13,42 g del compuesto del título en forma de un producto en bruto, que se usó para reacciones posteriores.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm]= 1,19 - 1,31 (t, 3H), 1,32 - 1,41 (t, 3H), 1,84 (s, 3H), 2,42-2,47 (m, 2H), 3,93 (t, 2H), 4,10 - 4,24 (c, 2H), 4,26 - 4,41 (c, 2H), 5,09-5,16 (m, 2H), 5,76 - 5,84 (m, 1H).

Ejemplo 60A

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



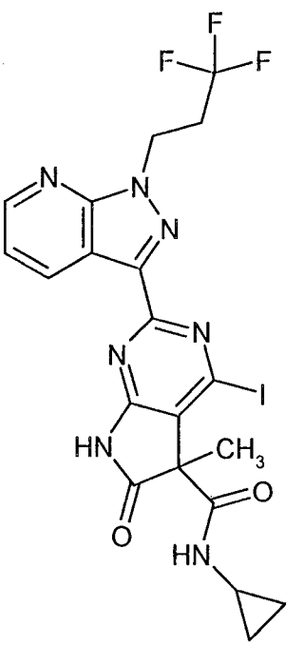
En una atmósfera de argón, se cargaron inicialmente 5 g (8,26 mmol) del compuesto del Ejemplo 47A (85 % puro) y 814 mg (9,09 mmol) de cianuro de cobre (I) en 87 ml de DMSO. La suspensión se agitó a 150 °C durante 3 h. La mezcla se enfrió y se añadió cuidadosamente una mezcla de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y una solución acuosa al 33 % de concentración de amoniaco (3:1) y acetato de etilo, y la mezcla se agitó a TA durante 30 min. Después, la mezcla se filtró con succión a través de Celite, y la torta de filtro se lavó con acetato de etilo. Después de la separación de fases, la fase orgánica se lavó tres veces con una solución de cloruro de amonio/amoniaco (3:1) y una vez con una solución acuosa saturada de cloruro sódico. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano y se sometió a cromatografía

sobre gel de sílice usando diclorometano/acetona (99:1). Las fracciones de producto se concentraron y se secaron a alto vacío. Esto dio 1,44 g (33 % del teórico, pureza del 77 %) del compuesto del título.

CL-EM (Procedimiento 1): T_r = 1,10 min; EM (ESIpos): m/z = 414 $(M+H)^+$

Ejemplo 61A

(rac) N-Ciclopropil-4-yodo-5-metil-6-oxo-2-[1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida



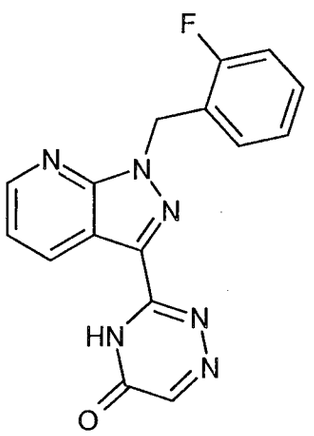
En una atmósfera de argón, se cargaron inicialmente 305 mg (0,66 mmol) de 4-amino-N-ciclopropil-5-metil-6-oxo-2-[1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida (descrita en el documento WO 2011/149921, Ej. 181B) y 0,27 ml (1,99 mmol) de nitrito de isopentilo en 12 ml de dioxano, y se añadieron 0,16 ml (1,99 mmol)

de diyodometano. Después de 8 h de agitación a 85 °C, la mezcla se enfrió, se concentró a presión reducida y se purificó por HPLC preparativa (gradiente ácido fórmico al 0,05 % en agua/acetonitrilo al 20-95 %). Esto produjo 111,8 mg del compuesto del título (18 % del teórico, pureza 60 %).

CL-EM (Procedimiento 9): T_r = 2,90 min; EM (ESIpos): m/z = 572 $(M+H)^+$

Ejemplo 62A

3-[1-(2-Fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-1,2,4-triazin-5(4H)-ona



Se cargaron inicialmente 6,17 ml (31,13 mmol) de gloioxilato de etilo (al 50 % en tolueno) en 50 ml de etanol. Se añadieron gota a gota 5,90 g (20,75 mmol) del Ejemplo 11A, suspendidos en 200 ml de etanol y la mezcla se calentó a reflujo durante una noche. Después de enfriarse, el sólido precipitado se retiró por filtración, se lavó con etanol y se secó al alto vacío durante una noche. Esto produjo 2,95 g (44 % del teórico) del compuesto del título.

El filtrado se concentró a presión reducida. Se añadió etanol al residuo y el sólido insoluble se retiró por filtración y se lavó con etanol. El secado a alto

vacío produjo 0,61 g (9 % del teórico) del compuesto del título.

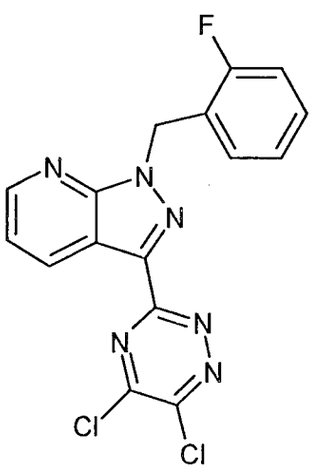
El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se secó al alto vacío. Esto dio 3,14 g (43 % del teórico, 43 % puro) del compuesto del título.

CL-EM (Procedimiento 1): T_r = 0,80 min; EM (ESIpos): m/z = 323 $(M+H)^+$

RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 5,91 (s, 2H) 7,10 - 7,19 (m, 1H) 7,22 - 7,30 (m, 2H) 7,33 - 7,43 (m, 1H) 7,51 (dd, 1H) 8,69 - 8,79 (m, 2 H) 14,46 (s a, 1H).

Ejemplo 63A

3-(5,6-Dicloro-1,2,4-triazin-3-il)-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina



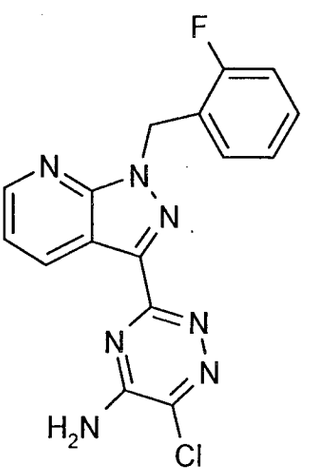
En una atmósfera de argón, se cargaron inicialmente 3,56 g (11,04 mmol) del compuesto del Ejemplo 62A en 28 ml de cloruro de tionilo. La mezcla se calentó a reflujo durante 8 h. Después, se añadieron 12 ml más de cloruro de tionilo, y la mezcla se calentó a reflujo durante una noche. Posteriormente, la mezcla se enfrió y se concentraron a presión reducida. Dos veces, se añadió tolueno al residuo y después de cada vez la mezcla se concentró a presión

reducida. El secado del sólido a alto vacío produjo 4,19 g (82 % del teórico) del compuesto del título en forma de un producto en bruto que se hizo reaccionar sin purificación adicional.

CL-EM (Procedimiento 1): T_r = 1,23 min; EM (ESIpos): m/z = 375 $(M+H)^+$

Ejemplo 64A

6-Cloro-3-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-1,2,4-triazin-5-amina



En una atmósfera de argón, se cargaron inicialmente 100 mg (0,27 mmol) del Ejemplo 63A en 3 ml de THF. A 0 °C, se añadieron 56 µl (0,32 mmol) de N,N-diisopropiletilamina, y se añadieron gota a gota 0,16 ml (0,32 mmol) de amoniaco (2 M en etanol). Después, la mezcla se agitó a TA durante una noche. Después, la mezcla se repartió entre diclorometano y ácido clorhídrico acuoso 1 N, la fase acuosa se extrajo con diclorometano y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de paladio y se concentraron a presión reducida. Se añadieron DMF, acetonitrilo y agua al residuo y el precipitado

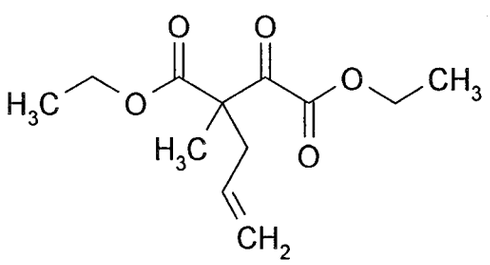
sólido se retiró por filtración con succión y se descartó. El filtrado se purificó por HPLC preparativa (agua con ácido fórmico al 0,05 %/acetonitrilo, gradiente de acetonitrilo al 20 – 95 %). Las fracciones de producto se concentraron a presión reducida. El secado a alto vacío produjo 12,5 mg (13 % del teórico) del compuesto del título.

CL-EM (Procedimiento 2): T_r = 0,92 min; EM (ESIpos): m/z = 356 $(M+H)^+$

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 5,86 (s, 2H) 7,10 - 7,19 (m, 1H) 7,19 - 7,30 (m, 2H) 7,32 - 7,41 (m, 1H) 7,44 (dd, 1 H) 7,89 (s a, 1H) 8,60 - 8,76 (m, 2 H) 8,85 (dd, 1H).

Ejemplo 65A

(rac) 2-Alil-2-metil-3-oxobutanedioato de dietilo



En una atmósfera de argón, se cargaron inicialmente 49,94 g (0,445 mol) de terc-butóxido potásico en 3,20 l de tolueno. A temperatura ambiente, se añadieron gota a gota 225 ml (2,60 mmol) de bromuro de alilo. después se añadieron 9,83 g (37,19 mmol) de 18-corona-6, y la mezcla se hirvió a reflujo durante 4 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió a 5 °C y se añadieron 500 ml de ácido clorhídrico acuoso al 7 % de concentración. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con 300 ml de ácido clorhídrico acuoso al

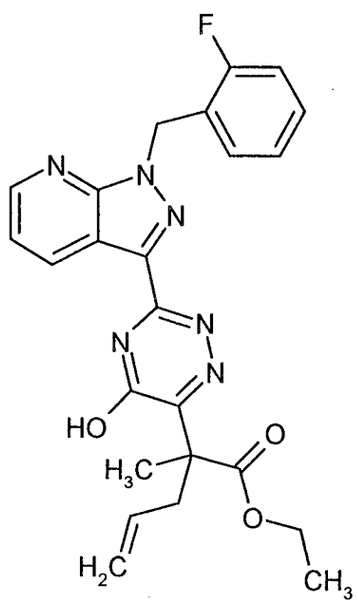
7 % de concentración enfriado con hielo y dos veces en cada caso con 200 ml de agua. La mezcla se secó sobre sulfato sódico y después se concentró. Esto produjo 102 g del compuesto del título en forma de un producto en bruto, que se hicieron reaccionar adicionalmente sin purificación adicional.

CG-EM (Procedimiento 8): T_r = 4,23 min; EM (EI): m/z = 242 $(M+)^+$

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,10 - 1,17 (t, 3H), 1,21 - 1,29 (t, 3H), 1,34 (s, 3H), 2,30 (s, 1H), 2,44 - 2,68 (m, 5H), 3,33 (s, 3H), 4,04 - 4,17 (m, 2H), 4,27 (c, 2H), 5,01 - 5,17 (m, 2H), 5,54 - 5,66 (m, 1H).

Ejemplo 66A

(rac) 2-{3-[1-(2-Fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-hidroxi-1,2,4-triazin-6-il}-2-metilpent-4-enoato de etilo



se cargaron inicialmente 84,37 g (348,23 mmol) del Ejemplo 65A en 1,10 l de etanol. A reflujo, se añadieron poco a poco 55 g (0,174 mol, pureza 90 %)

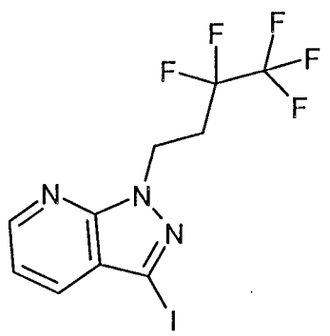
del Ejemplo 11A, y se continuó calentando a reflujo durante una noche. Después, la reacción se combinó con un lote de ensayo, partiendo de 11,1 g (35,1 mmol) del Ejemplo 65A. Después, la mezcla se enfrió a 5 °C y el precipitado sólido se retiró por filtración y se lavó con *terc*-butil metil éter. El sólido se descartó. El filtrado se concentró a presión reducida, se añadieron 500 ml de terc-butil metil éter al residuo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Una vez más, un sólido se retiró por filtración, se lavó con éter dietílico y se descartó. El filtrado se concentró a presión reducida, y se añadió éter dietílico. Después, el residuo se retiró por filtración, se lavó con éter dietílico y se secó. Esto produjo 40,40 g (42 % del teórico) del compuesto del título.

CL-EM (Procedimiento 1): T_r = 1,13 min; EM (ESIpos): m/z = 463 $(M+H)^+$

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,10 (t, 3H), 1,38 (s, 2H), 2,57 - 2,90 (m, 2H), 3,94 - 4,10 (m, 2H), 4,97 - 5,10 (m, 2H), 5,58 - 5,74 (m, 1H), 5,94 (s, 2H), 7,11 - 7,20 (m, 1H), 7,20 - 7,31 (m, 2H), 7,33 - 7,44 (m, 1H), 7,46 - 7,56 (m, 1H), 8,68 - 8,78 (m, 2H).

Ejemplo 68A

3-Yodo-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina



En una atmósfera de argón, se cargaron inicialmente 10 g (40,81 mmol) de 3-yodo-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (documento WO 2006/130673, Ej. 4b) y 14,63 g (44,89 mmol) de carbonato de cesio en 170 ml de N,N-dimetilformamida, y se añadieron 12,3 g (44,89 mmol) de 1,1,1,2,2-pentafluoro-4-yodobutano, disuelto en 30 ml de N,N-dimetilformamida. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. Después se añadieron 14,63 g más (44,89 mmol) de carbonato de cesio y 12,3 g (44,89 mmol) de 1,1,1,2,2-pentafluoro-4-yodobutano. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante el fin de semana, y se añadieron 3,49 g más (12,72 mmol) de 1,1,1,2,2-pentafluoro-4-yodobutano y 4,14 g (12,72 mmol) de carbonato de cesio. Después de una noche más a temperatura ambiente, se añadieron 5 g (18,25 mmol) de 1,1,1,2,2-pentafluoro-4-yodobutano y 5,95 g (18,25 mmol) de carbonato de cesio. Después de 6 días de agitación a temperatura ambiente, la mezcla se calentó a 70 °C durante 2 días. Después, la mezcla se enfrió y se filtró, y el residuo se lavó con N,N-dimetilformamida. El filtrado se concentró y se purificó por HPLC preparativa (gradiente ácido fórmico al 0,1 % en agua/metanol al 60-90 %). Esto produjo 5,48 g (34 % del teórico) del

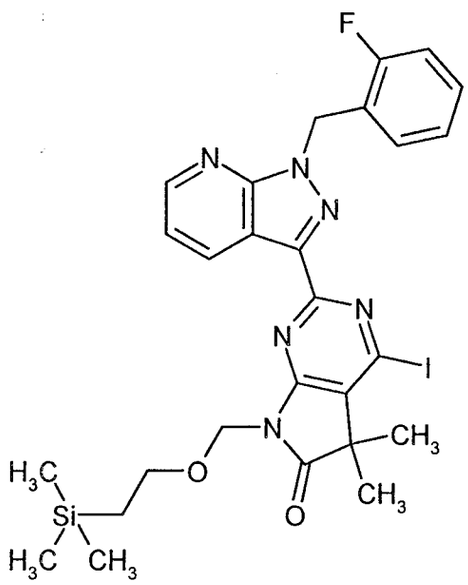
compuesto del título.

CL-EM (Procedimiento 1): T_r = 1,23 min; EM (ESIpos): m/z = 392 $(M+H)^+$

RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 2,85 – 3,02 (m, 2 H), 4,81 (t, 2 H), 7,33 (dd, 1H), 7,98 (dd, 1H), 8,65 (dd, 1H).

Ejemplo 69A

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



En una atmósfera de argón, se cargaron inicialmente 4,9 g (9,53 mmol) del Ejemplo 47A y 3,75 g (11,43 mmol) de carbonato de cesio en 15 ml de N,N-dimetilformamida. En refrigeración con hielo, después se añadieron gota a gota 2 ml (11,4 mmol) de cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Después de la adición de 375 mg (1,14 mmol) de carbonato de cesio y 0,2 ml (1,14 mmol) de cloruro de 2-

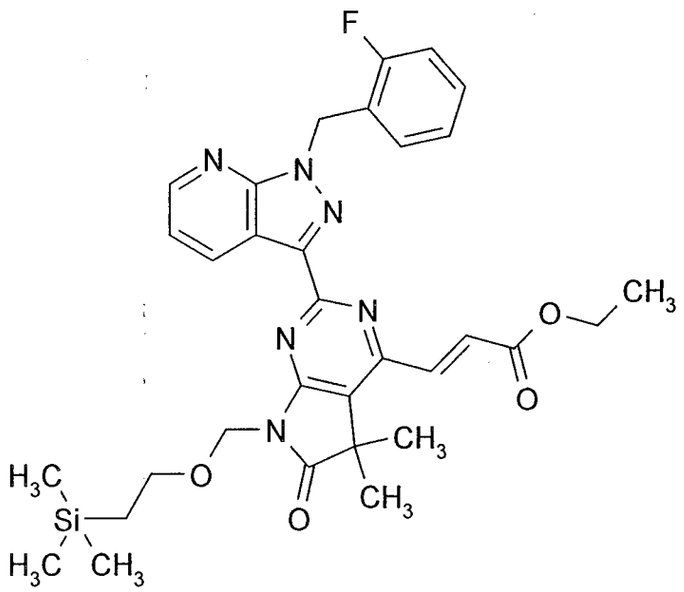
(trimetilsilil)etoximetilo, La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche más. Después, la mezcla se diluyó con acetato de etilo y el sólido inorgánico se retiró por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida y se secó al alto vacío (6,9 g). El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo 3:1). Después de secar a alto vacío, se obtuvieron 4,3 g del compuesto del título (70 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 1): T_r = 1,54 min; EM (ESIpos): m/z = 645 $(M+H)^+$

RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = - 0,13 (s, 9H), 0,88 (t, 2H), 1,49 (s, 6H), 3,65 (t, 2H), 5,23 (s, 2H), 5,91 (s, 2H), 7,05 - 7,16 (m, 2H), 7,19 - 7,28 (m, 1H), 7,31 - 7,41 (m, 1H), 7,48 (dd, 1H), 8,69 (dd, 1H), 8,88 (dd, 1H).

Ejemplo 70A

3-(2-[1-(2-Fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5,5-dimetil-6-oxo-7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)acrilato de etilo



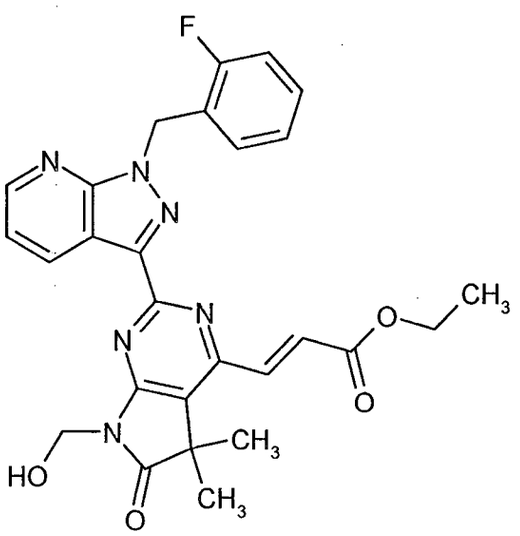
En una atmósfera de argón, se cargaron inicialmente 100 mg (0,16 mmol) del Ejemplo 69A en 3,3 ml de una mezcla de DMF, agua y trietilamina (25:4:4), se añadieron 170 µl (1,55 mmol) de acrilato de etilo, 25 mg (0,03 mmol) de acetato de paladio (II) y 115 mg (0,31 mmol) de yoduro de tetra-n-butilamonio y la mezcla se agitó a 60 °C durante 9 h. Se añadieron 170 µl más (1,55 mmol) de acrilato de etilo, 25 mg (0,03 mmol) de acetato de paladio (II) y 115 mg (0,31 mmol) de yoduro de tetra-n-butilamonio, y la mezcla se agitó a 90 °C durante 9 h. La adición de estos productos químicos se repitió dos veces más, con agitación a 90 °C durante 2,5 h después de la primera adición y durante 3 h después de la segunda adición. Finalmente, la mezcla se diluyó con acetonitrilo y se purificó por HPLC prep. (gradientes de agua con ácido fórmico al 0,1 %/acetonitrilo al 10 – 95 %).

Rendimiento: 37 mg (39 % del teórico)

CL-EM (Procedimiento 1): T_r = 1,51 min; EM (ESIpos): m/z = 617 $(M+H)^+$

Ejemplo 71A

3-{2-[1-(2-Fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-7-(hidroximetil)-5,5-dimetil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}acrilato de etilo



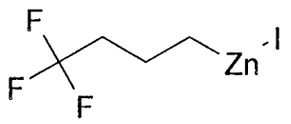
Se disolvieron 37 mg (0,06 mmol) del Ejemplo 70A en 0,5 ml de diclorometano, se añadieron 100 µl (1,30 mmol) de ácido trifluoroacético y mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después, la mezcla se concentró a presión reducida y se secó a alto vacío. El producto en bruto se hizo reaccionar adicionalmente sin purificación.

CL-EM (Procedimiento 1): T_r = 1,19 min; EM (ESIpos): m/z = 517 $(M+H)^+$

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,31 (t, 3H), 1,50 (s, 6H), 4,28 (c, 2H), 5,22 (s, 2H), 5,94 (s, 2H), 7,06 - 7,28 (m, 4H), 7,32 - 7,39 (m, 1H), 7,51 (dd, 1H), 7,68 (d, 1H), 8,70 (d, 1H), 8,94 (d, 1H).

Ejemplo 72A

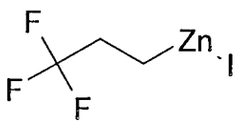
Yodo(4,4,4-trifluorobutil)cinc



se cargaron inicialmente 1,65 g (25,2 mmol) de polvo de cinc en 5,5 ml de tetrahidrofurano. se añadieron 0,15 ml (1,78 mmol) de 1,2-dibromoetano con agitación. Cuatro veces, la mezcla se calentó a reflujo y se enfrió de nuevo a temperatura ambiente. Después, se añadieron 0,062 ml (0,49 mmol) de cloruro de trimetilsililo, y la mezcla se agitó durante 10 min. Una solución de 2 g (8,40 mmol) de 4,4,4-trifluoro-1-yodobutano en 5,5 ml de tetrahidrofurano se añadió gota a gota, manteniéndose la mezcla a TA enfriando con agua enfriada con hielo. Finalmente, la mezcla se agitó a TA durante 15 min, y después la solución se retiró mediante una jeringa con filtro de HPLC. Se asumió un contenido de 0,76 M.

Ejemplo 73A

Yodo(3,3,3-trifluoropropil)cinc

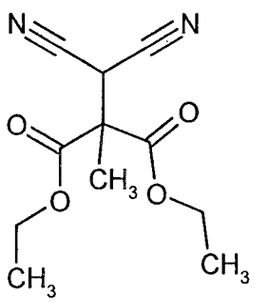


se cargaron inicialmente 1,75 g (26,8 mmol) de polvo de cinc en 5,5 ml de tetrahidrofurano. se añadieron 0,16 ml (1,89 mmol) de 1,2-dibromoetano con agitación. Cuatro veces, la mezcla se calentó a reflujo y se enfrió de nuevo a temperatura ambiente. Después, se añadieron 0,066 ml (0,52 mmol) de cloruro

de trimetilsililo, y la mezcla se agitó durante 10 min. Una solución de 2 g (8,93 mmol) de 1,1,1-trifluoro-3-yodopropano en 5,5 ml de tetrahidrofurano se añadió gota a gota, manteniéndose la mezcla a TA enfriando con agua enfriada con hielo. Finalmente, la mezcla se agitó a TA durante 15 min, y después la solución se retiró mediante una jeringa con filtro de HPLC. Se asumió un contenido de 0,81 M.

Ejemplo 74A

(Dicianometil)(metil)malonato de dietilo



En una atmósfera de argón, se cargaron inicialmente 19,16 g (75,69 mmol) de 2-bromo-2-metilmalonato de dietilo en 120 ml de tetrahidrofurano. Después de la adición de 5 g (75,69 mmol) de malononitrilo y 8,49 g (75,69 mmol) de terc-butóxido potásico, la mezcla se agitó en una temperatura de baño de 85 °C durante una noche. La mezcla se enfrió y se añadieron acetato de etilo y una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron en un evaporador rotatorio.

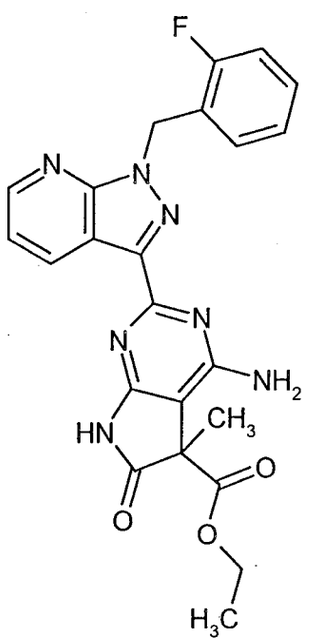
El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo 9:1). Después de secar a alto vacío, se obtuvieron 5,94 g del compuesto del título (33 % del teórico).

CG-EM (Procedimiento 8): T_r = 4,29 min; EM (EI): m/z = 210 $(M - 28)^+$

RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 1,27 - 1,37 (m, 6H), 1,80 (s, 3H), 4,18 - 4,44 (m, 4H), 4,53 (s, 1H).

Ejemplo 75A

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



En una atmósfera de argón, se cargaron inicialmente 4,69 g (15,32 mmol) del Ejemplo 2A en 120 ml de *terc*-butanol, y se añadieron 3,07 g (30,66 mmol) de bicarbonato potásico y 4,2 g (17,63 mmol) del Ejemplo 74A a temperatura ambiente. La mezcla se agitó en una temperatura de baño de 85 °C durante 5

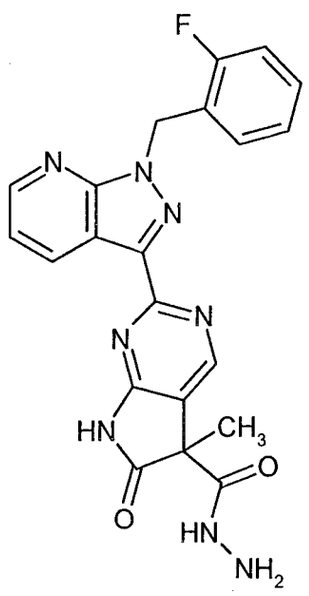
h. Despupués de enfriar, se añadió agua y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El sólido precipitado se retiró por filtración y se lavó con agua y éter dietílico. El secado a alto vacío produjo 6,2 g (88 % del teórico) del compuesto del título.

CL-EM (Procedimiento 1): T_r = 0,95 min; EM (ESIpos): m/z = 462 $(M+H)^+$

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,12 (t, 3H), 1,62 (s, 3H), 4,01 - 4,21 (m, 2H), 5,83 (s, 2H), 6,76 (s a, 2H), 7,07 - 7,29 (m, 3H), 7,31 - 7,45 (m, 2 H), 8,64 (dd, 1H), 9,03 (dd, 1H), 11,34 (s, 1H).

Ejemplo 76A

(rac) 2-[1-(2-Fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbohidrazida



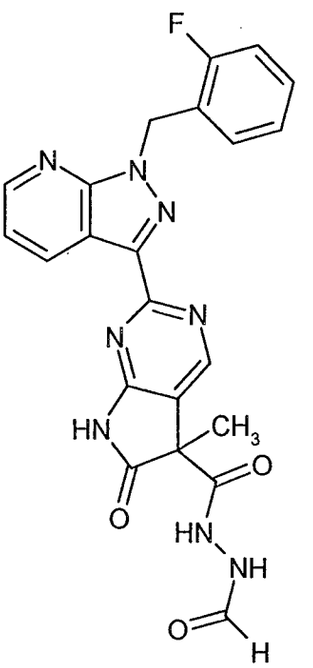
En una atmósfera de argón, se cargaron inicialmente 600 mg (0,77 mmol, pureza del 57 %) del Ejemplo 33 y se añadieron 2,50 ml (64,12 mmol) de

hidrato de hidrazina al 80 %. La mezcla se agitó a 80 °C durante 30 min, se enfrió, se concentró en un evaporador rotatorio y se secó al alto vacío. Esto produjo 566 mg del compuesto del título en forma de un producto en bruto.

CL-EM (Procedimiento 1): T_r = 0,80 min; EM (ESIpos): m/z = 433 $(M+H)^+$

Ejemplo 77A

(rac) 2-[1-(2-Fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-N'-formil-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbohidrazida



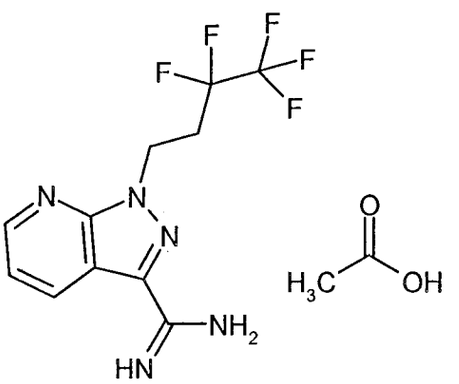
Se añadió 1 ml (26,88 mmol) de ácido fórmico a 55 mg (0,13 mmol) del Ejemplo 76A en 1 ml de acetonitrilo. La mezcla se agitó en una temperatura de baño de 80 °C durante 1,5 h, se enfrió y se concentró. Se añadió acetato de etilo al residuo y la mezcla se lavó en cada caso una vez con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y una solución acuosa saturada de

cloruro sódico y después se secó sobre sulfato sódico y se concentró. Esto produjo 29,7 mg (50 % del teórico) del compuesto del título.

CL-EM (Procedimiento 1): T_r = 0,84 min; EM (ESIpos): m/z = 461 $(M+H)^+$

Ejemplo 78A

Acetato de 1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carboximidamida (1:1)



En una atmósfera de argón, se cargaron inicialmente 668 mg (12,37 mmol) de metóxido sódico en 40 ml de metanol, y se añadieron 3,59 g (12,37 mmol) del Ejemplo 1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carbonitrilo (documento WO 2011/149921, Ej. 158 D) disueltos en 20 ml de metanol. Después de 2 h días de agitación a temperatura ambiente, se añadieron 794 mg (14,85 mmol) de cloruro de amonio y 2,76 ml (48,25 mmol) de ácido acético. La mezcla se calentó a reflujo durante una noche, se enfrió y se concentró a presión reducida, y se añadieron acetato de etilo y una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico. Después de 1 h día de agitación a temperatura ambiente, el sólido se retiró por filtración, se lavó con acetato de

etilo y agua y se secó al alto vacío durante una noche. se obtuvieron 507 mg (11 % del teórico) del compuesto del título.

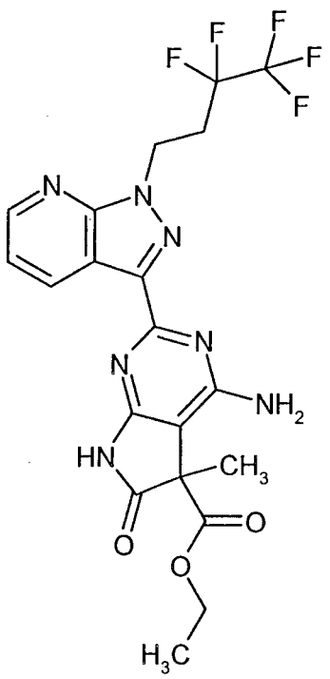
Las fases del filtrado se separaron. La fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron una vez con agua y una vez con una solución saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato sódico, se concentraron a presión reducida y se secaron al alto vacío durante una noche. Se obtuvieron 2,76 g (43 % del teórico) del compuesto del título.

CL-EM (Procedimiento 1): T_r = 0,58 min; EM (ESIpos): m/z = 308 $(M+H)^+$

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,84 (s, 3H), 3,02 (tt, 2 H), 4,85 (t, 2 H), 7,40 (dd, 1H), 8,59 - 8,70 (m, 2 H),

Ejemplo 79A

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



En una atmósfera de argón, se cargaron inicialmente 500 mg (1,36 mmol) del Ejemplo 78A en 10 ml de *t*-butanol, y se añadieron 272,6 mg (2,72 mmol) de bicarbonato potásico y 373 mg (1,57 mmol) del Ejemplo 74A. Después de 5 h de agitación a 85 ºC, la mezcla se enfrió y se añadió agua. Después de 30 min de agitación a temperatura ambiente, el sólido precipitado se retiró por filtración y se lavó con agua y un poco de éter. El secado a alto vacío produjo 458 mg (63 % del teórico) del compuesto del título.

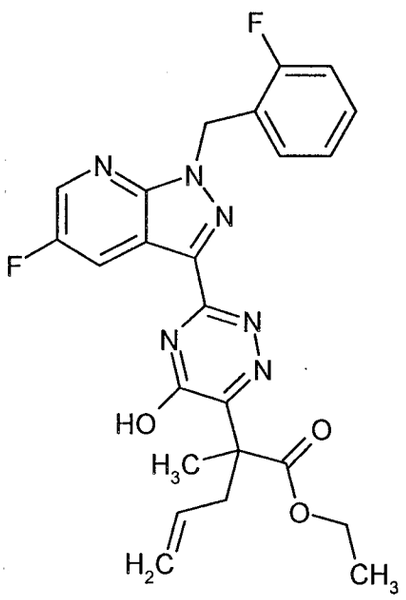
El filtrado se extrajo con acetato de etilo, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron una vez con agua y una vez con una solución saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato sódico, se concentraron a presión reducida y se secaron al alto vacío. Esto dio 218 mg (23 % del teórico, pureza

del 71 %) del compuesto del título.

CL-EM (Procedimiento 1): T_r = 1,00 min; EM (ESIpos): m/z = 500 $(M+H)^+$

Ejemplo 80A

(rac) 2-{3-[5-Fluoro-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-hidroxi-1,2,4-triazin-6-il}-2-metilpent-4-enoato de etilo

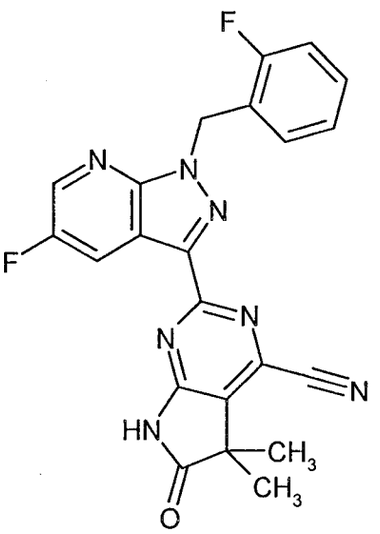


Se convirtieron 4,12 g (13,62 mmol) del Ejemplo 25A de una manera análoga al Ejemplo 66A. Esto dio 2,03 g (22 % del teórico, pureza del 70 %) del compuesto del título.

CL-EM (Procedimiento 1): T_r = 1,19 min; EM (ESIpos): m/z = 481 $(M+H)^+$

Ejemplo 81A

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



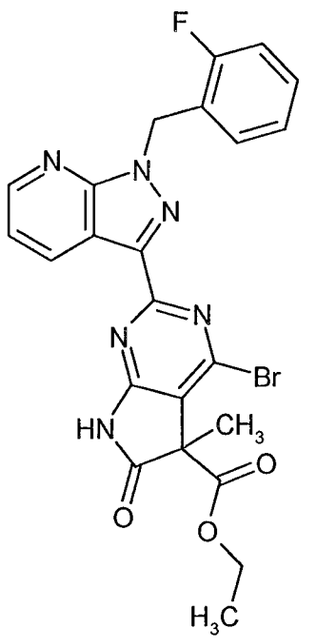
En una atmósfera de argón, se añadieron 0,19 g (2,09 mmol) de cianuro de cobre (I) a 1,53 g (1,90 mmol) de 2-[5-fluoro-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-4-yodo-5,5-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona (descrita en el documento WO2012/004258, véase también el Ejemplo 56A) en 20 ml de DMSO, y la mezcla se agitó a 150 °C durante 3 h. Después de enfriarse, se añadieron cuidadosamente una solución acuosa saturada de cloruro de amonio/solución acuosa al 33 % de concentración de cloruro de amonio (3:1) y acetato de etilo, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y se retiró por filtración con succión a través de Celite, y la torta de filtro se lavó con acetato de etilo. Las fase se separaron y la fase orgánica se lavó tres veces con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio/solución de amoniaco al 33 % de concentración (3:1) y una vez con una solución saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato sódico, se concentraron a presión reducida y se secaron al alto vacío durante una noche.

Esto dio 1,22 g (89 % del teórico, pureza del 59 %) del compuesto del título.

CL-EM (Procedimiento 1): T_r = 1,17 min; EM (ESIpos): m/z = 432 $(M+H)^+$

Ejemplo 82A

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



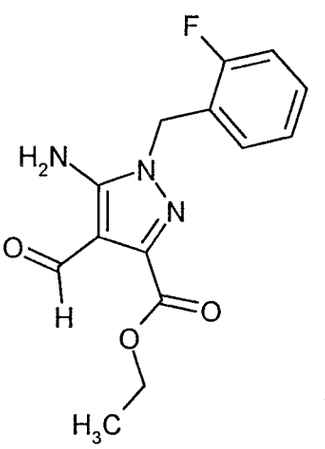
En una atmósfera de argón, Se cargaron inicialmente 3 g (6,50 mmol) del Ejemplo 75A en 100 ml de dicloroetano. Se añadieron 1,31 ml (9,75 mmol) de nitrito de isopentilo y 1,74 g (7,80 mmol) de bromuro de cobre (II) y la mezcla se agitó en una temperatura de baño de 65 °C durante una noche. Después de enfriarse, se añadieron agua y diclorometano. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se concentraron y se purificaron por cromatografía ultrarrápida sobre ge (fase móvil: diclorometano/metanol

100:1). El secado a alto vacío produjo 2,32 g del compuesto del título (68 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 1): T_r = 1,20 min; EM (ESIpos): m/z = 525 $(M+H)^+$

Ejemplo 83A

5-Amino-1-(2-fluorobencil)-4-formil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo



Se preparó 5-amino-1-(2-fluorobencil)-4-formil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo análogamente a compuestos conocidos de la bibliografía a partir de bromuro de 2-fluorobencilo y 1,4-dietoxi-1,4-dioxobut-2-en-2-olato sódico (cf. Kelley y col. J. Med. Chem. 1995, 38, 3884-3888, Toche y col. J. Het. Chem. 2010, 47, 287 – 291 y la patente: US4833246, columna 24.

a) Preparación de (2-fluorobencil)hidrazina:

Con agitación, se añadieron 190 g (1,0 mol) de bromuro de 2-fluorobencilo a una mezcla de 250 g (5,0 mol) de hidrato de hidrazina y 137 g (1,0 mol) de carbonato potásico en 2 l de etanol. La mezcla se agitó a

temperatura ambiente durante 2 d y después se concentró a presión reducida. El residuo se extrajo con éter dietílico. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice. Esto produjo 109 g (76 % del teórico) del compuesto diana.

b) Preparación de 1-(2-fluorobencil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo:

Una solución de 160 g (0,76 mol) de 1,4-dietoxi-1,4-dioxobut-2-en-2-olato sódico y 109 g (0,76 mol) de (2-fluorobencil)hidrazina en 1 l de ácido acético glacial se calentó a 100 °C durante 20 h. Después de enfriarse, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Se añadieron agua y diclorometano al residuo, y el precipitado se retiró por filtración y se secó. Se obtuvieron 80 g (40 % del teórico) del compuesto diana.

c) Preparación de 5-cloro-1-(2-fluorobencil)-4-formil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo:

Se añadieron gota a gota 79 g (1,08 mol) de dimetilformamida (DMF) a una mezcla enfriada (10 °C) de 70 g (0,27 mol) de 1-(2-fluorobencil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo y 200 ml de oxicloruro de fósforo, y la mezcla de reacción se agitó a 10 °C durante 2 h y después a 100 °C durante 5 h. El oxicloruro de fósforo se retiró por destilación a presión reducida y el residuo se añadió a agua. El precipitado formado se retiró por filtración y se secó. Se obtuvieron 78 g (94 % del teórico) del compuesto diana.

d) Preparación de 5-azido-1-(2-fluorobencil)-4-formil-1H-pirazol-3-

carboxilato de etilo:

Se añadieron 9 g (0,14 mol) de azida sódica a una mezcla enfriada (0 °C) de 31 g (0,1 mol) de 5-cloro-1-(2-fluorobencil)-4-formil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo y 200 ml de dimetilformamida (DMF). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 d, se añadió a agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase se separó, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida, dando 34 g (100 % del teórico) del compuesto diana.

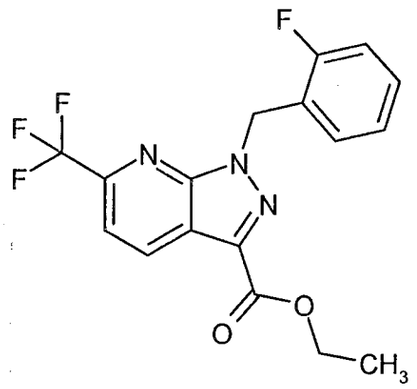
e) Preparación de 5-amino-1-(2-fluorobencil)-4-formil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo:

Una mezcla de 33 g (0,11 mol) de 5-azido-1-(2-fluorobencil)-4-formil-1H-pirazolo-3-carboxilato de etilo y 51 g (0,3 mol) de ditionito sódico en 400 ml de etanol se calentó a reflujo durante 5 h. Después de enfriarse, la mezcla de reacción añadió a 2 l de agua. El precipitado formado se retiró por filtración y se secó a presión reducida. Se obtuvieron 20 g (65 % del teórico) del compuesto diana.

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 1,39 (t, 3H), 4,43 (c, 2H), 544 (s, 2H), 6,96-7,12 (m, 3H), 7,18-7,27 (m, 1H), 10,38 (s, 1H).

Ejemplo 84A

1-(2-Fluorobencil)-6-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carboxilato de etilo



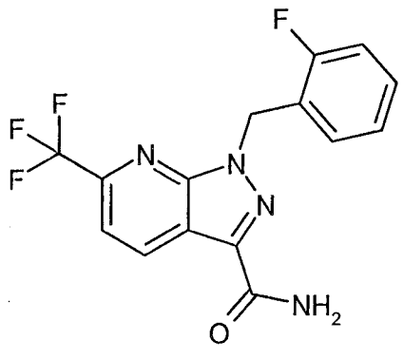
Se disolvieron 5,00 g (17,17 mmol) de 5-amino-1-(2-fluorobencil)-4-formil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo en 80 ml de etanol, se añadieron 2,31 g (20,60 mmol) de 1,1,1-trifluoroacetona y 1,19 g (10,30 mmol) de L-prolina y la mezcla se dividió en 4 recipientes para microondas y se agitó en un microondas a 180 °C durante 5 h. Después de enfriarse, los lotes se combinaron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa (gradiente de acetonitrilo:agua (0,05 % de ácido fórmico). Esto produjo 2,20 g del compuesto del título (34 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 1): T_r = 1,28 min; EM (Elpos): m/z = 368 $[M+H]^+$

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,39 (t, 3H), 4,43 (c, 2H), 5,89 (s, 2H), 7,17-7,26 (m, 2H), 7,32-7,43 (m, 2H), 7,94 (d, 1H), 8,78 (d, 1H).

Ejemplo 85A

1-(2-Fluorobencil)-6-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carboxamida



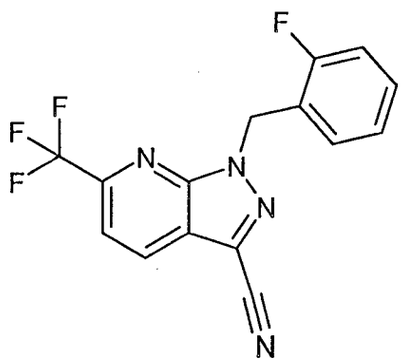
se suspendieron 2,19 g (5,84 mmol) de 1-(2-fluorobencil)-6-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carboxilato de etilo y 5,26 g (116,86 mmol) de formamida en etanol absoluto, y se añadieron 1,22 ml de una solución al 30 %de concentración de metóxido sódico en metanol a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 120 ºC durante 30 min. La solución, que se había vuelto transparente, se dejó reposar a temperatura ambiente durante una noche, y el precipitado resultante se retiró por filtración con succión. La torta de filtro se lavó tres veces con aguay se secó al alto vacío. Esto produjo 1,19 g del compuesto diana (60 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 1): T_r = 1,06 min; EM (EIpos): m/z = 339 $[M+H]^+$.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 5,85 (s, 2H), 7,17 (dt, 1H), 7,21-7,28 (m, 2H), 7,35-7,41 (m, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,96 (s, 2H), 8,85 (d, 1H).

Ejemplo 86A

1-(2-Fluorobencil)-6-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carbonitrilo



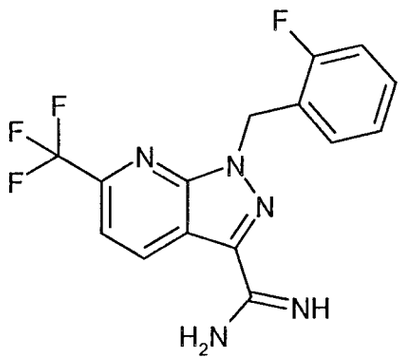
Se disolvieron 1,18 g (3,45 mmol) de 1-(2-fluorobencil)-6-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carboxamida (Ej. 85A) en 10 ml de cloruro de fosforilo, y la solución se agitó a 120 °C durante 30 min. Después de enfriarse, el cloruro de fosforilo se retiró por destilación y el residuo se secó a alto vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (gradiente de acetonitrilo:agua (+ 0,05 % de ácido fórmico). Esto produjo 671 mg del compuesto del título (57 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 1): T_r = 1,23 min; EM (DCI): m/z = 339 $[M+H]^+$

RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 5,91 (s, 2H), 7,19-7,27 (m, 2H), 7,39-7,45 (m, 2H), 8,01 (d, 1H), 8,85 (d, 1H).

Ejemplo 87A

1-(2-Fluorobencil)-6-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carboximidamida



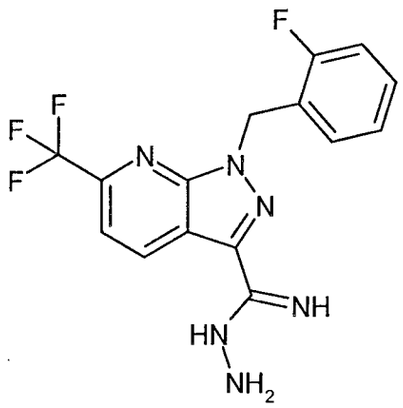
En una atmósfera de argón, se disolvieron 660 mg (1,94 mmol) de 1-(2-fluorobencil)-6-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carbonitrilo (Ej. 86A) en 6,2 ml de metanol absoluto, se añadieron 527 mg (1,94 mmol) de una solución al 25 % de concentración de metóxido sódico en metanol y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadieron 107 mg (2,33 mmol) de cloruro de amonio y 453 mg (7,56 mmol) de ácido acético glacial y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 h. Después de enfriarse, se añadieron 20 ml de metanol y la mezcla se ajustó a pH 10 con una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico y se agitó durante 1 h. El metanol se retiró por destilación en un evaporador rotatorio y el residuo acuoso se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se concentraron a presión reducida y se secaron al alto vacío. Esto produjo 530 mg del compuesto del título (73 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 1): T_r = 0,78 min; EM (Elpos): m/z = 338 $[M+H]^+$

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 5,82 (s, 2H), 7,03 (s a, 3H), 7,16 (t, 1H), 7,21-7,27 (m, 2H), 7,35-7,41 (m, 1H), 7,83 (d, 1H), 8,97 (d, 1H).

Ejemplo 88A

1-(2-Fluorobencil)-6-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carboximidohidrazida

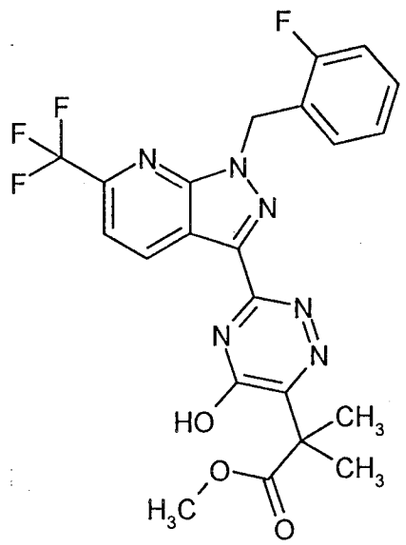


Se disolvieron 530 mg (1,57 mmol) de 1-(2-fluorobencil)-6-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carboximidamida (Ej. 87A) en etanol, y se añadieron 98 mg de una solución al 80 % de concentración de hidrato de hidrazina a 0 °C. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. Después, la mezcla de reacción se concentró en un evaporador rotatorio y el residuo se recogió en acetato de etilo y se lavó tres veces con una solución saturada de cloruro sódico. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se concentró en un evaporador rotatorio y se secó al alto vacío. se obtuvieron 495 mg del compuesto del título (69 % de pureza; 62 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 1): T_r = 0,76 min; EM (Elpos): m/z = 353 $[M+H]^+$

Ejemplo 89A

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



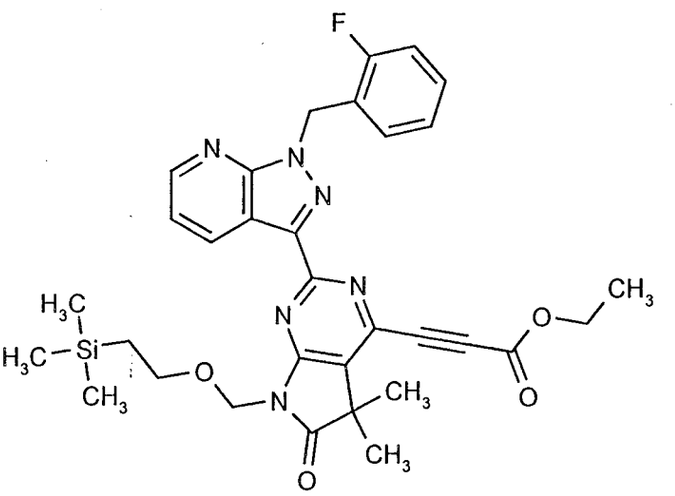
se disolvieron 490 mg (0,96 mmol, pureza 69 %) de 1-(2-fluorobencil)-6-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carboximidohidrazida (Ej. 88A) en 16 ml de etanol, se añadieron 325 mg (1,73 mmol) de 2,2-dimetil-3-oxobutanodioato de dimetilo (véase Daley *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 3680-3691) y la mezcla se agitó a reflujo durante una noche. Después de enfriarse, la mezcla de reacción se concentró en un evaporador rotatorio, el residuo se agitó con éter dietílico y el precipitado se retiró por filtración. El precipitado se purificó por HPLC preparativa (gradiente de acetonitrilo:agua (+ 0,05 % de ácido fórmico). Esto produjo 265 mg del compuesto del título (50 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 1): T_r = 1,18 min; EM (Elpos): m/z = 491 $[M+H]^+$.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,45 (s, 6H), 3,31 (s, 3H), 5,94 (s, 2H), 7,16-7,27 (m, 2H), 7,34-7,43 (m, 2H), 7,99 (d, 1H), 9,02 (d, 1H), 14,64 (s a, 1H).

Ejemplo 90A

3-(2-[1-(2-Fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5,5-dimetil-6-oxo-7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)prop-2-inoato de etilo



En una atmósfera de argón, se agitaron 500 mg (0,78 mmol) del Ejemplo 69A, 14,8 mg (0,08 mmol) de yoduro de cobre (I), 127 mg (1,51 mmol) de bicarbonato sódico, 0,31 ml (304,4 mg, 3,1 mmol) de propiolato de etilo y 54,6 mg (0,08 mmol) de diclorobistrifenilfosfinopaladio (II) en 7 ml de DMF a 60 °C durante una noche. Se añadió una solución acuosa de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se secaron y se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando ciclohexano/acetato de etilo.

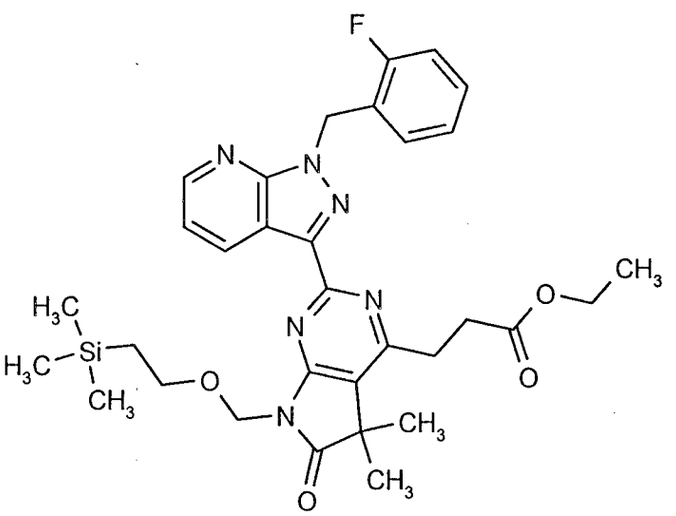
Rendimiento: 141,4 mg (28 % del teórico)

CL-EM (Procedimiento 1): T_r = 1,55 min; EM (IENpos): m/z = 615 $(M+H)^+$

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = -0,13 (s, 9H), 0,82 - 0,93 (m, 2H), 1,26 - 1,34 (m, 3H), 1,51 (s, 6H), 3,61 - 3,71 (m, 2H), 4,26 - 4,40 (m, 2H), 5,24 (s, 2H), 5,85 - 5,93 (m, 2H), 7,09 - 7,17 (m, 2H), 7,18 - 7,28 (m, 1H), 7,31 - 7,40 (m, 1H), 7,47 (dd, 1H), 8,69 (dd, 1H), 8,89 (dd, 1H).

Ejemplo 91A

3-(2-[1-(2-Fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5,5-dimetil-6-oxo-7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)propanoato de etilo



se disolvieron 140 mg (0,23 mmol) del Ejemplo 90A en 15 ml de acetato de etilo, se añadieron 50 mg de paladio al 10 % sobre carbono y la mezcla se hidrogenó a presión convencional durante 3 h. Se añadieron 50 mg más de paladio al 10 % sobre carbono y la mezcla se hidrogenó durante una noche. La

mezcla se filtró a través de kieselguhr, la torta de filtro se lavó con acetato de etilo y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (gradiente DCM/MeOH (0,5 - 1 %).

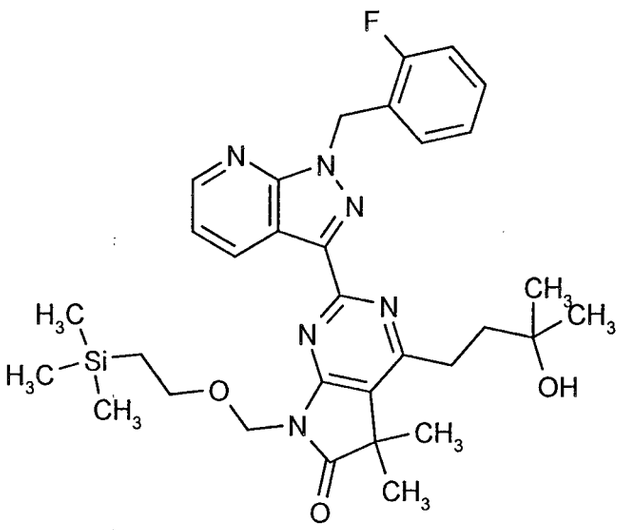
Rendimiento: 118,6 mg (82 % del teórico)

CL-EM (Procedimiento 1): T_r = 1,46 min; EM (IENpos): m/z = 619 $(M+H)^+$

RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = -0,14 (s, 9H), 0,82 - 0,91 (m, 2H), 0,98 - 1,11 (m, 5H), 1,46 (s, 6H), 2,90 - 3,00 (m, 2H), 3,08 - 3,18 (m, 2H), 3,42 - 3,58 (m, 5H), 3,53 (t, 2H), 4,01 (c, 2H), 5,19 (s, 2H), 5,89 (s, 2H), 6,99 - 7,13 (m, 2H), 7,16 - 7,27 (m, 1H), 7,29 - 7,38 (m, 1H), 7,44 (dd, 1H), 8,62 - 8,68 (m, 1H), 8,89 (dd, 1H).

Ejemplo 92A

2-[1-(2-Fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-4-(3-hidroxi-3-metilbutil)-5,5-dimetil-7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona



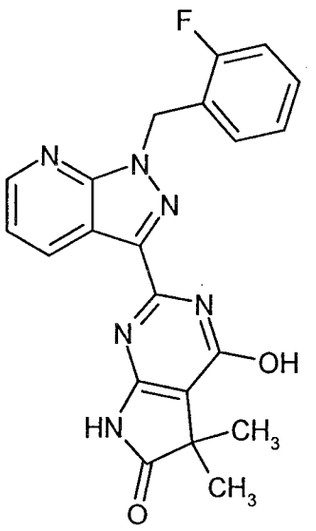
En una atmósfera de argón a 0 °C, se añadieron gota a gota 0,28 ml de una solución 1 M de bromuro de metilmagnesio en THF con agitación a 50 mg (0,08 mmol) del Ejemplo 91A en THF, después la refrigeración externa se retiró y la agitación se continuó a TA durante 2 h. Después se añadieron 0,16 ml más de la solución 1 M de bromuro de metilmagnesio en THF y la mezcla se agitó a TA durante una noche. Se añadió una solución acuosa de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo repetidamente con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico y se concentraron. El producto en bruto (42,8 mg (88 % del teórico) se hizo reaccionar adicionalmente sin purificación.

CL-EM (Procedimiento 1): T_r = 1,43 min; EM (IENpos): m/z = 605 $(M+H)^+$

Ejemplo 93A

2-[1-(2-Fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-4-yodo-5,5-dimetil-5,7-

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



Se disolvieron 6,0 g (14,87 mmol) de 4-amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5,5-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona (documento WO2012/004258, Ejemplo 13A) en 60 ml de ácido trifluoroacético y se enfriaron en un baño de hielo. Con agitación, se añadieron 6,7 ml de agua y después, en pequeñas porciones durante un periodo de 1 h, 1,54 g (22,3 mmol) de nitrito sódico. Después, la mezcla de reacción se vertió en 250 ml de agua y el precipitado resultante se retiró por filtración. El sólido se añadió a 50 ml de agua, la mezcla se ajustó a pH 6 con una solución acuosa conc. de bicarbonato sódico, el sólido se trituró, se filtró una vez más con succión, se lavó con agua y se secó. Rendimiento: 5,75 g (94 % del teórico)

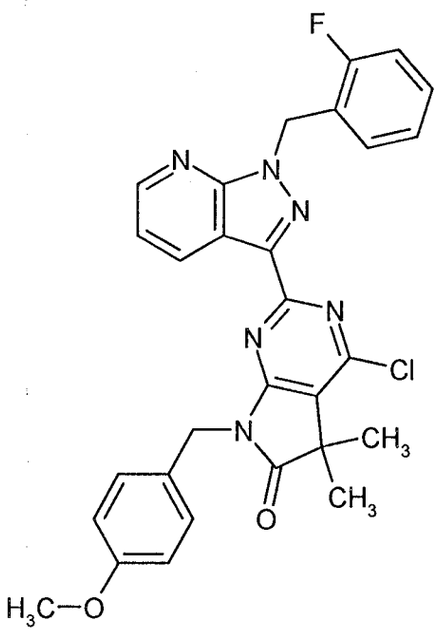
CL-EM (Procedimiento 1): T_r = 0,92 min; EM (ESIpos): m/z = 405 $(M+H)^+$

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,33 (s, 6H), 5,86 (s, 2H), 7,16 (t, 1H), 7,23 (t, 1H), 7,28 - 7,41 (m, 2H), 7,49 (dd, 1H), 8,61 - 8,85 (m, 2H), 11,11

(s, 1H), 12,12 (s a, 0,2H), 12,44 (s a, 0,8H).

Ejemplo 94A

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



Se disolvieron 1,0 g (2,37 mmol) del Ejemplo 60 en 20 ml de DMF anhidra y se agitaron con 847,6 mg (2,60 mmol) de carbonato de cesio y 0,32 ml (2,37 mmol) de cloruro de 4-metoxibencilo a TA durante 2 h. Se añadieron 0,1 ml (0,71 mmol) de cloruro de 4-metoxibencilo y la mezcla se concentró durante una noche. Se añadió agua, la mezcla de reacción se concentró parcialmente a presión reducida y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase de agua se extrajo repetidamente con acetato de etilo, y las fases orgánicas

combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron. El residuo se purificó en primer lugar por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (gradiente DCM/EE al 0-20 %) y después por HPLC preparativa (gradiente: ácido fórmico al 0,1 % en agua/acetonitrilo al 5-95 %).

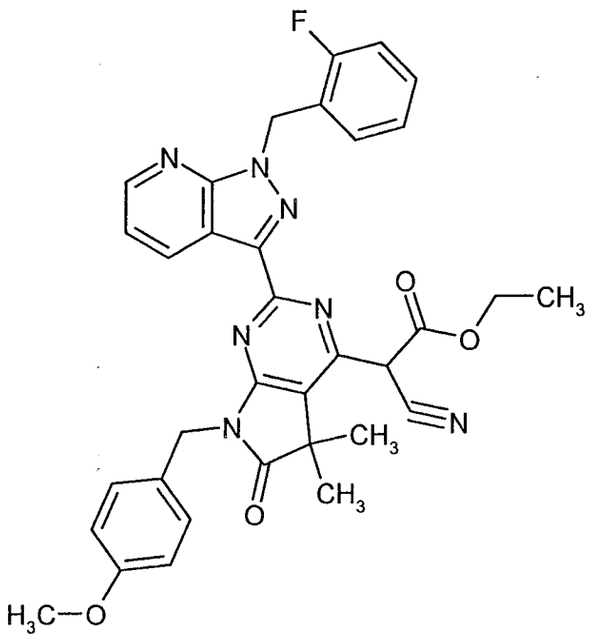
Rendimiento: 936 mg (73 % del teórico)

CL-EM (Procedimiento 1): T_r = 1,41 min; EM (IENpos): m/z = 543 $(M+H)^+$

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): [ppm] = 1,49 (s, 6H), 3,70 (s, 3H), 4,97 (s, 2H), 5,90 (s, 2H), 6,89 (d, 2H), 7,10 - 7,28 (m, 3H), 7,30 - 7,40 (m, 3H), 7,45 (dd, 1H), 8,66 - 8,75 (m, 2H).

Ejemplo 95A

Ciano{2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-7-(4-metoxibencil)-5,5-dimetil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}acetato de etilo



Se agitaron 330 mg (0,61 mmol) del Ejemplo 94A en 4,4 ml de DMF y 0,19 ml de cianoacetato de etilo (1,82 mmol) y 136,4 mg (1,22 mmol) de *terc*-butóxido potásico a TA durante 5 min y a 60 °C durante una noche. Se añadió agua, la mezcla se extrajo repetidamente con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa (gradiente: ácido fórmico al 0,1 % en agua/acetonitrilo al 5-95 %).

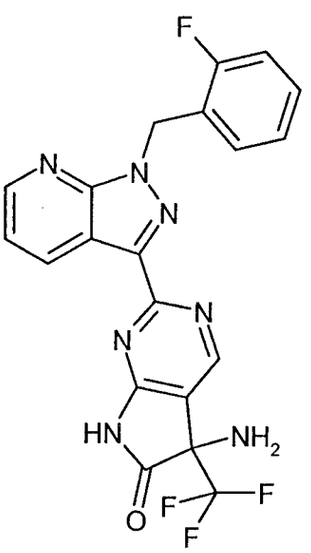
Rendimiento: 303 mg (81 % del teórico)

CL-EM (Procedimiento 1): T_r = 1,41 min; EM (IENpos): m/z = 543 $(M+H)^+$

Ejemplos funcionales

Ejemplo 1

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



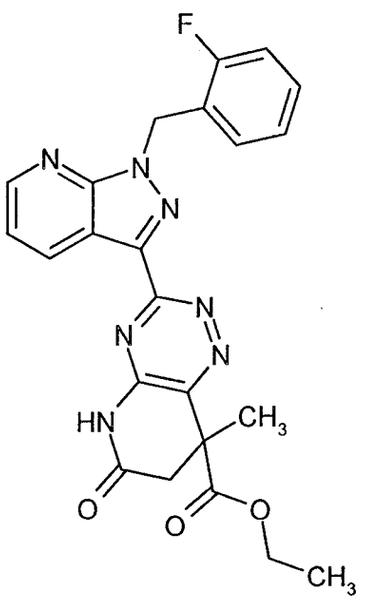
Se añadieron 4 ml de una solución 2 N de amoniaco en etanol a 119 mg (0,257 mmol) del Ejemplo 10A, y después la mezcla se trató a 100 °C en un microondas durante 30 min. A esto le siguió concentración a sequedad. El residuo obtenido se purificó por HPLC preparativa (gradiente de acetonitrilo:agua (0,05 % de ácido fórmico). Esto produjo 16 mg del compuesto del título (14 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 2): T_r = 1,00 min; EM (IENpos): m/z = 444 $(M+H)^+$

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 5,88 (s, 2H), 7,16 (t, 1H), 7,21-7,28 (m, 2H), 7,35-7,40 (m, 1H), 7,47 (dd, 1H), 8,69-8,71 (m, 2H), 8,87 (dd, 1H), 8,98 (s, 1H), 12,16 (s, 1H).

Ejemplo 2

3-[1-(2-Fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-8-metil-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-e][1,2,4]triazin-8-carboxilato de etilo



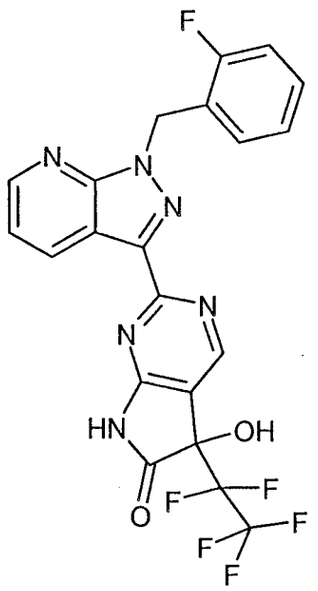
Se añadió cloruro de fosforilo (1,861 ml) a 148 mg (0,299 mmol) del Ejemplo 13A, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Sin ningún tratamiento adicional, esta mezcla se disolvió en 20 ml de acetonitrilo y, con refrigeración con hielo, se agitó en 13 ml de una solución concentrada de amoniaco. La mezcla de reacción se agitó a TA durante una noche y se concentró en un evaporador rotatorio. Se añadieron agua y acetato de etilo al residuo y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron en un evaporador rotatorio. El residuo obtenido se purificó por HPLC preparativa (gradiente de acetonitrilo:agua (0,05 % de ácido fórmico). Esto produjo 85 mg del compuesto del título (61 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 2): T_r = 1,00 min; EM (IENpos): m/z = 462 $(M+H)^+$

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,10 (t, 3H), 1,74 (s, 3H), 3,07 (c, 2H), 4,09 (c, 2H), 5,90 (s, 2H), 7,15 (t, 1H), 7,21-7,26 (m, 2H), 7,34-7,40 (m, 1H), 7,48 (dd, 1H), 8,72 (dd, 1H), 8,95 (dd, 1H), 11,80 (s, 1H).

Ejemplo 3

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



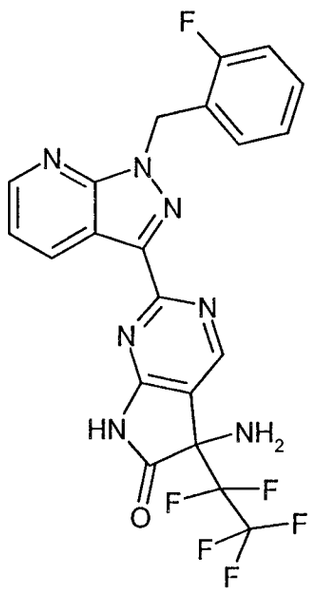
Se hicieron reaccionar 290 mg (0,775 mmol) del Ejemplo 8A análogamente al procedimiento del Ejemplo 9A con cloruro de (pentafluoroetil)trimetilsilano. Esto produjo 218 mg del compuesto del título (57 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 2): T_r = 1,08 min; EM (IENpos): m/z = 495 $(M+H)^+$

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 5,88 (s, 2H), 7,17 (t, 1H), 7,22-7,30 (m, 2H), 7,35-7,41 (m, 1H), 7,48 (dd, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,71 (dd, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,87 (dd, 1H), 12,29 (s, 1H).

Ejemplo 4

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



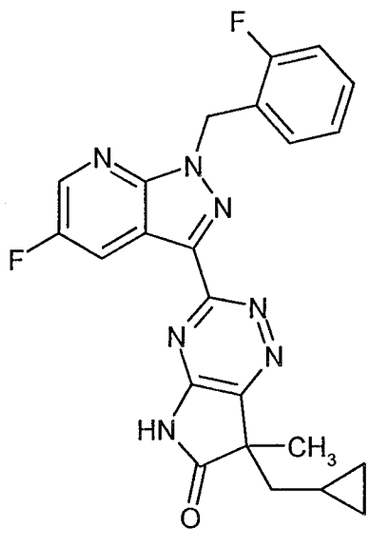
Se hicieron reaccionar 233 mg (0,454 mmol) del Ejemplo 14A análogamente al procedimiento del Ejemplo 1. Esto produjo 22 mg del compuesto del título (9 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 2): T_r = 1,08 min; EM (IENpos): m/z = 494 $(M+H)^+$

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 5,88 (s, 2H), 7,16 (t, 1H), 7,22-7,28 (m, 2H), 7,34-7,40 (m, 1H), 7,48 (dd, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,71 (dd, 1H), 8,87 (dd, 1H), 12,22 (s, 1H).

Ejemplo 5

7-(Ciclopropilmetil)-3-[5-fluoro-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-7-metil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazin-6-ona (racemato)



Se añadieron 3 ml de cloruro de fosforilo a 270 mg (0,546 mmol) del compuesto del Ejemplo 27A, y la mezcla se agitó a TA durante una noche. Después, la mezcla de reacción se disolvió en 36 ml de acetonitrilo y, con refrigeración con hielo, se agitó en una mezcla de 36 ml de una solución acuosa concentrada de amoniaco (33 % de concentración). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Después, la mezcla se concentró a sequedad. El residuo se recogió en acetato de etilo y agua y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. Se añadió acetonitrilo al residuo. Se formó un precipitado, que se retiró por filtración y se lavó con un poco de acetonitrilo. Después de secar a alto vacío, esto produjo 158 mg (64 % del teórico) del compuesto del título.

CL-EM (Procedimiento 1): T_r = 1,16 min; EM (Elpos): m/z = 448 $[M+H]^+$.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = -0,19 - -0,13 (m, 1H), 0,02-0,06 (m, 1H), 0,15-0,23 (m, 1H), 0,27-0,32 (m, 1H), 0,42-0,48 (m, 1H), 1,46 (s, 3H), 1,84 (dd, 1H), 1,90 (dd, 1H), 5,88 (s, 2H), 7,16-7,32 (m, 3H), 7,35-7,41 (m, 1H), 8,57 (dd, 1H), 8,80 (dd, 1H), 12,32 (s a, 1H).

Separación en enantiómeros:

Se separaron 137 mg del racemato obtenido en los enantiómeros por SFC preparativa (fase móvil: (CO_2:etanol 71/29, presión 150 bar, caudal 114 g/min, tetrahidrofurano a temperatura de la fase móvil 38 ºC, longitud de onda: 210 nm) en una fase quiral (Daicel Chiralpak AD-H (SFC), 5 µM 250 x 20 mm).

Ejemplo 5-1 (enantiómero 1)

Rendimiento: 66 mg

ee > 99 % (SFC analítica: (fase móvil: (CO_2:etanol 70/30) en una fase quiral (Chiralpak AD-H, 5 µM 250 * 4,6 mm)

T_r = 3,050 min;

Ejemplo 5-2 (enantiómero 2)

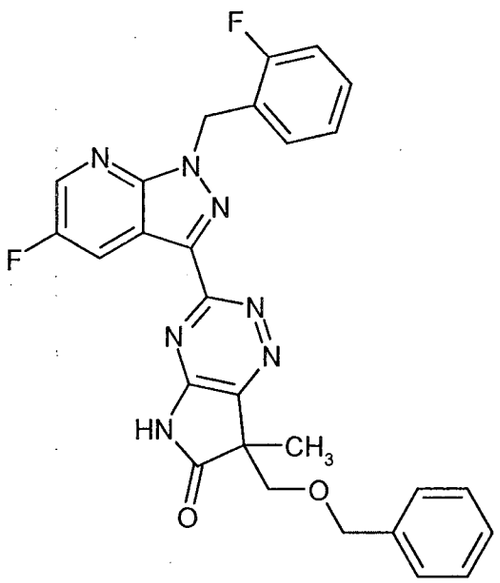
Rendimiento: 57 mg

ee > 99 % (SFC analítica: (fase móvil: (CO_2:etanol 70/30) en una fase quiral (Chiralpak AD-H, 5 µM 250 * 4,6 mm)

T_r = 5,775 min;

Ejemplo 6

7-[(Benciloxi)metil]-3-[5-fluoro-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-7-metil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazin-6-ona (racemato)



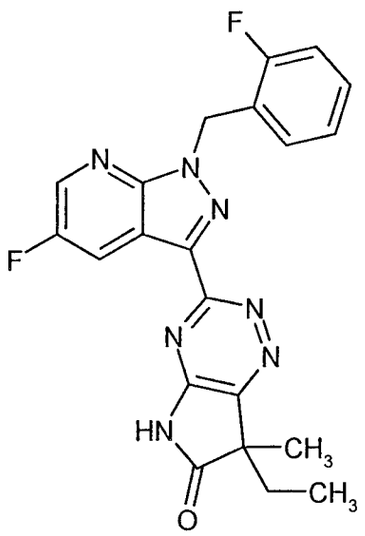
Se hicieron reaccionar 450 mg (0,803 mmol) del compuesto del Ejemplo 29A análogamente al procedimiento del Ejemplo 5. Esto produjo 204 mg (49 % del teórico) del compuesto del título.

CL-EM (Procedimiento 2): T_r = 1,22 min; EM (Elpos): m/z = 514 $[M+H]^+$.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,39 (s, 3H), 3,86 (d, 1H), 3,92 (d, 1H), 4,37 (d, 1H), 4,41 (d, 1H), 5,89 (s, 2H), 7,07-7,09 (m, 2H), 7,17 (t, 1H), 7,21-7,31 (m, 5H), 7,35-7,41 (m, 1H), 8,56 (dd, 1H), 8,80 (dd, 1H), 12,33 (s a, 1H).

Ejemplo 7

7-Etil-3-[5-fluoro-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-7-metil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazin-6-ona (racemato)



Se hicieron reaccionar 323 mg (0,689 mmol) del compuesto del Ejemplo 31A análogamente al procedimiento del Ejemplo 5. Después de secar a alto vacío, esto produjo 188 mg (63 % del teórico) del compuesto del título.

CL-EM (Procedimiento 2): T_r = 1,11 min; EM (Elpos): m/z = 422 $[M+H]^+$.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 0,78 (t, 3H), 1,45 (s, 3H), 1,86-1,99 (m, 2H), 5,88 (s, 2H), 7,15-7,31 (m, 3H), 7,35-7,41 (m, 1H), 8,57 (dd, 1H), 8,79 (dd, 1H), 12,27 (s a, 1H).

Separación en enantiómeros:

Se separaron 185 mg del racemato obtenido en los enantiómeros por SFC preparativa (fase móvil: (CO_2:etanol 70/30, presión 150 bar, caudal 114 g/min, tetrahidrofurano a temperatura de la fase móvil 38 ºC, longitud de onda: 254 nm) en una fase quiral (Daicel Chiralpak AD-H (SFC), 5 µM 250 * 20 mm).

Ejemplo 7-1 (enantiómero 1)

Rendimiento: 72 mg

ee > 99 % (SFC analítica: (fase móvil: (CO_2:metanol 70/30) en una fase quiral (Chiralpak AD-H, 5 µM 250 * 4,6 mm)

T_r = 5,205 min;

Ejemplo 7-2 (enantiómero 2)

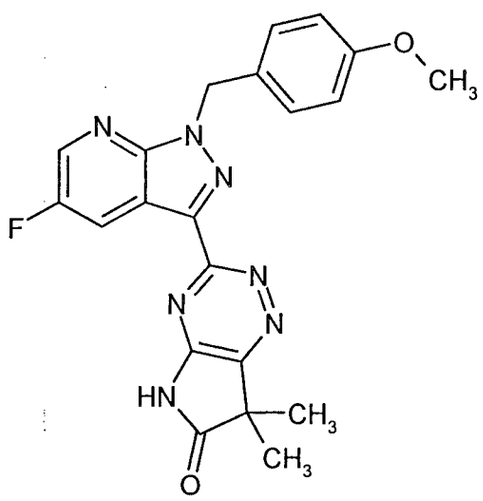
Rendimiento: 74 mg

ee 91 % (SFC analítica: (fase móvil: (CO_2:metanol 70/30) en una fase quiral (Chiralpak AD-H, 5 µM 250 x 4,6 mm)

T_r = 7,504 min;

Ejemplo 8

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



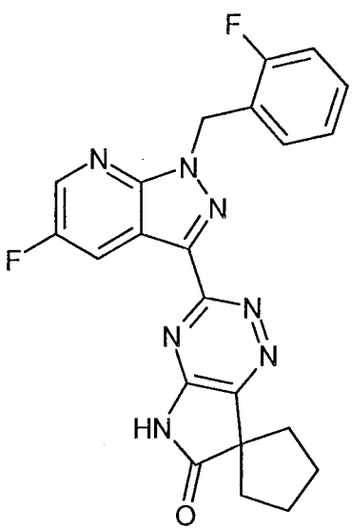
Se hicieron reaccionar 6,04 g (13,350 mmol) del compuesto del Ejemplo 36A análogamente al procedimiento del Ejemplo 5. Después de secar a alto vacío, esto produjo 1,27 g (22 % del teórico) del compuesto del título.

CL-EM (Procedimiento 1): T_r = 1,02 min; EM (Elpos): m/z = 420 $[M+H]^+$.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,45 (s, 6H), 3,70 (s, 3H), 5,75 (s, 2H), 6,88 (d, 2H), 7,29 (d, 2H), 8,53 (dd, 1H), 8,78 (dd, 1H), 12,18 (s a, 1H).

Ejemplo 9

3'-[5-Fluoro-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]spiro[ciclopentano-1,7'-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazin]-6'(5'H)-ona



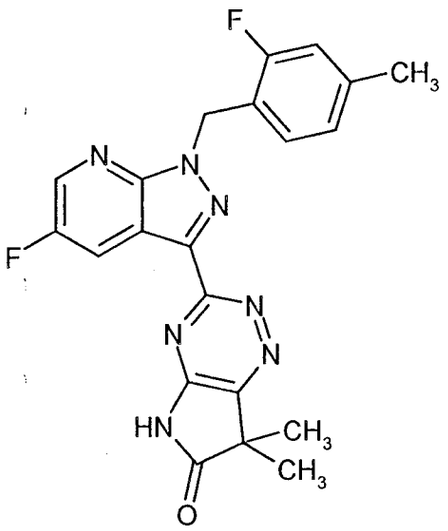
Se hicieron reaccionar 0,456 g (0,978 mmol) del compuesto del Ejemplo 38A análogamente al procedimiento del Ejemplo 5. Después de secar a alto vacío, esto produjo 0,274 g (64 % del teórico) del compuesto del título.

CL-EM (Procedimiento 1): T_r = 1,10 min; EM (Elpos): m/z = 434 $[M+H]^+$.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,85-2,20 (m, 8H), 5,88 (s, 2H), 7,15-7,30 (m, 3H), 7,35-7,41 (m, 1H), 8,56 (dd, 1H), 8,78 (dd, 1H), 12,14 (s, 1H).

Ejemplo 10

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



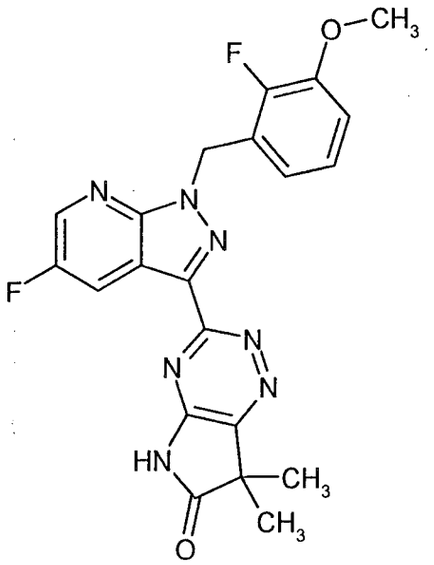
Se agitaron 0,111 mg (0,201 mmol) del compuesto del Ejemplo 41A en diclorometano (4 ml) y ácido trifluoroacético (1 ml) a temperatura ambiente durante 3 h. Después, la mezcla se concentró a sequedad. El residuo se agitó en etanol/ácido clorhídrico 2 N (4:1, 10 ml) a 45 °C durante 3 h. Esto se siguió de concentración a sequedad. El residuo obtenido se purificó por HPLC preparativa (gradiente de metanol:agua (+1 % de ácido trifluoroacético)). Esto produjo 29 mg del compuesto del título (34 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 1): T_r = 1,10 min; EM (Elpos): m/z = 422 $[M+H]^+$.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,45 (s, 6H), 2,28 (s, 3H), 5,82 (s, 2H), 6,97 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 7,18 (t, 1H), 8,54 (dd, 1H), 8,76 (dd, 1H), 12,18 (s a, 1H).

Ejemplo 11

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



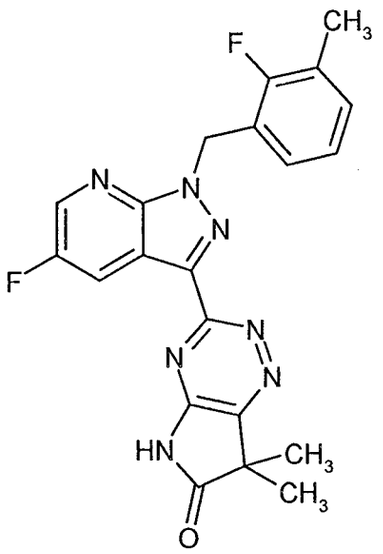
Se hicieron reaccionar 88 mg (0,156 mmol) del compuesto del Ejemplo 42A análogamente al procedimiento del Ejemplo 10. La purificación por HPLC preparativa (gradiente de metanol:agua) dio 29 mg del compuesto del título (42 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 1): T_r = 1,03 min; EM (Elpos): m/z = 438 $[M+H]^+$.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,45 (s, 6H), 3,82 (s, 3H), 5,87 (s, 2H), 6,75-6,78 (m, 1H), 7,05-7,14 (m, 2H), 8,55 (dd, 1H), 8,78 (dd, 1H), 12,18 (s a, 1H).

Ejemplo 12

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



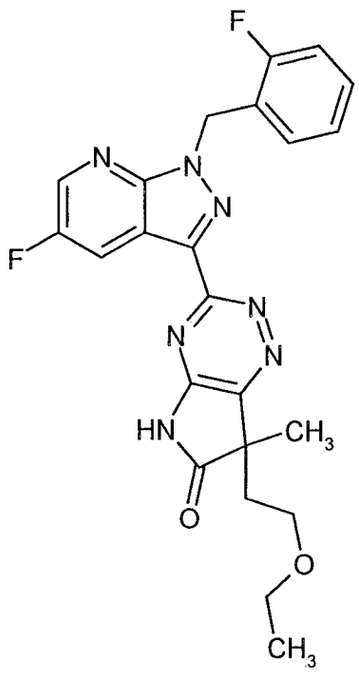
Se hicieron reaccionar 81 mg (0,148 mmol) del compuesto del Ejemplo 43A análogamente al Ejemplo 10. La purificación por HPLC preparativa (gradiente de acetonitrilo:agua(+1 % de ácido trifluoroacético)) dio 17 mg del compuesto del título (27 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 1): T_r = 1,05 min; EM (Elpos): m/z = 422 $[M+H]^+$.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,45 (s, 6H), 2,22 (d, 3H), 5,86 (s, 2H), 7,02-7,10 (m, 2H), 7,22-7,26 (m, 1H), 8,55 (dd, 1H), 8,78 (dd, 1H), 12,17 (s a, 1H).

Ejemplo 13

7-(2-Etoxietil)-3-[5-fluoro-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-7-metil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazin-6-ona



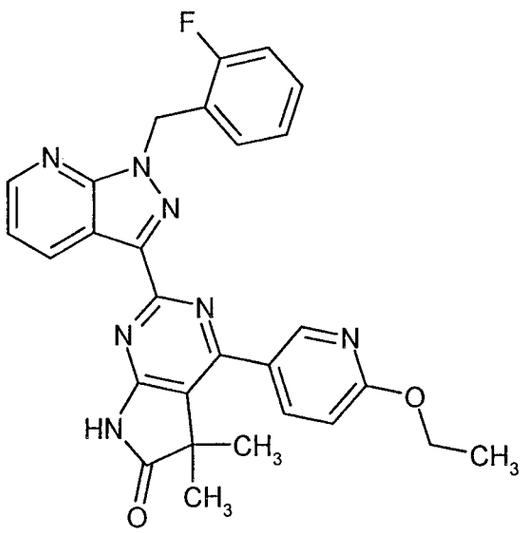
Se hicieron reaccionar 40 mg (0,078 mmol) del compuesto del Ejemplo 45A análogamente al procedimiento del Ejemplo 5. Después de purificación por HPLC preparativa (gradiente de acetonitrilo:agua (+ 0,05 % de ácido fórmico), esto produjo 16 mg (44 % del teórico) del compuesto del título.

CL-EM (Procedimiento 1): T_r = 1,08 min; EM (Elpos): m/z = 466 $[M+H]^+$.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 0,74 (t, 3H), 1,45 (s, 3H), 2,18-2,28 (m, 2H), 2,99-3,13 (m, 2H), 3,21-3,27 (m, 1H), 3,29-3,35 (m, 1H superpuesto por señal de agua), 5,87 (dd, 2H), 7,15-7,31 (m, 3H), 7,35-7,41 (m, 1H), 8,55 (dd, 1H), 8,78 (dd, 1H), 12,16 (s, 1H).

Ejemplo 14

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



En una atmósfera de argón, se suspendieron 150 mg (0,18 mmol) de 2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-4-yodo-5,5-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona (Ejemplo 47A) en 4 ml de dioxano absoluto, se añadieron 91 mg (0,54 mmol) de ácido 6-etoxipiridin-3-il)borónico, 10 mg (0,04 mmol) de triciclohexilfosfina y 0,72 ml (0,72 mmol) de una solución acuosa 1 N de carbonato potásico y la mezcla se agitó en una corriente de argón durante 10 min. Se añadieron 20 mg (0,03 mmol) de cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio (II) y 31 mg (0,03 mmol) de tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) y la mezcla se agitó a 140 °C en un microondas durante 30 min. Después de enfriar, la mezcla de reacción se filtró a través de un cartucho Extrelut, el cartucho se enjuagó con diclorometano/metanol (v/v = 2:1) y el filtrado se concentró en un evaporador rotatorio. El residuo se purificó por HPLC preparativa (fase móvil: acetonitrilo/agua, gradiente 20:80 → 100:0). Se obtuvieron 29 mg del

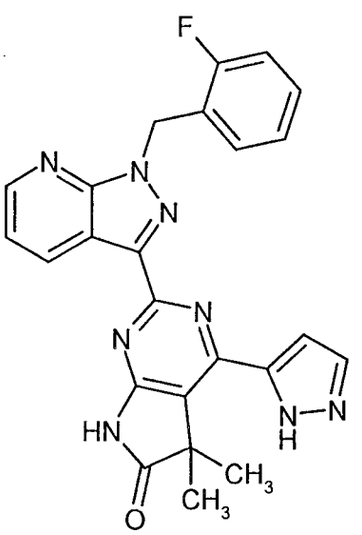
compuesto diana (30 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 1) T_r = 1,22 min; EM (ESIpos): m/z = 510 $(M+H)^+$

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,25 (s, 6H), 1,38 (t, 3H), 4,42 (c, 2H), 5,87 (s, 2H), 7,01 (d, 1H), 7,12-7,25 (m, 3H), 7,33 - 7,39 (m, 1H), 7,42 (dd, 1H), 7,98 (dd, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,66 (dd, 1H), 8,79 (dd, 1H), 11,79 (s, 1H).

Ejemplo 15

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



En una atmósfera de argón, se suspendieron 150 mg (0,18 mmol) de 2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-4-yodo-5,5-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona (Ejemplo 47A) en 4 ml de dioxano absoluto, se añadieron 105 mg (0,54 mmol) de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol y 0,72 ml (0,72 mmol) de una solución acuosa 1 N de carbonato

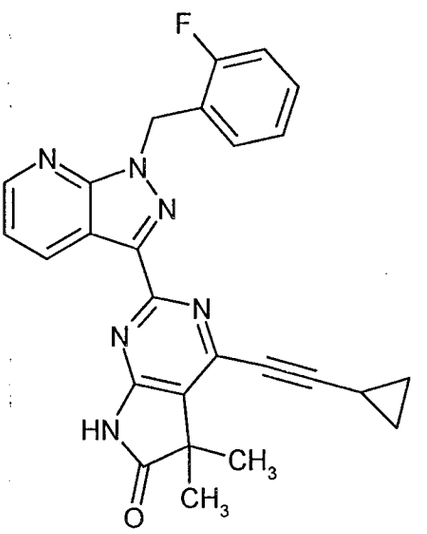
potásico y la mezcla se agitó en una corriente de argón durante 10 min. Se añadieron 42 mg (0,04 mmol) de tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) y la mezcla se agitó a 140 °C en un microondas durante 30 min. Después de enfriar, la mezcla de reacción se filtró a través de un cartucho Extrelut, el cartucho se enjuagó con diclorometano/metanol (v/v = 2:1) y el filtrado se concentró en un evaporador rotatorio. El residuo se purificó por HPLC preparativa (fase móvil: acetonitrilo/agua, gradiente 20:80 → 100:0). Se obtuvieron 66 mg del compuesto diana (80 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 1) T_r = 0,99 min; EM (ESIpos): m/z = 455 $(M+H)^+$

RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,61 (s, 6H), 5,88 (s, 2H), 7,13-7,26 (m, 4H), 7,34 - 7,39 (m, 1H), 7,50 (dd, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,69 (dd, 1H), 8,98 (dd, 1H), 11,63 (s, 1H), 13,48 (s, 1H).

Ejemplo 16

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



En una atmósfera de argón, se cargaron inicialmente 1,000 g (1,23 mmol) de 2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-4-yodo-5,5-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona (Ejemplo 47A) y 243 mg (3,68 mmol) de etinilciclopropano en 20 ml de THF absoluto. Se añadieron 372 mg (3,68 mmol) de diisopropilamina, 70 mg (0,37 mmol) de yoduro de cobre (I) y 172 mg (0,25 mmol) de diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II), y la mezcla se concentró a reflujo durante 48 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se recogió en DMSO. La mezcla se filtró y el filtrado se purificó por HPLC preparativa (fase móvil: acetonitrilo/agua, gradiente 20:80 → 100:0). Esto produjo 198 mg del compuesto diana (pureza 89 %; 32 % del teórico).

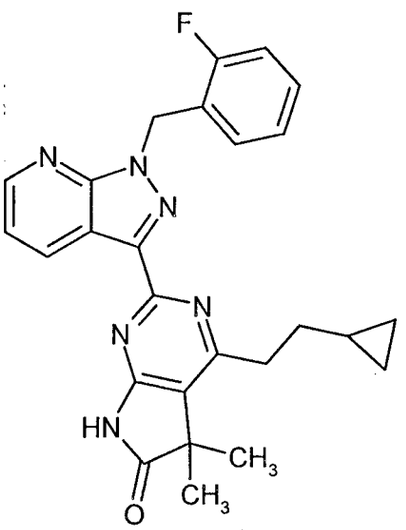
CL-EM (Procedimiento 1) T_r = 1,18 min; EM (ESIpos): m/z = 453 $(M+H)^+$

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 0,89-0,93 (m, 2H), 1,03-1,08 (m, 2H), 1,41 (s, 6H), 1,73-1,80 (m, 1H), 5,86 (s, 2H), 7,13-7,26 (m, 3H), 7,34 - 7,39

(m, 1H), 7,46 (dd, 1H), 8,68 (dd, 1H), 8,84 (dd, 1H), 11,68 (s, 1H).

Ejemplo 17

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



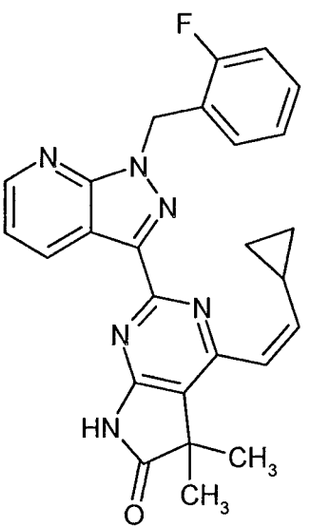
Se disolvieron 140 mg (0,28 mmol) de 4-(ciclopropiletinil)-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5,5-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona (Ej. 16) en 14 ml de THF absoluto. La solución se hidrogenó en un reactor de hidrogenación (H-Cube de Thales Nano, Budapest, modelo HC-2-SS) equipado con un cartucho de paladio al 10 % sobre carbono a una presión de hidrógeno de 10 bar. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa (fase móvil: acetonitrilo/agua, gradiente 20:80 → 100:0). Se obtuvieron 54 mg del compuesto diana (43 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 1) T_r = 1,28 min; EM (ESIpos): m/z = 457 $(M+H)^+$

RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 0,08-0,12 (m, 2H), 0,40-0,43 (m, 2H), 0,78-0,86 (m, 1H), 1,42 (s, 6H), 1,77 (c, 2H), 2,89 (t, 2H), 5,86 (s, 2H), 7,12-7,25 (m, 3H), 7,34 - 7,38 (m, 1H), 7,45 (dd, 1H), 8,66 (dd, 1H), 8,89 (dd, 1H), 11,54 (s, 1H).

Ejemplo 18

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



Se disolvieron 140 mg (0,28 mmol) de 4-(ciclopropiletinil)-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5,5-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona (Ej. 16) en 14 ml de THF absoluto. La solución se hidrogenó en un H-Cube de Thales Nano, Budapest, modelo HC-2-SS, equipado con un cartucho de paladio al 10 % sobre carbono a una presión de hidrógeno de 10 bar. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por HPLC

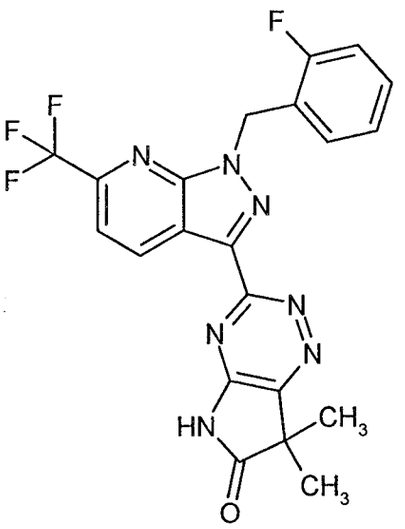
preparativa (fase móvil: acetonitrilo/agua, gradiente 20:80 → 100:0). Se obtuvieron 23 mg del compuesto diana (18 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 1) T_r = 1,21 min; EM (ESIpos): m/z = 455 $(M+H)^+$

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 0,63-0,66 (m, 2H), 0,92-0,96 (m, 2H), 1,40 (s, 6H), 3,24-3,28 (m, 1H), 5,51 (t, 1H), 5,83 (s, 2H), 6,44 (d, 1H), 7,13-7,30 (m, 3H), 7,34 - 7,39 (m, 1H), 7,44 (dd, 1H), 8,66 (dd, 1H), 8,89 (dd, 1H), 11,55 (s, 1H).

Ejemplo 19

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



Se añadieron 8 ml de cloruro de fosforilo a 255 mg (0,46 mmol) de 2-{3-[1-(2-fluorobencil)-6-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-hidroxi-1,2,4-triazin-6-il}-2-metilpropanoato de metilo (Ej. 89A), y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 1,5 h. En refrigeración con hielo, la mezcla de reacción se

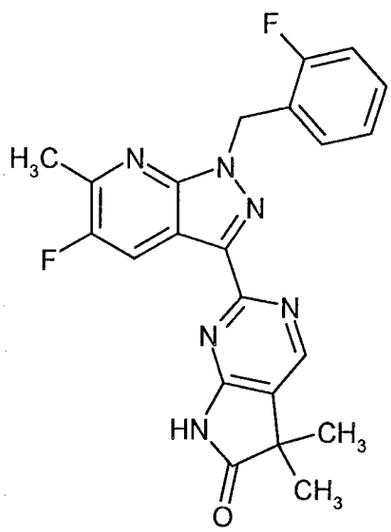
agitó en 50 ml de una solución acuosa concentrada de amoniaco (35 % de concentración). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El precipitado se retiró por filtración, se lavó con agua se lavó con agua y se recristalizó en etanol. Esto produjo 98 mg (47 % del teórico) del compuesto del título.

CL-EM (Procedimiento 1): T_r = 1,18 min; EM (Elpos): m/z = 458 $[M+H]^+$.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,46 (s, 6H), 5,92 (s, 2H), 7,17-7,26 (m, 2H), 7,34-7,42 (m, 2H), 7,97 (d, 1H), 9,14 (d, 1H), 12,23 (s a, 1H).

Ejemplo 20

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



Se hidrogenaron 100 mg (0,183 mmol) del Ejemplo 56A en DMF (10 ml) con paladio sobre carbono (10 %) a presión convencional. Después de que se completara la conversión, la mezcla se filtró a través de Celite, el residuo del

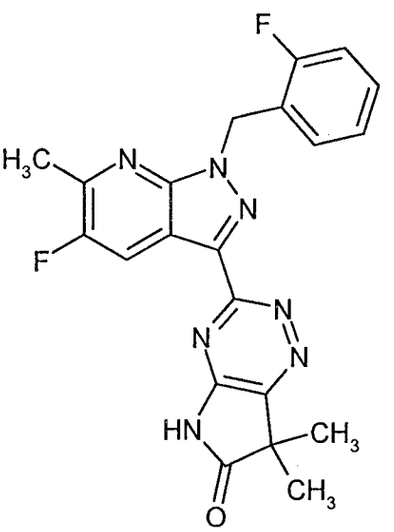
filtro se lavó con DMF, el filtrado se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa (gradiente de acetonitrilo:agua (+0,05 % de ácido fórmico). Esto produjo 61 mg del compuesto diana (80 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 1) T_r = 1,16 min; EM (IENpos): m/z = 421 $(M+H)^+$

RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,37 (s, 6H), 2,63 (d, 3H), 5,80 (s, 2H), 7,13-7,26 (m, 3H), 7,34 - 7,40 (m, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,61 (s, 1H), 11,54 (s a, 1H).

Ejemplo 21

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



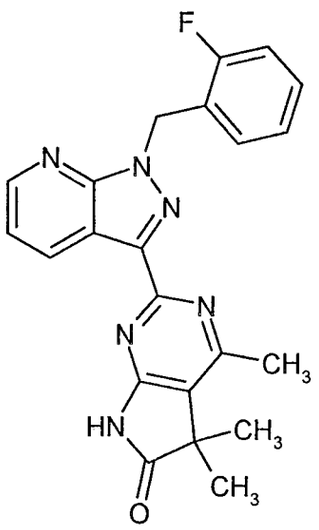
Se hicieron reaccionar 522 mg (1,150 mmol) del Ejemplo 54A análogamente al procedimiento del Ejemplo 5. Después de purificación por HPLC preparativa (gradiente de acetonitrilo:agua (+0,05 % de ácido fórmico), esto produjo 90 mg del compuesto diana (18 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 1) T_r = 1,10 min; EM (ESIpos): m/z = 422 $(M+H)^+$

RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,45 (s, 6H), 2,65 (d, 3H), 5,83 (s, 2H), 7,14-7,26 (m, 3H), 7,35 - 7,40 (m, 1H), 8,43 (d, 1H), 12,15 (s a, 1H).

Ejemplo 22

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



En una atmósfera de argón, Se cargaron inicialmente 500 mg (0,49 mmol) del Ejemplo 47A en dioxano. Después, se añadieron 19,8 mg (0,02 mmol) de $PdCl_2(dppf)CH_2Cl_2$, y se añadieron gota a gota 0,97 ml (1,94 mmol) de una solución 2 M de dimetilcinc en tolueno durante un periodo de 15 min. Después de 20 min de agitación en una atmósfera de argón, la mezcla de reacción se calentó en un microondas a 120 °C durante 4 h. Después, se añadió cuidadosamente agua a 10 °C y la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa (gradiente de ácido

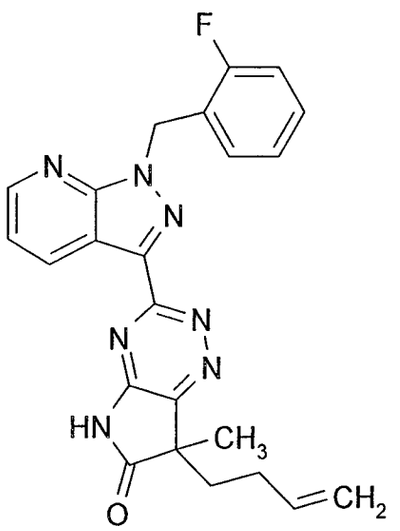
fórmico al 0,1 % en agua/acetonitrilo, 10-95 %). Esto produjo 270,8 mg del compuesto diana (69 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 1) T_r = 1,04 min; EM (ESIpos): m/z = 403 $(M+H)^+$

RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,40 (s, 6H), 5,84 (s, 2H), 7,09 - 7,28 (m, 3H), 7,31 - 7,40 (m, 1H), 7,44 (dd, 1H), 8,67 (dd, 1H), 8,93 (dd, 1H), 11,51 (s a, 1H) (grupo CH_3 bajo pico de DMSO).

Ejemplo 23

(rac) (7S)-7-(But-3-en-1-il)-3-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-7-metil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazin-6-ona



El producto en bruto del Ejemplo 58A se diluyó cuidadosamente con 50 ml de acetonitrilo y se añadió lentamente gota a gota a una solución acuosa al 33 % de concentración de amoniaco enfriada a 0 °C (80 ml) (incremento de temperatura a 12 °C). La mezcla bifásica se agitó a temperatura ambiente

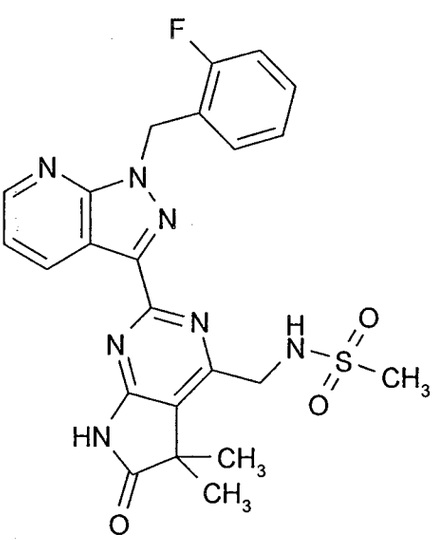
durante toda la noche. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC preparativa, gradiente: agua + ácido fórmico al 0,05 %/acetonitrilo 20-95 %. Esto produjo 415,9 mg del compuesto diana (66 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 1) T_r = 1,11 min; EM (ESIpos): m/z = 430 $(M+H)^+$

RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,47 (s, 3H), 1,85 - 2,10 (m, 4 H), 4,79 - 4,97 (m, 2 H), 5,59 - 5,74 (m, 1H), 5,89 (s, 2 H), 7,10 - 7,29 (m, 3H), 7,32 - 7,42 (m, 1H), 7,49 (dd, 1H), 8,64 - 8,75 (m, 1H), 8,87 (dd, 1H), 12,28 (s, 1H).

Ejemplo 24

N-({2-[1-(2-Fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5,5-dimetil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}metil)metanosulfonamida



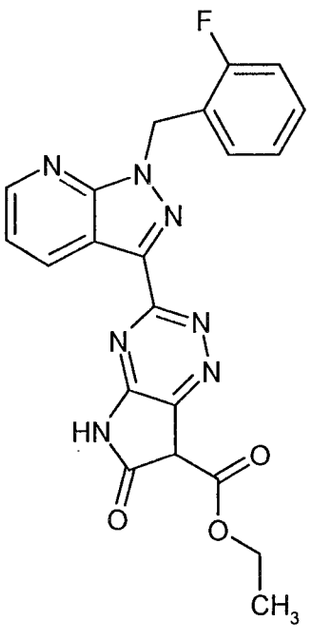
En una atmósfera de argón, se cargaron inicialmente 55 mg (0,091 mmol, 79 % puro) del Ejemplo 45 en 0,564 ml de diclorometano y 0,564 ml de DMF. Después, se añadieron 35 µl (0,20 mmol) de N,N-diisopropiletilamina y 8 µl (0,1 mmol) de cloruro de metanosulfonilo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después, la mezcla se se libró del disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (gradiente: CH/EA, 0-100 %). Esto produjo 9,9 mg (22 % del teórico) del compuesto diana.

CL-EM (Procedimiento 1) T_r = 0,90 min; EM (ESIpos): m/z = 496 $(M+H)^+$

RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,43 (s, 6 H), 3,00 (s, 3H), 4,36 (d, 2H), 5,86 (s, 2H), 7,11 - 7,28 (m, 3H), 7,32 - 7,39 (m, 1H), 7,43 (dd, 1H), 7,79 (t, 1H), 8,68 (dd, 1H), 9,11 (dd, 1H), 11,69 (s, 1H).

Ejemplo 25

(rac) 3-[1-(2-Fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazin-7-carboxilato de etilo



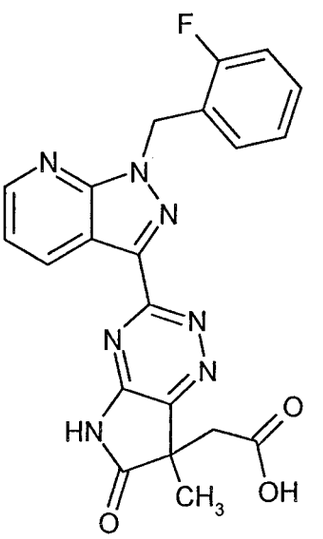
En una atmósfera de argón, se cargaron inicialmente 343 mg (8,58 mmol) de hidruro sódico al 60 % en 10 ml de 1-metil-2-pirrolidona. Después, se añadieron lentamente 0,651 ml (4,29 mmol) de malonato de etilo. Después de 5 min de agitación, se añadieron 290 mg (0,82 mmol) del Ejemplo 64A. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min y después se calentó a 120 °C durante una noche. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa (gradiente: agua + ácido fórmico al 0,05 %/acetonitrilo 10-95 %). Esto produjo 46,5 mg (13 % del teórico) del compuesto diana.

CL-EM (Procedimiento 1) T_r = 0,90 min; EM (ESIpos): m/z = 434 $(M+H)^+$

RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,29 (t, 3H), 4,19 - 4,33 (m, 2H), 5,85 (s, 2 H), 7,11 - 7,31 (m, 3H), 7,32 - 7,41 (m, 1H), 7,47 (dd, 1H), 8,65 - 8,77 (m, 2H), 11,91 (s a, 1H), 14,27 (s a, 1H).

Ejemplo 26

(rac) Ácido {3-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-7-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazin-7-il}acético



Se cargaron inicialmente 50 mg (0,12 mmol) del Ejemplo 28 en 2 ml de acetonitrilo. Después, se añadieron 3 ml de dioxano. A temperatura ambiente, se añadieron 0,70 mg (0,003 mmol) de hidrato de tricloruro de rutenio y 180 mg (0,842 mmol) de peryodato sódico disueltos en 1 ml de agua. Después, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Después, la mezcla se repartió entre acetato de etilo y agua y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas

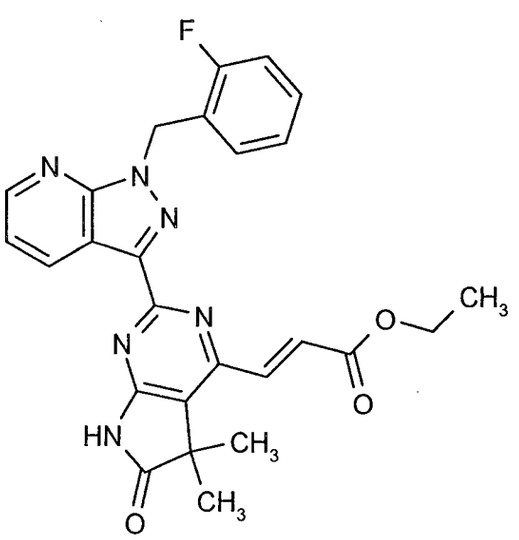
combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa (gradiente de acetonitrilo:agua (+0,05 % de ácido fórmico). Esto produjo 13,1 mg (25 % del teórico) del compuesto diana.

CL-EM (Procedimiento 1) T_r = 0,87 min; EM (ESIpos): m/z = 434 $(M+H)^+$

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,42 (s, 3H), 3,05 - 3,25 (m, 2H), 5,83 - 5,95 (m, 2 H), 7,11 - 7,30 (m, 3H), 7,32 - 7,43 (m, 1H), 7,48 (dd, 1H), 8,68 - 8,76 (m, 1H), 8,86 (dd, 1H), 12,27 (s a, 1H) 12,70 (s a, 1H).

Ejemplo 27

3-{2-[1-(2-Fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5,5-dimetil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}acrilato de etilo



El producto en bruto del Ejemplo 71A (0,06 mmol) se disolvió en 1 ml de dioxano. Después, se añadió 1 ml de ácido clorhídrico acuoso 2 N, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se recogió en

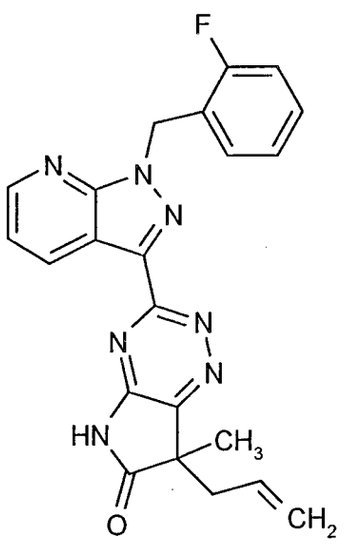
acetonitrilo y se purificó por HPLC prep. [gradiente de agua con ácido fórmico al 0,1 %/acetonitrilo 10 – 95 %)]. Las fracciones de producto (mezcla del Ej. 71A y el Ej. 27) se disolvieron en 2 ml de acetonitrilo y 1 ml de etanol, se añadió 1 ml de ácido clorhídrico acuoso 1 N y, después de 5 h a TA, la mezcla se purificó una vez más por HPLC preparativa [gradiente de agua con ácido fórmico al 0,1 %/acetonitrilo (10 – 95 %)]. Esto dio 9 mg (18 % del teórico, pureza del 70 %) del compuesto diana.

CL-EM (Procedimiento 1) T_r = 1,18 min; EM (ESIpos): m/z = 487 $(M+H)^+$

RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,31 (t, 3H), 1,46 (s, 6H), 4,29 (c, 2H), 5,89 (s, 2H), 7,06 - 7,31 (m, 3H), 7,31 - 7,43 (m, 1H), 7,45 - 7,57 (m, 1H), 8,63 - 8,76 (m, 1H), 8,84 - 8,92 (m, 1H), 11,89 (s a, 1H).

Ejemplo 28

(rac) 7-Alil-3-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-7-metil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazin-6-ona



Se agitaron 10 g (21,62 mmol) del Ejemplo 66A en 180 ml (1,95 mmol) de cloruro de fosforilo a temperatura ambiente durante una noche. El intermedio, (rac) 2-{5-Cloro-3-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-1,2,4-triazin-6-il}-2-metilpent-4-enoato de etilo, se detectó en la CL-EM:

CL-EM (Procedimiento 1): T_r = 1,37 min; EM (ESIpos): m/z = 481 $(M+H)^+$

La solución de reacción se diluyó con 944 ml de ancetonitrilo anhidro y se añadió lentamente gota a gota a una solución acuosa al 33 % de concentración de amoniaco (1,18 l) enfriada a 0 °C (incremento de temperatura a 12 °C). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. En cada caso, se añadieron 1 l de agua y acetato de etilo, y la solución de reacción se agitó bien. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo de nuevo con 500 ml

de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con 500 ml de una solución acuosa saturada de cloruro sódico. Después de secar sobre sulfato sódico, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Esto dio 4,70 g (33 % del teórico, pureza del 64 %) del compuesto del título.

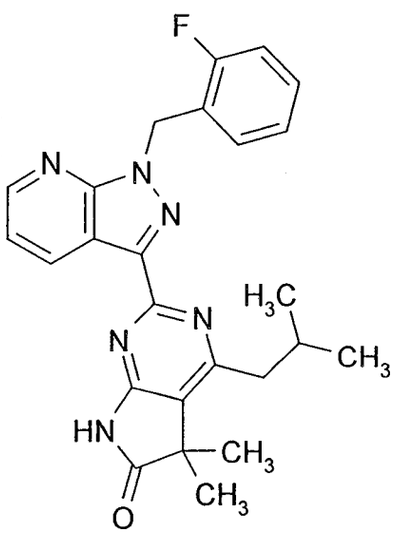
CL-EM (Procedimiento 1): T_r = 1,06 min; EM (ESIpos): m/z = 416 $(M+H)^+$

Una muestra se purificó por HPLC prep. (agua con ácido fórmico al 0,05 %/acetonitrilo, gradiente acetonitrilo al 20 – 95 %).

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,43 (s, 3H), 2,57 - 2,70 (m, 2H), 4,94 - 5,14 (m, 2H), 5,48 - 5,73 (m, 1H), 5,89 (s, 2H), 7,10 - 7,30 (m, 3H), 7,31 - 7,43 (m, 1H), 7,49 (dd, 1H), 8,72 (dd, 1H), 8,87 (dd, 1H), 12,27 (s, 1H).

Ejemplo 29

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



En una atmósfera de argón, se cargaron inicialmente 200 mg (0,39 mmol)

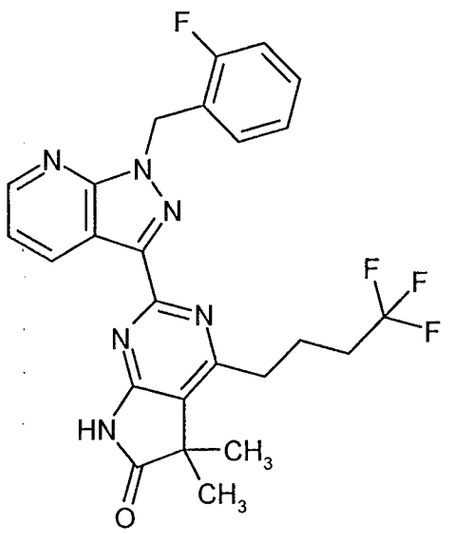
del Ejemplo 47A en 8 ml de dioxano, Después, se añadieron 31,8 mg (0,04 mmol) de $PdCl_2(dppf)CH_2Cl_2$, y se añadieron gota a gota 3,11 ml (1,56 mmol) de una solución 0,5 M de bromuro de isobutilcinc en tetrahidrofurano. Después, la mezcla se calentó en un microondas a 120 °C durante 3 h. Se añadió agua cuidadosamente, y la mezcla se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por HPLC preparativa (gradiente de ácido fórmico al 0,1 % en agua/acetonitrilo, 60-85 %). Esto produjo 51,7 mg (30 % del teórico) del compuesto diana.

CL-EM (Procedimiento 1) T_r = 1,30 min; EM (ESIpos): m/z = 445 $(M+H)^+$

RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,01 (d, 6H), 1,40 (s, 6H), 2,68 (d, 2H), 5,86 (s, 2H), 7,10 - 7,28 (m, 3H), 7,32 - 7,41 (m, 1H), 7,46 (dd, 1H), 8,67 (d, 1H), 8,88 (d, 1H), 11,59 (s, 1H), (señal de C-H superpuesta por pico de DMSO).

Ejemplo 30

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



En una atmósfera de argón, se cargaron inicialmente 200 mg (0,39 mmol) del Ejemplo 47A en 8 ml de dioxano, Después, se añadieron 31,8 mg (0,04 mmol) de $PdCl_2(dppf)CH_2Cl_2$, y se añadieron gota a gota 2,05 ml (1,57 mmol) de la solución del Ejemplo 72A. Después, la mezcla se calentó en un microondas a 120 °C durante 3 h. Una vez más, se añadieron las mismas cantidades de $PdCl_2(dppf)$ CH_2Cl_2 y las solución del Ejemplo 72A y la mezcla se calentó en un microondas durante 3 h más. Se añadió agua cuidadosamente, y la mezcla se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por HPLC prep. (gradiente de ácido fórmico al 0,1 % en agua/acetonitrilo, 60-85 %). Esto produjo 50 mg (30 % del teórico) del compuesto diana.

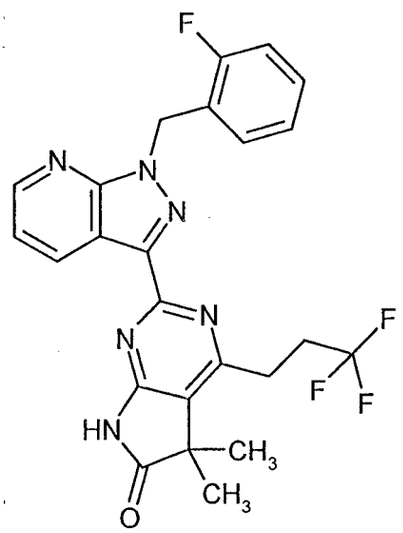
CL-EM (Procedimiento 1) T_r = 1,22 min; EM (ESIpos): m/z = 499 $(M+H)^+$

RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,41 (s, 6H), 2,02 - 2,14 (m, 2H),

2,92 (t, 2H), 5,86 (s, 2H), 7,11 - 7,27 (m, 3H), 7,32 - 7,40 (m, 1H), 7,44 (dd, 1H), 8,67 (dd, 1H), 8,88 (dd, 1H), 11,61 (s a, 1H), (grupo CH2 bajo pico de DMSO).

Ejemplo 31

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



En una atmósfera de argón, se cargaron inicialmente 200 mg (0,39 mmol) del Ejemplo 47A en 8 ml de dioxano, Después, se añadieron 25,4 mg (0,03 mmol) de $PdCl_2(dppf)CH_2Cl_2$, y se añadieron gota a gota 1,92 ml (1,56 mmol) de la solución del Ejemplo 73A. Después, la mezcla se calentó en un microondas a 120 °C durante 3 h. Se añadió agua cuidadosamente, y la mezcla se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por HPLC prep. (gradiente de ácido fórmico al 0,1 % en agua/acetonitrilo, 60-85 %). Esto

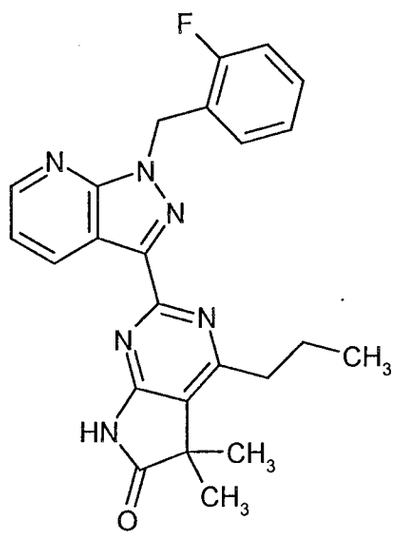
produjo 54 mg (28 % del teórico) del compuesto diana.

CL-EM (Procedimiento 1) T_r = 1,19 min; EM (ESIpos): m/z = 485 $(M+H)^+$

RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,41 (s, 6H), 2,85 - 3,00 (m, 2H), 3,01 - 3,10 (m, 2H), 5,87 (s, 2H), 7,10 - 7,27 (m, 3H), 7,31 - 7,40 (m, 1H), 7,47 (dd, 1H), 8,68 (dd, 1H), 8,88 (dd, 1H), 11,69 (s a, 1H).

Ejemplo 32

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



En una atmósfera de argón, se cargaron inicialmente 200 mg (0,39 mmol) del Ejemplo 47A en 5 ml de dioxano, Después, se añadieron 7,9 mg (0,01 mmol) de $PdCl_2(dppf)CH_2Cl_2$, y se añadieron gota a gota 3,11 ml (1,56 mmol) de una solución 0,5 M de bromuro de propilcinc en tetrahidrofurano. Después, la mezcla se calentó en un microondas a 120 °C durante 3 h y a 140 °C durante 2 h. Se añadieron 20 mg más (0,03 mmol) de $PdC_{l2}(dppf)$ CH_2Cl_2 y 1,6 ml (0,80

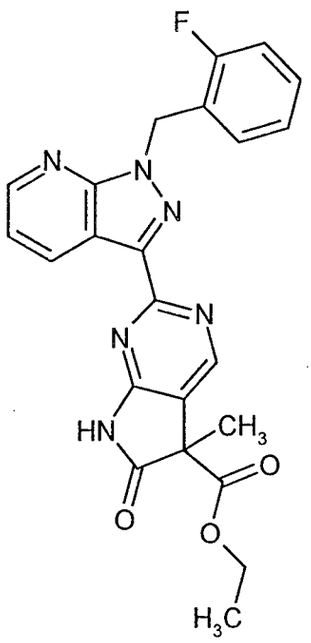
mmol) de una solución 0,5 M de bromuro de propilcinc, y la mezcla se calentó en un microondas a 120 °C durante 3 h. Se añadió agua cuidadosamente, y la mezcla se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo (254 mg) se purificó por cromatografía de gel de sílice (fase móvil DCM/acetonitrilo, 3:1) y después por HPLC prep. (gradiente de ácido fórmico al 0,1 % en agua/acetonitrilo, 60-85 %). Esto produjo 46 mg (27 % del teórico) del compuesto diana.

CL-EM (Procedimiento 1) T_r = 1,21 min; EM (IENpos): m/z = 431 $(M+H)^+$

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,02 (t, 3H), 1,40 (s, 6H), 1,88 (sext., 2H), 2,78 (t, 2H), 5,86 (s, 2H), 7,11 - 7,28 (m, 3H), 7,32 - 7,40 (m, 1H), 7,46 (dd, 1H), 8,67 (dd, 1H), 8,90 (dd, 1H), 11,58 (s, 1H).

Ejemplo 33

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



En una atmósfera de argón, se disolvieron 874,4 mg (1,53 mmol) del Ejemplo 43 en 15 ml de N,N-dimetilformamida, y se añadieron 200 mg de paladio al 10 % sobre carbono activado. La mezcla se hidrogenó a presión convencional. Después de la adición de 100 mg más de paladio al 10 % sobre carbono activado, la mezcla se hidrogenó una vez más a presión convencional durante una noche. Se añadieron 50 mg de paladio al 10 % sobre carbono activado, y la mezcla se hidrogenó a presión convencional durante otra noche. La mezcla se filtró a través de Celite y se concentró. El secado a alto vacío produjo 1,19 g del compuesto diana en bruto que se procesó adicionalmente como tal. Una muestra se purificó por HPLC prep. (gradiente de ácido fórmico al 0,05 % en agua/acetonitrilo, 30-95 %).

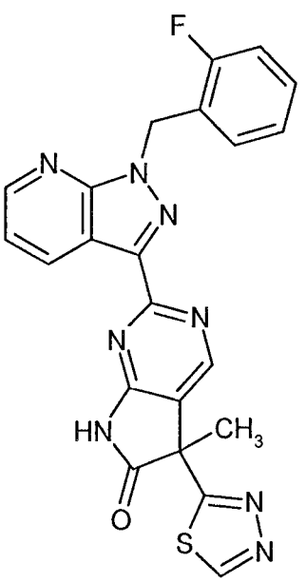
CL-EM (Procedimiento 1) T_r = 1,06 min; EM (IENpos): m/z = 447 $(M+H)^+$

RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,10 (t, 3 H) 1,65 (s, 3H) 4,06 -

4,19 (m, 2 H) 5,87 (s, 2H) 7,12 - 7,19 (m, 1H) 7,19 - 7,29 (m, 2H) 7,32 - 7,41 (m, 1H) 7,45 (dd, 1 H) 8,64 (s, 1 H) 8,69 (dd, 1 H) 8,87 (dd, 1 H) 11,92 (s a, 1H).

Ejemplo 34

(rac) 2-[1-(2-Fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-3-il]-5-metil-5-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona



Se cargaron inicialmente 167,5 mg (0,36 mmol) del Ejemplo 77A en 5 ml de tolueno y, con 154,5 mg (0,38 mmol) de anhídrido 4-metoxifenilditiofosfónico, se agitaron en una temperatura de baño de 100 °C durante 3 h y se dejaron reposar a temperatura ambiente durante una noche. Después de la adición de 2 ml de tetrahidrofurano, la mezcla se agitó a 100 °C durante 3 h más. Se añadieron 73,6 mg (0,18 mmol) de anhídrido 4-metoxifenilditiofosfónico, y la mezcla se agitó a 100 °C durante una noche.

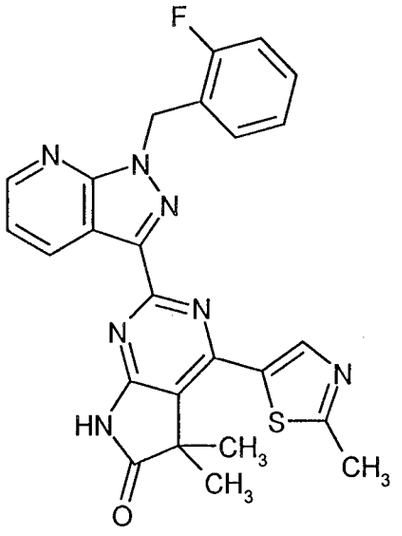
Después, la mezcla se purificó por HPLC prep. (gradiente de ácido fórmico al 0,05 % en agua/acetonitrilo al 20-95 %). Esto produjo 84,5 mg (51 % del teórico) del compuesto diana.

CL-EM (Procedimiento 1) T_r = 0,96 min; EM (IENpos): m/z = 459 $(M+H)^+$

RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,95 (s, 3H), 5,88 (s, 2H), 7,11 - 7,19 (m, 1H), 7,20 - 7,28 (m, 2H), 7,31 - 7,41 (m, 1H), 7,46 (dd, 1H), 8,69 (dd, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,90 (dd, 1H), 9,65 (s, 1H), 12,18 (s a, 1H).

Ejemplo 35

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



En una atmósfera de argón, se suspendieron 200 mg (0,24 mmol, pureza 62 %) del Ejemplo 47A en 5 ml de dioxano, y se añadieron 162,83 mg (0,72 mmol) de 2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3-tiazol y 0,96 ml (0,96 mmol) de una solución acuosa 1 N de carbonato potásico. Después de

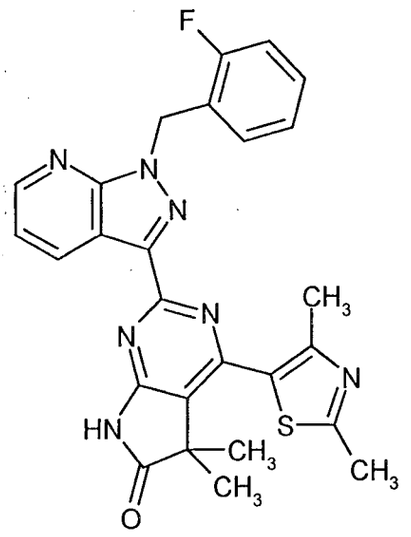
10 min, se añadieron 55 mg (0,05 mmol) de tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) y la mezcla se agitó a 140 °C en un microondas durante 1 h. Se añadieron 162,83 mg más (0,72 mmol) de 2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3-tiazol, seguido de 20,28 mg (0,07 mmol) de triciclohexilfosfina y 26,46 mg (0,04 mmol) de cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio (II). Después de 1 h a 140 °C en el microondas, la la mezcla se filtró y se separó dos veces por HPLC prep. (gradiente de acetonitrilo:agua (+0,1 % de ácido fórmico)). Esto produjo 11 mg (9 % del teórico) del compuesto diana.

CL-EM (Procedimiento 1) T_r = 1,09 min; EM (IENpos): m/z = 486 $(M+H)^+$

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,51 (s, 6H), 2,78 (s, 3H), 5,88 (s, 2H), 7,07-7,18 (m, 1H), 7,18-7,28 (m, 2H), 7,31-7,41 (m, 1H), 7,51 (dd, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,70 (dd, 1H), 8,93 (m, 1H), 11,87 (s a, 1H).

Ejemplo 36

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



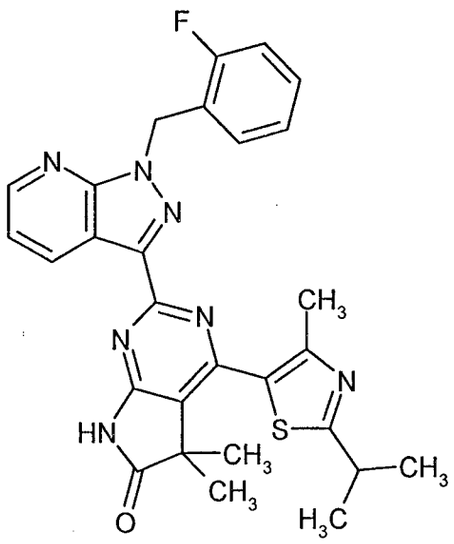
Se hicieron reaccionar 200 mg (0,24 mmol, pureza 62 %) del Ejemplo 47A análogamente al Ejemplo 35 con 173 mg (0,72 mmol) de 2,4-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3-tiazol. Esto produjo 40 mg del compuesto del título (27 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 1) T_r = 1,08 min; EM (IENpos): m/z = 500 $(M+H)^+$

RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,26 (s, 6H), 2,27 (s, 3H), 2,72 (s, 3H), 5,87 (s, 2H), 7,12-7,25 (m, 3H), 7,33-7,39 (m, 1H), 7,43 (dd, 1H), 8,66 (dd, 1H), 8,74 (dd, 1H), 11,83 (s, 1H).

Ejemplo 37

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



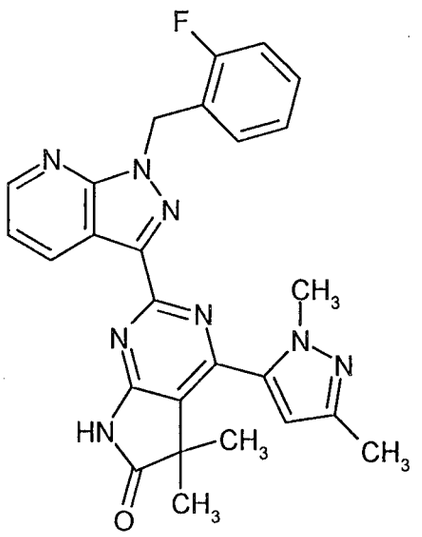
Se hicieron reaccionar 200 mg (0,24 mmol, pureza 62 %) del Ejemplo 47A análogamente al Ejemplo 35 con 193 mg (0,72 mmol) de 2-iisopropil-4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3-tiazol. Esto produjo 60 mg del compuesto del título (44 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 1) T_r = 1,24 min; EM (IENpos): m/z = 528 $(M+H)^+$

RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,25 (s, 6H), 1,39 (d, 6H), 2,29 (s, 3H), 3.33 (sept., 1H), 5,87 (s, 2H), 7,12-7,25 (m, 3H), 7,33-7,39 (m, 2H), 8,67 (dd, 1H), 8,75 (dd, 1H) 11,84 (s a, 1H).

Ejemplo 38

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



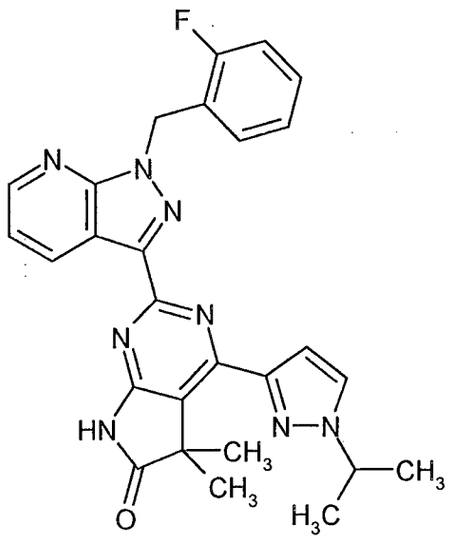
se hicieron reaccionar 200 mg (0,24 mmol, pureza del 62 %) del Ejemplo 47A análogamente al Ejemplo 35 con 101 mg (0,72 mmol) de ácido (1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)borónico. Esto produjo 41 mg del compuesto del título (33 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 1) T_r = 1,05 min; EM (IENpos): m/z = 483 $(M+H)^+$

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,24 (s, 6H), 2,26 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 5,87 (s, 2H), 6,40 (s, 1H), 7,15 (dt, 3H), 7,34-7,39 (m, 1H), 7,44 (dd, 1H), 8,67 (dd, 1H), 8,75 (dd, 1H), 11,84 (s, 1H).

Ejemplo 39

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



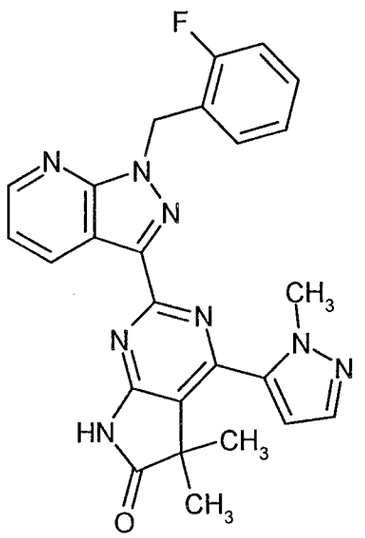
Se hicieron reaccionar 200 mg (0,24 mmol, pureza 62 %) del Ejemplo 47A análogamente al Ejemplo 35 con 171 mg (0,72 mmol) de 1-isopropil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol. Esto produjo 58 mg del compuesto del título (45 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 1) T_r = 1,12 min; EM (IENpos): m/z = 497 $(M+H)^+$

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,47 (s, 6H), 1,51 (d, 6H), 4.77 (sept., 1H), 5,87 (s, 2H), 7,13 - 7,26 (m, 3H), 7,34-7,39 (m, 1H), 7,48 (dd, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,69 (dd, 1H), 8,94 (dd, 1H), 11,66 (s, 1H).

Ejemplo 40

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



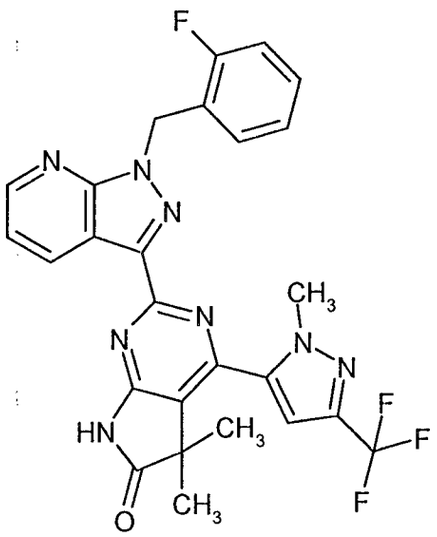
Se hicieron reaccionar 200 mg (0,24 mmol, pureza 62 %) del Ejemplo 47A análogamente al Ejemplo 35 con 150 mg (0,72 mmol) de 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol. Esto produjo 45 mg del compuesto del título (38 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 1) T_r = 1,01 min; EM (IENpos): m/z = 469 $(M+H)^+$

RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,23 (s, 6H), 3,80 (s, 3H), 5,88 (s, 2H), 6,63 (d, 1H), 7,13-7,25 (m, 3H), 7,34-7,39 (m, 1H), 7,44 (dd, 1H), 7,61 (d, 1H), 8,65 - 8,67 (dd, 1H), 8,75 (dd, 1H), 11,87 (s, 1H).

Ejemplo 41

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



En una atmósfera de argón, se suspendieron 200 mg (0,24 mmol, pureza 62 %) del Ejemplo 47A en 5 ml de dioxano, y se añadieron 140 mg (0,72 mmol) de ácido [1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]borónico y 0,96 ml (0,96 mmol) de una solución acuosa 1 N de carbonato potásico. Después de 10 min, se añadieron 55 mg (0,05 mmol) de tetraquis (trifenilfosfina)paladio (0). Después de 1 h a 140 °C en el microondas, la la mezcla se filtró y se separó por HPLC prep. (gradiente de acetonitrilo:agua (+0,1 % de ácido fórmico)). Esto produjo 70 mg (54 % del teórico) del compuesto diana.

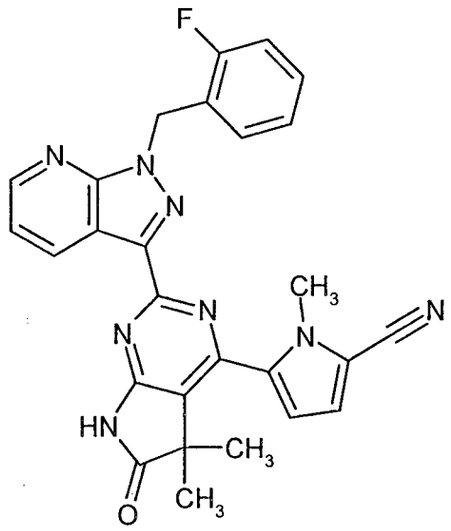
CL-EM (Procedimiento 1) T_r = 1,23 min; EM (IENpos): m/z = 537 $(M+H)^+$

RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,22 (s, 6H), 3,31 (s, 3H), 5,88 (s, 2H), 7,13-7,17 (m, 2H), 7,20-7,25 (m, 2H), 7,34-7,39 (m, 1H), 7,44 (dd, 1H), 8,68 (dd, 1H), 8,76 (dd, 1H), 11,96 (s, 1H).

Ejemplo 42

5-{2-[1-(2-Flurobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5,5-dimetil-6-oxo-6,7-

dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo



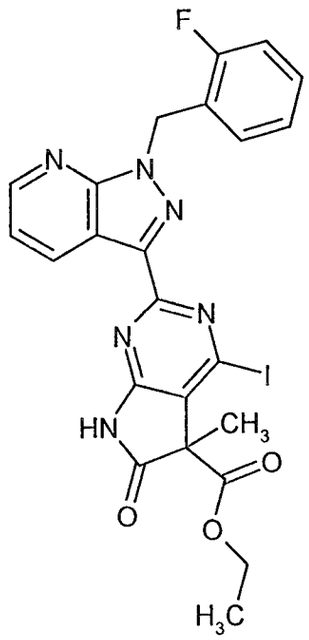
se hicieron reaccionar 200 mg (0,24 mmol, pureza del 62 %) del Ejemplo 47A análogamente al Ejemplo 41 con 108 mg (0,72 mmol) de ácido (5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)borónico. Esto produjo 77 mg del compuesto del título (62 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 1) T_r = 1,14 min; EM (IENpos): m/z = 493 $(M+H)^+$

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,24 (s, 6H), 3,70 (s, 3H), 5,87 (s, 2H), 6,58 (d, 1H), 7,13-7,17 (m, 2H), 7,20-7,25 (m, 2H), 7,33-7,39 (m, 1H), 7,44 (dd, 1H), 8,67 (dd, 1H), 8,77 (dd, 1H), 11,86 (s, 1H).

Ejemplo 43

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



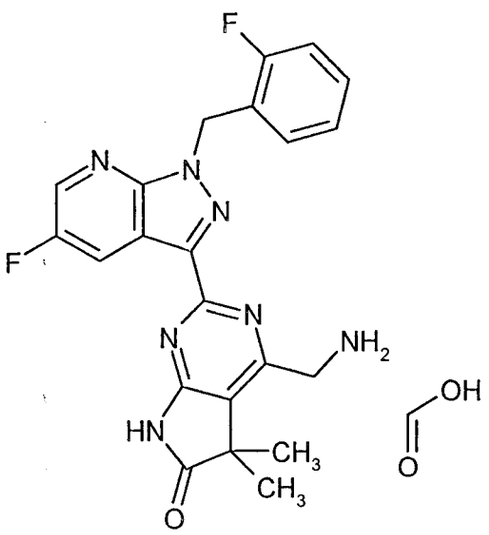
En una atmósfera de argón, se cargó inicialmente 1 g (2,17 mmol) del Ejemplo 75A en 6,3 ml de nitrito de isopentilo y 9,44 ml de diyodometano y la mezcla se agitó en una temperatura de baño de 85 °C durante una noche. Después de enfriarse, la mezcla se concentró y el residuo se purificó dos veces por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (fase móvil: diclorometano/metanol, después ciclohexano/acetato de etilo). Después de secar a alto vacío, se obtuvieron 887,5 mg del compuesto del título (72 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 1): T_r = 1,22 min; EM (IENpos): m/z = 573 $(M+H)^+$

RMN ^1H (400 Hz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,14 (t, 3H), 1,67 (s, 3H), 4,05 - 4,27 (m, 2 H), 5,89 - (s, 2 H), 7,10 - 7,30 (m, 3H), 7,32 - 7,43 (m, 1H), 7,50 (dd, 1H), 8,71 (dd, 1H), 8,75 - 8,85 (m, 1H), 12,25 (s, 1H).

Ejemplo 44

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



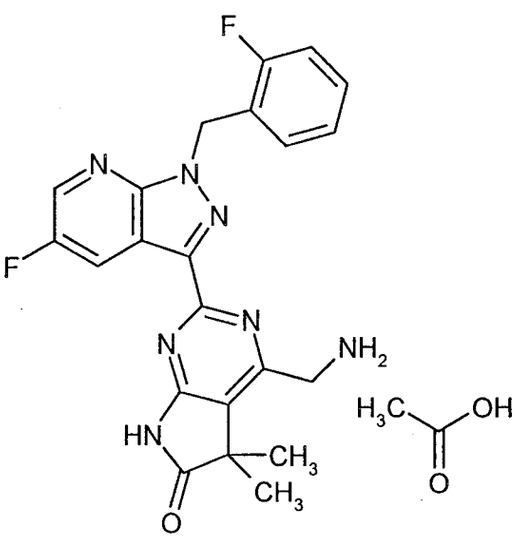
En una atmósfera de argón, se cargaron inicialmente 23,7 mg de paladio al 10 % sobre carbono activado en 1 ml de ácido acético, y se añadieron 1,22 g (1,68 mmol) de sustancia en bruto del Ejemplo 81A disuelta en 10 ml de ácido acético y 6 ml de DMF. La mezcla se hidrogenó a temperatura ambiente a presión convencional durante una noche, y después se añadieron 10 ml de DMF y 300 mg de paladio al 10 % sobre carbono activado. Después de 4 días de hidrogenación a temperatura ambiente a presión convencional, Se añadieron 300 mg más de paladio al 10 % sobre carbono activado y 10 ml de DMF. Después de una noche de hidrogenación a temperatura ambiente y 3 bar, y se añadieron 10 ml de ácido acético y 300 mg de paladio al 10 % sobre carbono activado. Después de una noche de hidrogenación a 3 bar, se añadieron 300 mg más de paladio al 10 % sobre carbono activado. Después de

una noche más de hidrogenación a 3 bar, la mezcla se retiró por filtración a través de Celite, la torta de filtro se lavó con DMF y el licor madre se concentraron a presión reducida y se secó a alto vacío durante una noche. Parte del residuo se purificó por HPLC preparativa (gradiente de ácido fórmico al 0,05 % en agua/acetonitrilo al 10-95 %). Esto produjo 23,7 mg (3 % del teórico) del compuesto del título.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,32 - 1,48 (m, 6 H), 3,96 (s, 2 H), 5,86 (s, 2 H), 7,10 - 7,29 (m, 3H), 7,32 - 7,42 (m, 1H), 8,25 (s a, 1H), 8,70 - 8,85 (m, 2 H),

Ejemplo 45

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



EL residuo restante de la preparación del Ejemplo 44 se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (fase móvil:

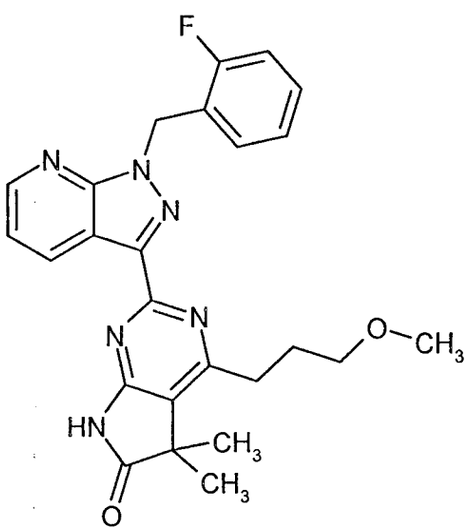
diclorometano/metanol (3-10 %)). Esto produjo 327 mg (39 % del teórico) del compuesto del título como el acetato.

CL-EM (Procedimiento 1): T_r = 0,73 min; EM (IENpos): m/z = 436 $(M+H)^+$

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,35 - 1,45 (m, 6H), 1,91 (s, 3H), 3,93 (s, 2H), 5,86 (s, 2H), 7,12 - 7,19 (m, 1H), 7,19 - 7,29 (m, 2H), 7,32 - 7,42 (m, 1H), 8,71 - 8,81 (m, 2H).

Ejemplo 46

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



Se disolvieron 375 mg (0,57 mmol, pureza 69 %) del Ejemplo 63 en tetrahidrofurano y la mezcla se diluyó con 50 ml de etanol y se hidrogenó con 120 mg (0,11 mmol) de paladio al 10 % sobre carbono activado a presión convencional durante una noche. La mezcla se filtró a través de Celite, se concentró a presión reducida y se separó por HPLC preparativa (gradiente;

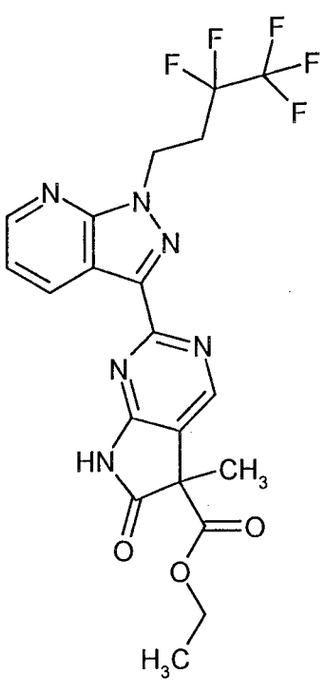
ácido fórmico al 0,1 % en agua/acetonitrilo). El secado a alto vacío produjo 130 mg (50 % del teórico) del compuesto del título.

CL-EM (Procedimiento 1): T_r = 1,11 min; EM (IENpos): m/z = 461 $(M+H)^+$

RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,40 (s, 6H), 2,05-2,12 (m, 2H), 2,82-2,86 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,45 (t, 2 H), 5,86 (s, 2 H), 7,12-7,25 (m, 3H), 7,33-7,40 (m, 1H), 7,45 (dd, 1H), 8,67 (dd, 1H), 8,89 (dd, 1H), 11,57 (s, 1H).

Ejemplo 47

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



En una atmósfera de argón, se cargaron inicialmente 76,5 mg de paladio al 10 % sobre carbono activado en 1 ml de N,N-dimetilformamida. Se añadieron

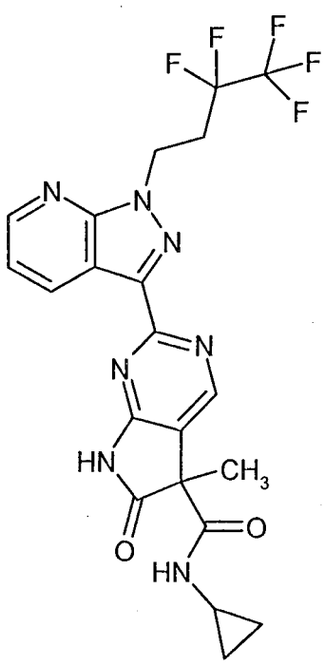
190 mg (0,30 mmol) de (rac) 4-bromo-5-metil-6-oxo-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxilato de etilo (documento *WO 2011/14992, Ej. 187A)*, disueltos en 18 ml de N,N-dimetilformamida, y la mezcla se hidrogenó a temperatura ambiente a presión convencional durante una noche. Después, se añadieron 85 mg de paladio al 10 % sobre carbono activado, y la mezcla se hidrogenó a temperatura ambiente a presión convencional durante 4 días. La mezcla se retiró por filtración a través de Celite, y la torta de filtro se lavó con N,N-dimetilformamida. El filtrado se concentró a presión reducida y se purificó por HPLC preparativa (gradiente ácido fórmico al 0,1 % en agua/metanol al 60-90 %). Esto dio 36 mg (19 % del teórico, pureza del 77 %) del compuesto del título.

CL-EM (Procedimiento 1): T_r = 1,08 min; EM (IENpos): m/z = 485 $(M+H)^+$

RMN ^1H (400 Hz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,11 (t, 3H), 1,66 (s, 3H), 2,95-3,08 (m, 2H), 4,09 - 4,17 (m, 2H), 4,91-4,97 (m, 2H), 7,45 (dd, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,69 (dd, 1H), 8,86 (dd, 1H), 12,01 (s a, 1H).

Ejemplo 48

(rac) N-Ciclopropil-5-metil-6-oxo-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida



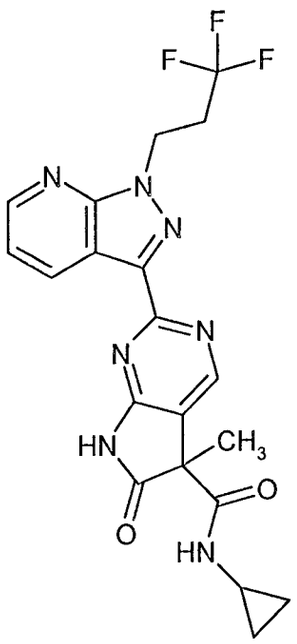
En una atmósfera de argón, se agitaron 34 mg (0,05 mmol, pureza 77 %) del Ejemplo 47 en 0,5 ml de metanol con 30,86 mg (0,54 mmol) de ciclopropilamina en un microondas a 80 °C durante un día y se purificaron por HPLC preparativa (gradiente ácido fórmico al 0,1 % en agua/metanol al 60-90 %). Se obtuvieron 13,5 mg (50 % del teórico) del compuesto del título.

CL-EM (Procedimiento 1): T_r = 0,99 min; EM (IENpos): m/z = 496 $(M+H)^+$

RMN ^{1}H (400 Hz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 0,39 - 0,48 (m, 2H), 0,60 (d, 2H), 1,61 (s, 3H), 2,60-2,69 (m, 1H), 2,95-3,08 (m, 2H), 4,93 (t, 2H), 7,44 (dd, 1H), 7,76 (d, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,68 (d, 1H), 8,88 (d, 1H), 11,79 (s, 1H).

Ejemplo 49

(rac) N-Ciclopropil-5-metil-6-oxo-2-[1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida



En una atmósfera de argón, se cargaron inicialmente 30 mg de paladio al 10 % sobre carbono activado en 2 ml de N,N-dimetilformamida, y se añadieron 111 mg (0,12 mmol, pureza 60 %) del Ejemplo 61A, disueltos en 8 ml de N,N-dimetilformamida. La mezcla se hidrogenó a temperatura ambiente durante una noche y después se filtró a través de Celite, y el residuo de filtro se lavó con N,N-dimetilformamida. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (gradiente ácido fórmico al 0,05 % en agua/acetonitrilo al 20-95 %). Se obtuvieron 32 mg (60 % del teórico) del compuesto del título.

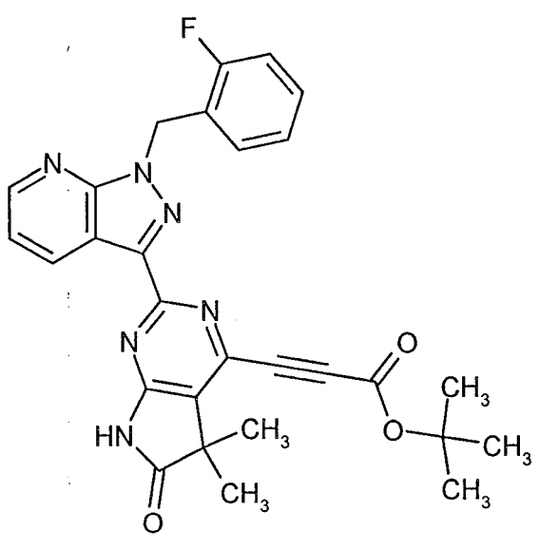
CL-EM (Procedimiento 1): T_r = 0,89 min; EM (IENpos): m/z = 446 $(M+H)^+$

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 0,38 - 0,49 (m, 2 H), 0,60 (d, 2 H), 1,61 (s, 3H), 2,60 - 2,69 (m, 1H), 2,98 - 3,12 (m, 2 H), 4,79 - 4,93 (m, 2 H),

7,38 - 7,50 (m, 1H), 7,76 (d, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,63 - 8,71 (m, 1H), 8,88 (dd, 1H), 11,80 (s a, 1H).

Ejemplo 50

3-{2-[1-(2-Fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5,5-dimetil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}prop-2-inoato de *terc*-butilo



En una atmósfera de argón, se agitaron 100 mg (0,19 mmol) del Ejemplo 47A junto con 98 mg (0,78 mmol) de propiolato de terc-butilo, 3,7 mg (0,02 mmol) de yoduro de cobre (I), 32,7 mg (0,39 mmol) de bicarbonato sódico y 6,8 mg (0,01 mmol) de diclorobistrifenilfosfinapaladio (II) en 1 ml de DMF a 60 °C durante una noche. Después, se añadieron 98 mg (0,78 mmol) de propiolato de *terc*-butilo , 3,7 mg (0,02 mmol) de yoduro de cobre (I), 32,7 mg (0,39 mmol) de bicarbonato potásico y 6,8 mg (0,01 mmol) de diclorobistrifenilfosfinapaladio (II), y la mezcla se agitó a 60 °C durante 10 h más. Se añadió agua y la mezcla

se extrajo con acetato de etilo. La fases orgánicas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC preparativa (gradiente: ácido fórmico al 0,1 % en agua/acetonitrilo al 5-95 %).

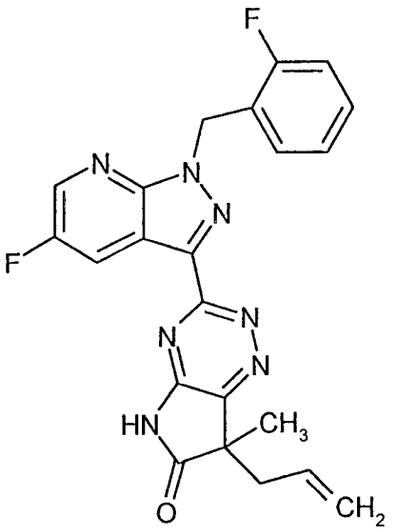
Rendimiento: 16 mg (16 % del teórico)

CL-EM (Procedimiento 9): T_r = 4,18 min; EM (IENpos): m/z = 513 $(M+H)^+$

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): d [ppm] = 1,45 (s, 6H), 1,54 (s, 9H), 5,88 (s, 2H), 7,11 - 7,28 (m, 3H), 7,31 - 7,41 (m, 1H), 7,49 (dd, 1H), 8,70 (dd, 1H), 8,78 - 8,86 (m, 1H), 11,95 (s, 1H).

Ejemplo 51

(rac) 7-Alil-3-[5-fluoro-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-7-metil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazin-6-ona



Se hicieron reaccionar 2,03 g (2,96 mmol) del Ejemplo 88A de manera análoga al Ejemplo 28. El intermedio, (rac) 2-{5-cloro-3-[5-1-fluoro-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-1,2,4-triazin-6-il}-2-metilpent-4-

enoato de etilo, se detectó en la CL-EM:

CL-EM (Procedimiento 1): T_r = 1,44 min; EM (IENpos): m/z = 499 $(M+H)^+$

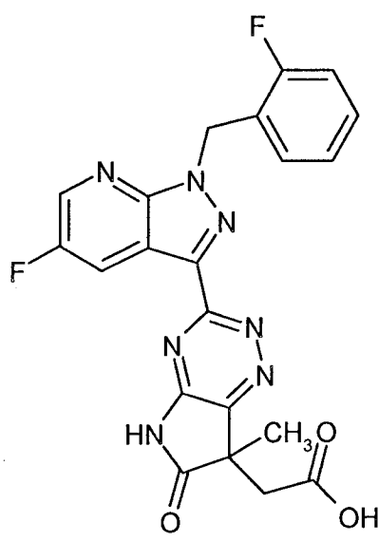
El intermedio se hizo reaccionar análogamente al Ejemplo 28. El producto en bruto se purificó por medio de HPLC preparativa (gradiente: amoniaco 1 % en agua/acetonitrilo, 5-95 %). Esto produjo 0,78 g (89 % del teórico) del compuesto del título.

CL-EM (Procedimiento 1): T_r = 1,12 min; EM (IENpos): m/z = 434 $(M+H)^+$

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,46 (s, 3H), 2,58 - 2,70 (m, 2 H), 4,95 - 5,11 (m, 2 H), 5,54 - 5,70 (m, 1H), 5,88 (s, 1H), 7,11 - 7,33 (m, 3H), 7,34 - 7,44 (m, 1H), 8,57 (dd, 1 H) 8,79 (s, 1H), 12,28 (s, 1H).

Ejemplo 52

(rac) Ácido {3-[5-fluoro-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-7-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazin-7-il}acético



Se cargaron inicialmente 725 mg (1,67 mmol) del Ejemplo 51 en 28 ml de

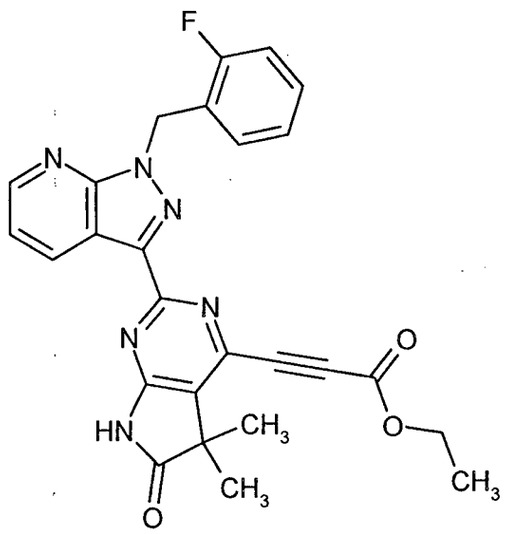
acetonitrilo, y se añadieron 42 ml de dioxano, 9,76 mg (0,043 mmol) de hidrato de tricloruro de rutenio y 2,50 g de peryodato sódico, disueltos en 14 ml de agua. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se repartió entre acetato de etilo y agua. las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron una vez con una solución saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato sódico, se concentraron a presión reducida y se purificaron por medio de HPLC preparativa (gradiente ácido fórmico al 0,05 % en agua/acetonitrilo al 10-95 %). Se obtuvieron 172,6 mg (20 % del teórico) del compuesto del título.

CL-EM (Procedimiento 1): T_r = 0,95 min; EM (IENpos): m/z = 452 $(M+H)^+$

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,42 (s, 3H), 3,03 - 3,24 (m, 2 H), 5,89 (s, 2 H), 7,12 - 7,32 (m, 3H), 7,33 - 7,43 (m, 1H), 8,56 (dd, 1H), 8,79 (s, 1H), 12,28 (s a, 1H), 12,70 (s a, 1H).

Ejemplo 53

3-{2-[1-(2-Fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5,5-dimetil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}prop-2-inoato de etilo



Análogamente a la preparación del Ejemplo 50, se hicieron reaccionar 100 mg (0,16 mmol, pureza del 84 %) del Ejemplo 47A con 96 mg (0,98 mmol) de propiolato de etilo (en dos porciones). El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (gradiente: ácido fórmico al 0,1 % en agua/acetonitrilo al 5-95 %) y cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (gradiente: 25-33 % de CH/EA).

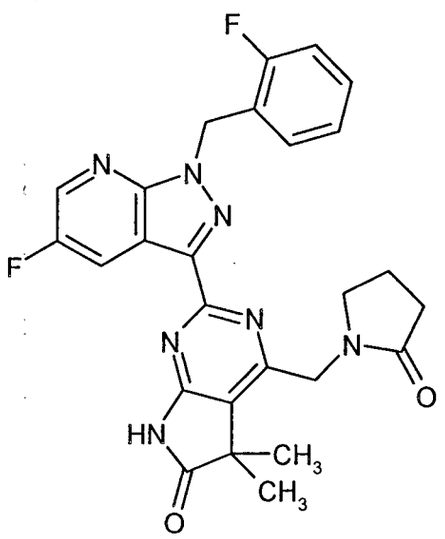
Rendimiento: 13,1 mg (17 % del teórico)

CL-EM (Procedimiento 9): T_r = 3,72 min; EM (IENpos): m/z = 485 $(M+H)^+$

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): [ppm] = 1,31 (t, 3H), 1,46 (s, 6H), 4,34 (c, 2H), 5,88 (s, 2H), 7,10 - 7,18 (m, 1H), 7,18 - 7,28 (m, 2H), 7,31 - 7,41 (m, 1H), 7,49 (dd, 1H), 8,70 (dd, 1H), 8,84 (dd, 1H), 11,96 (s, 1H).

Ejemplo 54

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



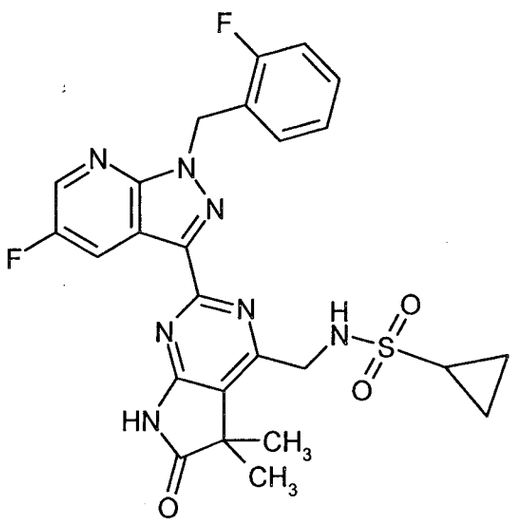
En una atmósfera de argón, se cargaron inicialmente 80 mg (0,16 mmol) del Ejemplo 45 en 1 ml de diclorometano y 1 ml de DMF, y se añadieron 62 µl (0,36 mmol) de N,N-diisopropiletilamina y 20 µl (0,18 mmol) de cloruro de 4-clorobutanoílo. Después de 8 h días de agitación a temperatura ambiente, la mezcla se concentró a presión reducida y se añadieron 1 ml de DMF y 7,8 mg (0,19 mmol) de hidruro sódico al 60 %. Después de 8 h días de agitación a temperatura ambiente, la mezcla se calentó a 50 °C durante 8 h. Después de la adición de 7,8 mg (0,19 mmol) de hidruro sódico al 60 %, la mezcla se agitó a 90 °C durante 3 h. La mezcla se enfrió, se añadió ácido clorhídrico acuoso al 1 M y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa (gradiente de ácido fórmico al 0,05 % en agua/acetonitrilo al 20-95 %). Esto produjo 11,3 mg (14 % del teórico) del compuesto del título.

CL-EM (Procedimiento 1): T_r = 1,01 min; EM (IENpos): m/z = 504 $(M+H)^+$

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,47 (s, 6 H) 1,97 (quint., 2 H), 2,36 (t, 2 H), 3,37 - 3,45 (m, 2 H, superpuesto por señal de agua), 4,61 (s, 2 H), 5,85 (s, 2 H), 7,11 - 7,32 (m, 3H), 7,32 - 7,41 (m, 1H), 8,53 (m, 1H), 8,75 (s, 1H), 11,71 (s a, 1H).

Ejemplo 55

N-({2-[5-Fluoro-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5,5-dimetil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}metil)ciclopropanesulfonamida



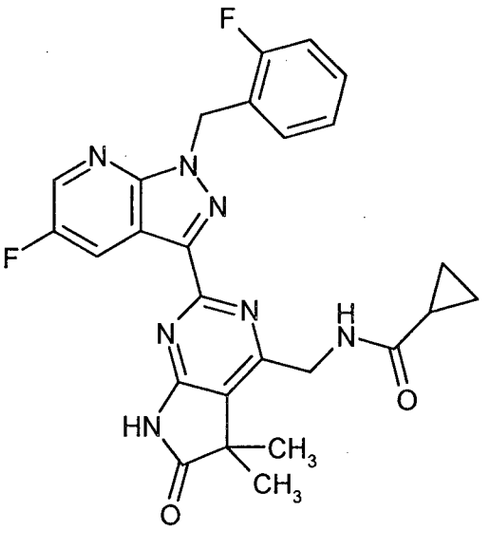
En una atmósfera de argón, se añadieron 62 µl (0,36 mmol) de N,N-diisopropiletilamina y 18 µl (0,180 mmol) de cloruro ciclopropanosulfonilo a 80 mg (0,16 mmol) del Ejemplo 45 en 1 ml de diclorometano y 1 ml de DMF, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (gradiente ácido fórmico al 0,05 % en agua/acetonitrilo al 20-95 %). Se obtuvieron 52,5 mg (60 % del teórico) del compuesto del título.

CL-EM (Procedimiento 1): T_r = 1,04 min; EM (IENpos): m/z = 540 $(M+H)^+$

RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 0,73 - 0,84 (m, 2 H), 0,84 - 0,94 (m, 2 H), 1,43 (s, 6 H), 2,59 - 2,69 (m, 1H), 4,38 (d, 2 H), 5,85 (s, 2 H), 7,11 - 7,30 (m, 3H), 7,32 - 7,43 (m, 1H), 7,99 (t, 1H), 8,74 (dd, 1H), 8,97 (dd, 1H), 11,69 (s, 1H).

Ejemplo 56

N-({2-[5-Fluoro-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5,5-dimetil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}metil)ciclopropanocarboxamida



Se hicieron reaccionar 80 mg (016 mmol) del Ejemplo 44 de manera análoga al Ejemplo 55 con 16 µl (0,18 mmol) de cloruro de ciclopropanocarbonilo. Se obtuvieron 61,8 mg (76 % del teórico) del compuesto del título.

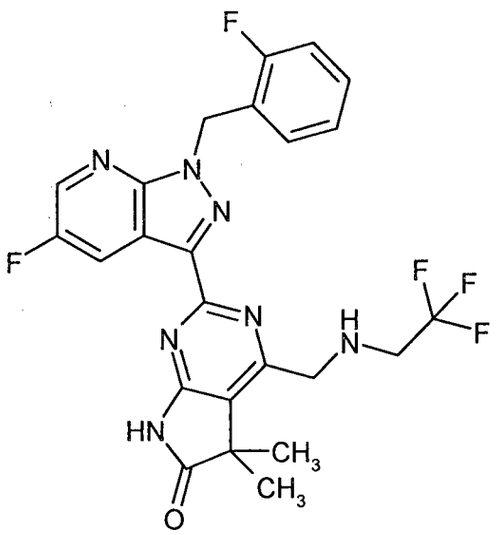
CL-EM (Procedimiento 1): T_r = 1,04 min; EM (IENpos): m/z = 540 $(M+H)^+$

RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 0,62 - 0,81 (m, 4 H), 1,42 (s, 6

H), 1,71 - 1,82 (m, 1H), 4,49 (d, 2 H), 5,85 (s, 2 H), 7,10 - 7,29 (m, 3H), 7,32 - 7,42 (m, 1H), 8,68 - 8,79 (m, 2 H), 8,86 (t, 1H), 11,65 (s, 1H).

Ejemplo 57

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



En una atmósfera de argón, Se cargaron inicialmente 50 mg (0,04 mmol) del Ejemplo 45 en 2 ml de DMF, se añadieron 17 µl (0,10 mmol) de N,N-diisopropiletilamina y 9 µl (0,06 mmol) de triclorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo. Después de agitar a temperatura ambiente una noche, la mezcla se dejó a temperatura ambiente durante el fin de semana y después se purificó por HPLC preparativa (gradiente ácido fórmico al 0,05 % en agua/acetonitrilo al 20-95 %). Se obtuvieron 15 mg (67 % del teórico) del compuesto del título.

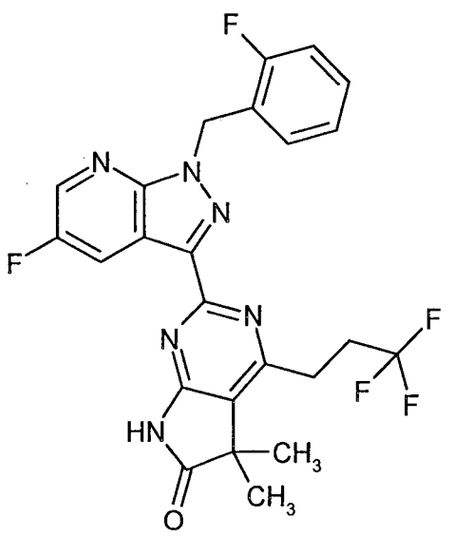
CL-EM (Procedimiento 1): T_r = 1,15 min; EM (IENpos): m/z = 518 $(M+H)^+$

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,40 (s, 6 H), 3,11 - 3,25 (m, 1H),

3,38 - 3,53 (m, 2 H), 4,00 (d, 2 H), 5,86 (s, 2 H), 7,10 - 7,30 (m, 3H), 7,31 - 7,43 (m, 1H), 8,69 - 8,82 (m, 2 H), 11,65 (s, 1H).

Ejemplo 58

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



En una atmósfera de argón, se añadieron gota a gota 2,84 ml (2,30 mmol) de la solución 0,81 molar del Ejemplo 73A a 153,3 mg (0,29 mmol) de 2-[5-fluoro-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-4-yodo-5,5-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona (descrita en el documento WO2012/004258, Ej. 56A) y $PdCl_2$(dppf) CH_2Cl_2 en 6 ml de dioxano. Después de 3 h de agitación en un microondas a 120 °C, se añadieron 18,8 mg (0,02 mmol) de $PdCl_2$(dppf) CH_2Cl_2 y 2,84 ml (2,30 mmol) de la solución 0,81 molar del Ejemplo 73A. Después de 3 h más de agitación a 120 °C en un microondas, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas

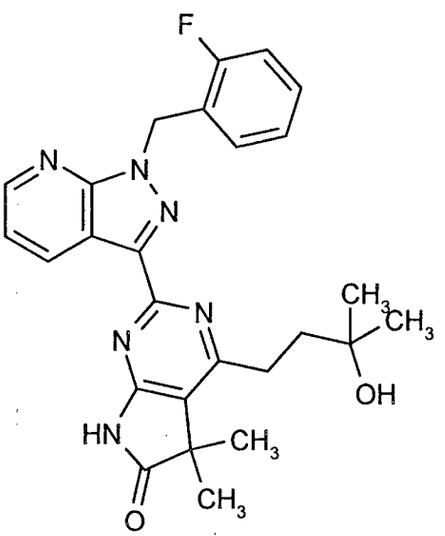
se concentraron a presión reducida y se purificó por HPLC preparativa (gradiente ácido fórmico al 0,1 % en agua/acetonitrilo al 5-95 %). Se obtuvieron 32,8 mg (22 % del teórico) del compuesto del título.

CL-EM (Procedimiento 1): T_r = 1,26 min; EM (IENpos): m/z = 503 $(M+H)^+$

RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,41 (s, 6 H), 2,83 - 2,98 (m, 2 H), 3,01 - 3,12 (m, 2 H), 5,87 (s, 2 H), 7,10 - 7,29 (m, 3H), 7,32 - 7,42 (m, 1H), 8,61 (dd, 1H), 8,75 (s, 1H), 11,68 (s, 1H).

Ejemplo 59

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



Se disolvieron 39,9 mg (0,07 mmol) del Ejemplo 92A en 0,97 ml de diclorometano, se añadieron 0,39 ml de TFA y la mezcla se agitó a temperatura

ambiente durante 4 h. Los disolventes se retiraron a presión reducida y el residuo se secó a alto vacío. El intermedio, 2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-7-(hidroximetil)-4-(3-hidrox-3-metilbutil)-5,5-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona, se detectó en la CL-EM:

CL-EM (Procedimiento 1): T_r = 1,03 min; EM (ESIpos): m/z = 505 $(M+H)^+$.

El residuo se disolvió en 2 ml de dioxano y se agitó con 2 ml de ácido clorhídrico 0,5 M a temperatura ambiente durante 1 d y a reflujo durante 5 h. La mezcla se diluyó con acetonitrilo y se purificó por HPLC preparativa (gradiente: ácido fórmico al 0,1 % en agua/acetonitrilo al 5-95 %).

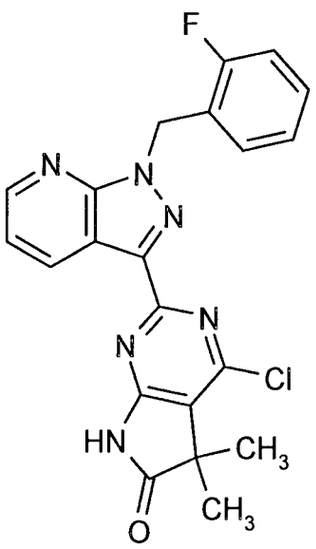
Rendimiento: 3,1 mg (9 % del teórico) + 6,8 % fracción mixta (15 % del teórico, pureza: 80,5 %)

CL-EM (Procedimiento 9): T_r = 2,97 min; EM (IENpos): m/z = 475 $(M+H)^+$

RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,22 (s, 6H), 1,42 (s, 6H), 1,79 - 1,90 (m, 2H), 2,77 - 2,87 (m, 2H), 4,44 (s, 1H), 5,86 (s, 2H), 7,09 - 7,27 (m, 3H), 7,31 - 7,39 (m, 1H), 7,45 (dd, 1H), 8,67 (d, 1H), 8,90 (d, 1H), 11,55 (s, 1H).

Ejemplo 60

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



Se agitaron 6,4 g (15,83 mmol) del Ejemplo 93A (2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-4-hidroxi-5,5-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona) en 50 ml de oxicloruro de fósforo en una temperatura de baño de 105 ºC durante 4 h. Después, el oxicloruro de fósforo se retiró a presión reducida y se residuo, en refrigeración externa con agua enfriada con hielo, se trituró con hielo sólido. El residuo se dejó reposar a TA hasta que el hielo se hubo fundido y el precipitado formado se retiró por filtración, se lavó con agua y se secó al alto vacío.

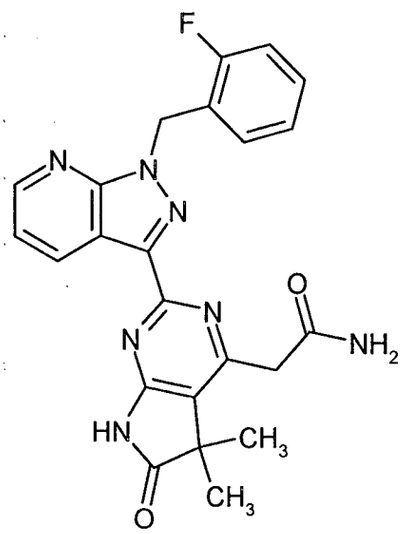
Rendimiento: 5,57 g (71 % del teórico)

CL-EM (Procedimiento 1): T_r = 1,17 min; EM (IENpos): m/z = 423 $(M+H)^+$

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,44 (s, 6H), 5,88 (s, 2H), 7,12 - 7,28 (m, 3H), 7,33 - 7,41 (m, 1H), 7,49 (dd, 1H), 8,70 (dd, 1H), 8,82 (dd, 1H), 11,97 (s a, 1H).

Ejemplo 61

2-{2-[1-(2-Flurobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5,5-dimetil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-acetamida



Se disolvieron 40 mg (0,065 mmol) del Ejemplo 95A en 2,6 ml de ácido trifluoroacético, se añadieron 35 µl (0,207 mmol) de anhídrido trifluorometanosulfónico y la mezcla se agitó a 120 °C durante 15 min. Se añadieron 70 µl (0,414 mmol) de anhídrido trifluorometanosulfónico, y la mezcla se concentró en un microondas a 120 °C durante 15 min más. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (gradiente: ácido fórmico al 0,1 % en agua/acetonitrilo al 5-95 %).

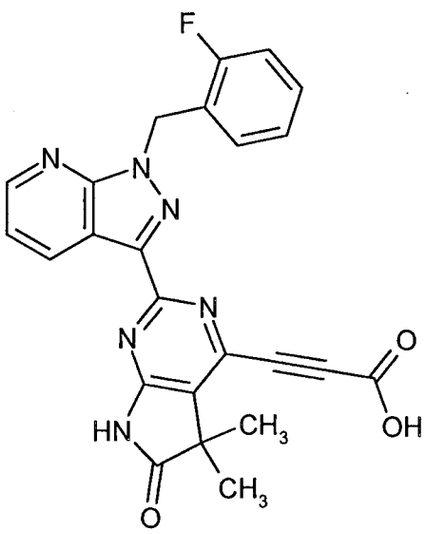
Rendimiento: 13,2 mg (46 % del teórico)

CL-EM (Procedimiento 1): T_r = 0,82 min; EM (IENpos): m/z = 446 $(M+H)^+$

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): d [ppm] = 1,42 (s, 6H), 3,70 (s, 2H), 5,86 (s, 2H), 7,09 - 7,27 (m, 4H), 7,31 - 7,47 (m, 2H), 7,64 (s a, 1H), 8,61 - 8,71 (m, 1H), 8,97 (dd, 1H), 11,63 (s, 1H).

Ejemplo 62

Ácido 3-{2-[1-(2-flurobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5,5-dimetil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-prop-2-inoico



Se agitaron 12,9 mg (0,025 mmol) del Ejemplo 62 en 1,3 ml de diclorometano y 0,3 ml de TFA a TA durante 3 d. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (gradiente: ácido fórmico al 0,1 % en agua/acetonitrilo al 5-95 %).

Rendimiento: 1,3 mg (11 % del teórico)

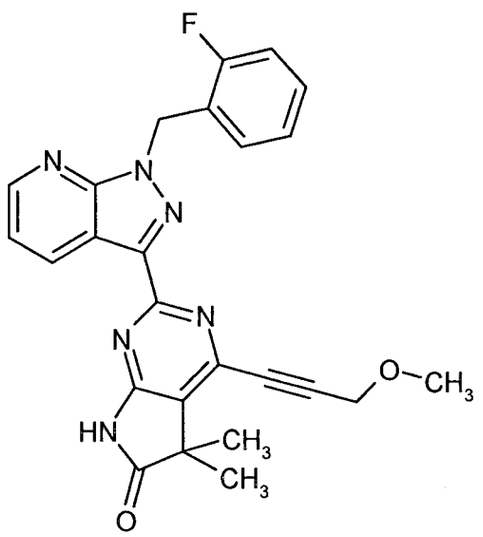
CL-EM (Procedimiento 1): T_r = 0,83 min; EM (IENpos): m/z = 457 $(M+H)^+$

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): [ppm] = 1,47 (s, 6H), 5,87 (s, 2H), 7,12 - 7,18 (m, 1H), 7,19 - 7,27 (m, 2H), 7,31 - 7,41 (m, 1H), 7,47 (dd, 1H), 8,68 (dd,

1H), 8,85 (dd, 1H), 11,81 (s, 1H).

Ejemplo 63

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

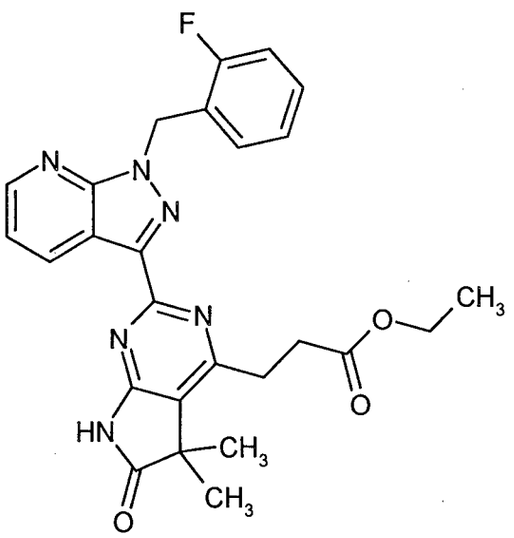


En una atmósfera de argón, se cargaron inicialmente 1 g (1,23 mmol, pureza 63 %) del Ejemplo 47A y 0,29 ml (3,68 mmol) de 3-metoxiprop-1-ina en 19 ml de THF, y se añadieron 0,52 ml (3,68 mmol) de diisopropilamina, 69,99 mg (0,37 mmol) de yoduro de cobre (I) y 171,96 mg (0,25 mmol) de diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II). Después de 2 días de agitación a reflujo, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se disolvió en dimetilsulfóxido, se filtró y se separó por HPLC preparativa (gradiente de acetonitrilo:agua con ácido fórmico al 0,1 %). Esto dio 380 mg (47 % del teórico, pureza del 69 %) del compuesto del título.

CL-EM (Procedimiento 1): T_r = 1,10 min; EM (IENpos): m/z = 457 $(M+H)^+$

Ejemplo 64

3-{2-[1-(2-Fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5,5-dimetil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}propanoato de etilo



En una atmósfera de argón, se disolvieron 143 mg (0,30 mmol) del Ejemplo 53 en 8 ml de acetato de etilo y se hidrogenó con 25 mg de paladio al 10 % sobre carbono a una presión convencional durante una noche. El catalizador se retiró por filtración a través de gel de sílice y se lavó con acetato de etilo, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa (gradiente: ácido fórmico al 0,1 % en agua/acetonitrilo al 5-95 %).

Rendimiento: 39 mg (27 % del teórico)

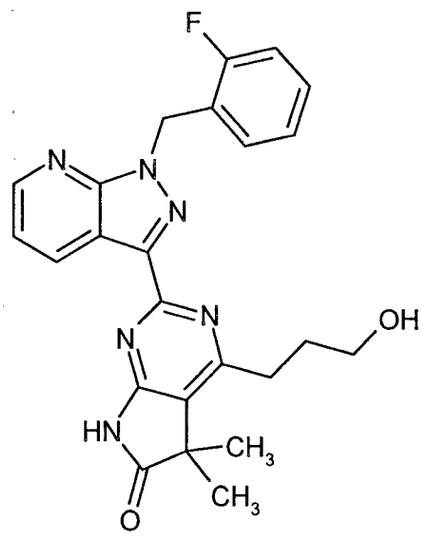
CL-EM (Procedimiento 1): T_r = 1,12 min; EM (IENpos): m/z = 489 $(M+H)^+$

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,07 (t, 3H), 1,42 (s, 6H), 2,93 - 3,01 (m, 2H), 3,07 - 3,15 (m, 2H), 4,01 (c, 2H), 5,86 (s, 2H), 7,10 - 7,27 (m, 3H),

7,32 - 7,40 (m, 1H), 7,45 (dd, 1H), 8,67 (dd, 1H), 8,86 (dd, 1H), 11,60 (s, 1H).

Ejemplo 65

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



A 0 °C y con agitación, se añadieron gota a gota 0,27 ml (0,27 mmol) de una solución 1 M de trietilborohidruro de litio en THF a una solución de 33 mg (0,07 mmol) del Ejemplo 64 en 0,7 ml de THF anhidro. Después de 10 min, se retiró la refrigeración y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadieron metano y ácido fórmico 5 M y los disolventes se retiraron a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa (gradiente: ácido fórmico al 0,1 % en agua/acetonitrilo al 5-95 %).

Rendimiento: 14,5 mg (48 % del teórico)

CL-EM (Procedimiento 1): T_r = 0,92 min; EM (IENpos): m/z = 447 $(M+H)^+$

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,41 (s, 6H), 1,92 - 2,05 (m, 2H),

2,84 (t, 2H), 3,56 (t, 2H), 4,63 (s a, 1H), 5,86 (s, 2H), 7,09 - 7,28 (m, 3H), 7,31 - 7,41 (m, 1H), 7,45 (dd, 1H), 8,67 (dd, 1H), 8,91 (dd, 1H), 11,57 (s, 1H).

B. Valoración de la eficacia in vivo

El efecto farmacológico de los compuestos de acuerdo con la invención puede mostrarse en los siguientes ensayos:

B-1. Efecto vasorrelajante *in vitro*

Se aturden los conejos mediante un golpe en el cuello y se exsanguinan. Se retira la aorta, se libera del tejido adherente y se divide en anillos con un ancho de 1,5 mm. Los anillos se colocan individualmente a una tensión inicial en baños de órganos con solución de Krebs-Henseleit que está a 37 °C, se gasea con carbogén y tiene la siguiente composición (en cada caso mM): cloruro sódico 119; cloruro potásico: 4,8; cloruro de calcio dihidrato: 1; sulfato de magnesio heptahidrato: 1,4; dihidrogenofosfato potásico: 1,2; bicarbonato sódico: 25; glucosa: 10. La fuerza contráctil se determina con células Statham UC2, se amplifica y digitaliza usando transductores A/D (DAS-1082 HC, Keithley Instruments Munich), y se graban en grabadores en paralelo o lineales.

Para producir una contracción, se añade fenilefrina al baño acumulativamente en concentración ascendente. Después de varios ciclos de control, la sustancia a investigar se añade en cada ciclo adicional en dosis ascendentes en cada caso, y se compara la altura de la contracción lograda con la altura de la contracción alcanzada en el último ciclo precedente. Esto se

usa para calcular la concentración necesaria para reducir la magnitud del valor de control en un 50 % (valor de la CI_{50}). El volumen de administración estándar es 5 µl; el contenido de DMSO en la solución del baño corresponde al 0,1 %.

Los valores representativos de CI_{50} para los compuestos de acuerdo con la invención se muestran en la tabla a continuación (Tabla 1):

Tabla 1:

Ejemplo Nº	CI_{50} [nM]
1	37
3	266
4	215
5	137
5-1	321
5-2	661
6	246
7	41
7-1	59
7-2	185
9	198
10	276
11	237
12	677
13	1590
14	420
15	738
16	617
17	2380
18	836

Ejemplo Nº	CI_{50} [nM]
20	345
28	209
29	779
30	415
31	309
32	244
34	218
35	496
36	218
37	1430
38	91
39	225
40	227
41	4210
42	728
43	968
44	501
46	71
51	413
57	422

Ejemplo Nº	CI_{50} [nM]
58	9800

B-2. Efecto en una línea celular indicadora de guanilato ciclasa recombinante

La actividad celular de los compuestos de acuerdo con la invención se determina usando una línea celular indicadora de guanilato ciclasa recombinante, tal como se describe en F. Wunder y col., *Anal. Biochem.* 339, 104-112 (2005).

Los valores representativos (CEM = concentración mínima efectiva) para los compuestos de acuerdo con la invención se muestran en la tabla a continuación (Tabla 2):

Tabla 2:

Ejemplo Nº	CEM [nM]
1	30
2	300
3	30
4	100
5	100
5-1	100
5-2	300
6	100
7	30
7-1	100
7-2	100
8	3000
9	30
10	300
11	300

Ejemplo Nº	CEM [nM]
12	100
13	100
14	300
15	10
16	30
17	100
18	100
19	1000
20	100
21	30
22	100
23	30
24	30
25	100
26	300

Ejemplo Nº	CEM [nM]
27	300
28	30
29	100
30	100
31	100
32	100
33	10
34	30
35	30
36	100
37	1000
38	30
39	30
40	30
41	300
42	10
43	100
44	30
46	100
49	300
50	300
51	30
52	1000
53	100
54	100
55	30
56	30
57	30

Ejemplo Nº	CEM [nM]
58	300
59	300
60	300
61	30
62	30

B-3. Medida radiotelemétrica de la presión sanguínea en ratas conscientes espontáneamente hipertensas

Un sistema de telemetría comercialmente disponible de DATA SCIENCES INTERNATIONAL DSI, USA, se emplea para la medida de la presión sanguínea en ratas conscientes descritas anteriormente.

El sistema consiste en 3 componentes principales:

- transmisores implantables (transmisor de telemetría Physiotel®)
- receptores (receptor Physiotel®) que están conectados a través de un multiplexor (matriz de intercambio de datos DSI) a un
- ordenador de adquisición de datos.

El sistema de telemetría hace posible registrar continuamente la presión sanguínea, frecuencia cardíaca y movimiento corporal de los animales conscientes en su hábitat habitual.

Material animal

Las investigaciones se llevan a cabo en ratas hembra adultas espontáneamente hipertensas (SHR Okamoto) con un peso corporal de > 200 g. SHR/NCrl de la Escuela de Medicina Okamoto de Kyoto, 1963 fueron un cruce de ratas Wistar Kyoto macho con presión sanguínea muy aumentada y ratas hembra que tenían una presión sanguínea ligeramente elevada y en F13 entregadas a los U.S. National Institutes of Health.

Después del implante del transmisor, los animales experimentales se

alojan individualmente en jaulas Makrolon tipo 3. Tienen acceso libre a la alimentación estándar y agua.

El ritmo de día/noche en el laboratorio experimental se cambia mediante la iluminación de la habitación a las 6:00 am y a las 7:00 pm.

Implantación del transmisor

Los transmisores de telemetría TA11 PA - C40 usados se implantan quirúrgicamente en condiciones asépticas en los animales experimentales al menos 14 días antes del primer uso experimental. Los animales instrumentados de esta forma pueden emplearse repetidamente después de que la herida se haya curado y el implante se haya asentado.

Para la implantación, se anestesian los animales sometidos a ayuno con pentobarbital (Nembutal, Sanofi: 50 mg/kg i.p.) y se afeitan y desinfectan sobre un área grande de sus abdómenes. Después de que se haya abierto la cavidad abdominal a lo largo de la línea alba, el catéter de medición relleno de líquido del sistema se inserta en la aorta descendente en la dirección craneal por encima de la bifurcación y se fija con pegamento para tejidos (VetBonD, TM, 3 M). El alojamiento del transmisor se fija intraperitonealmente al músculo de la pared abdominal, y se efectúa una sutura por capas de la herida.

Un antibiótico (Tardomyocel, COMP, Bayer, 1 ml/kg s.c.) se administra postoperatoriamente para la prevención de infección.

Sustancias y soluciones

A menos que se indique lo contrario, las sustancias a estudiar se

administran por administración oral forzada a un grupo de animales en cada caso (n = 6). De acuerdo con un volumen de administración de 5 ml/kg de peso corporal, las sustancias a ensayar se disuelven en mezclas de solventes adecuadas o se suspenden en tilosa al 0,5 %.

Se emplea un grupo de animales tratados con solvente como control.

Procedimiento de ensayo

La unidad de medición de telemetría presente se configura para 24 animales. Cada experimento se registra con un número de experimento (Baño mes día).

Se asigna una antena receptora individual a cada una de las ratas instrumentadas que viven en el sistema (Receptor 1010, DSI).

Los transmisores implantados pueden activarse externamente mediante un interruptor magnético incorporado y se activan para transmisión en el desarrollo del experimento. Las señales emitidas pueden detectarse en línea por un sistema de adquisición de datos (Dataquest, TM, A.R.T. para WINDOWS, DSI), y se procesan de acuerdo con esto. Los datos se clasifican en cada caso en un archivo creado para este propósito y portando el número de experimento.

En un procedimiento estándar, se miden los siguientes en periodos de 10 segundos en cada caso:

- presión sanguínea sistólica (PSS)
- presión sanguínea diastólica (PSD)

- presión arterial media (PAM)
- frecuencia cardiaca (FC)
- actividad (ACT).

La adquisición de medidas se repite bajo control informático a intervalos de 5 minutos. Los datos obtenidos de la fuente como valor absoluto se corrigen en el diagrama con la presión barométrica actualmente medida (Visualizador de Referencia de Presión Ambiente; APR-1) y se clasifican como datos individuales. Los detalles técnicos adicionales se proporcionan en la extensa documentación del fabricante (DSI).

Salvo que se indique lo contrario, las sustancias de ensayo se administran a las 9:00 am del día del experimento. Después de la administración, se miden los parámetros descritos anteriormente durante 24 horas.

Evaluación

Después de finalizar el experimento, los datos individuales adquiridos se clasifican usando el software de análisis (DATAQUEST, TM, A.R.T. TM ANALYSIS). El valor blanco se asume como el tiempo 2 horas antes de la administración, y así el ajuste de datos seleccionado engloba el periodo de las 7:00 am del día del experimento a las 9:00 am del día siguiente.

Los datos se suavizan sobre un tiempo preajustable mediante la determinación de la media (media de 15 minutos) y se transfieren como un archivo de texto a un medio de almacenamiento. Los valores medidos

preclasificados y comprimidos de este modo se transfieren a plantillas de Excel y se tabulan. Para cada día del experimento, se clasifican los datos obtenidos en un archivo dedicado que porta el número del experimento. Los resultados y protocolos de ensayo se registran en papel a partir de los clasificados por números.

Bibliografía

Klaus Witte, Kai Hu, Johanna Swiatek, Claudia Müssig, Georg Ertl and Björn Lemmer: Experimental heart failure in rats: effects on cardiovascular circadian rhythms and on myocardial β-adrenergic signaling. Cardiovasc Res 47 (2): 203-405, 2000; Kozo Okamoto: Spontaneous hypertension in rats. Int Rev Exp Pathol 7: 227 - 270 1969; Maarten van den Buuse: Circadian Rhythms of Blood Pressure, Heart Rate, and Locomotor Activity in Spontaneously Hypertensive Rats as Measured With Radio-Telemetry. Physiology & Behavior 55(4): 783-787, 1994

B-4. Determinación de los parámetros farmacocinéticos después de administración intravenosa y oral

Los parámetros farmacocinéticos de los compuestos de la invención se determinan en ratones CD-1 macho, ratas Wistar macho y beagles hembra. La administración intravenosa en el caso de ratones y ratas se efectúa por medio de una formulación de plasma/DMSO específica de especie, y en el caso de perros por medio de una formulación de agua/PEG400/etanol. En todas las especies, la administración oral de la sustancia se efectúa por ingesta forzada,

basándose en una formulación de agua/PEG400/etanol. La toma de muestras de sangre de ratas se simplifica insertando un catéter de silicona en la vena yugular externa derecha antes de la administración de sustancias. La operación se efectúa al menos un día antes del experimento con anestesia de isoflurán y administración de un analgésico (atropina/rimadyl (3/1) 0,1 ml s.c.). La sangre se recoge (generalmente en más de 10 puntos temporales) en una ventana de tiempo que incluye puntos temporales terminales de al menos 24 hasta un máximo de 72 horas después de la administración de la sustancia. La sangre se recoge en tubos heparinizados. El plasma sanguíneo se obtiene entonces por centrifugación; si es necesario, puede almacenarse a -20 °C hasta su procesamiento posterior.

Se añade un estándar interno (que puede ser una sustancia no relacionada químicamente) a las muestras de los compuestos de la invención, muestras de calibración y calificadores, y le sigue una precipitación de proteínas por medio de exceso de acetonitrilo. A la adición de una solución tampón emparejada a las condiciones de LC, y agitación vorticial siguiente, le sigue centrifugación a 1000 g. El sobrenadante se analiza por medio de LC-MS/MS usando columnas de fase reversa C18 y mezclas de fase móvil variable. Las sustancias se cuantifican mediante la altura de los picos o áreas de los cromatogramas extraídos de experimentos de seguimiento de iones seleccionados específicos.

Las gráficas de concentración en plasma/tiempo determinadas se usan

para calcular los parámetros farmacocinéticos como AUC, C_{max}, $t_{1/2}$ (vida media terminal), TMR (tiempo medio de residencia) and AC (aclaramiento), usando un programa de cálculo farmacocinético validado.

Ya que la cuantificación de la sustancia se efectúa en plasma, es necesario determinar la distribución sangre/plasma de la sustancia para ser capaces de ajustar los parámetros farmacocinéticos de manera correspondiente. Con este fin, se incuba una cantidad definida de sustancia en sangre completa heparinizada de las especies en cuestión en un mezclador de agitación por rodillos durante 20 min. Después de la centrifugación a 1000 g, se mide la concentración de plasma (mediante LC-MS/MS, véase más arriba) y se determina calculando la relación del valor de C_{sangre}/C_{plasma}.

B-5. Estudio metabólico

Para determinar el perfil metabólico de los compuestos de acuerdo con la invención, se incuban con enzimas de citocromo P450 humano recombinante (CYP), microsomas de hígado o hepatocitos primarios frescos de varias especies animales (por ejemplo, ratas, perros), y también de origen humano, para obtener y comparar información acerca de un metabolismo hepático de fase I y fase II sustancialmente completo, y acerca de las enzimas involucradas en el metabolismo.

Los compuestos de acuerdo con la invención se incubaron con una concentración de aproximadamente 0,1-10 µM. Para este fin, se prepararon soluciones de stock de los compuestos de acuerdo con la invención que tenían

una concentración de 0,01-1 mM en acetonitrilo, y se pipetearon con una dilución 1:100 en la mezcla de incubación. Los microsomas de hígado y las enzimas recombinantes se incubaron a 37 °C en tampón de fosfato de potasio 50 mM, pH 7,4 con y sin sistema generador de NADPH que consiste en $NADP^+$ 1 mM, glucosa-6-fosfato 10 mM y 1 unidad de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. Los hepatocitos primarios se incuban en suspensión en medio Williams E, igualmente a 37 °C después de un tiempo de incubación de 0 - 4 h, las mezclas de incubación se truncaron con acetonitrilo (concentración final de aproximadamente 30 %) y se centrifugó la proteína a aproximadamente 15.000 x g. Las muestras así detenidas o bien se analizaron directamente o se almacenaron a -20 °C hasta el análisis.

El análisis se efectúa por medio de cromatografía líquida de alto rendimiento con detección ultravioleta y de espectrometría de masas (HPLC-UV-MS/MS). Para este fin, los sobrenadantes de las muestras de incubación se cromatografían con columnas de fase reversa C18 adecuadas y mezclas de fase móvil variable de acetonitrilo y solución de formiato de amonio acuoso 10 mM o ácido fórmico al 0,05 %. Los cromatogramas UV junto con los datos de la espectrometría de masas sirven para la identificación, dilucidación estructural y estimación cuantitativa de los metabolitos, y para la determinación metabólica cuantitativa del compuesto de acuerdo con la invención en las mezclas de incubación.

B-6. Inhibición de fosfodiesterasa 5 (PDE 5) humana

Se obtienen preparaciones de PDE 5 de plaquetas humanas mediante disrupción (Microfluidizer®, 80.000 kPa, 3 pases), seguido de centrifugación (75.000 g, 60 min, 4 °C) y cromatografía de intercambio iónico del sobrenadante en una columna Mono Q 10/10 (gradiente lineal de cloruro sódico, elución con una solución de cloruro sódico 0,2-0,3 M en tampón (Hepes 20 mM, pH 7,2, cloruro de magnesio 2 mM). Las fracciones que tienen actividad de PDE 5 se combinan (preparación de PDE 5) y se almacenan a -80 °C.

Para determinar su acción *in vitro* sobre PDE 5 humana, las sustancias de ensayo se disuelven en DMSO al 100 % y se diluyen en serie. Normalmente, se preparan las series de dilución (1:3) a partir de 200 µM a 0,091 µM (concentraciones resultantes finales en el ensayo: 4 µM a 0,0018 µM). En cada caso se colocan 2 µl de las soluciones de sustancia diluida en los pocillos de placas de microtitulación (Isoplate-96 /200W; Perkin Elmer). Posteriormente, se añaden 50 µl de una dilución de la preparación de PDE 5 anteriormente mencionada. La dilución de la preparación de PDE 5 se selecciona de tal modo que durante la incubación posterior menos del 70 % de la sustancia se convierte (diulción típica: 1: 100; tampón de dilución, Tris/ácido clorhídrico 50 mM pH 7,5, cloruro de magnesio 8,3 mM, EDTA 1,7 mM, BSA al 0,2 %), El sustrato, [8-^{3}H] guanosina-3',5'-monofosfato cíclica (1 µCi/µl; Perkin Elmer) se diluye a 1:2000 con tampón de ensayo (Tris/ácido clorhídrico 50 mM pH 7,5, cloruro de magnesio 8,3 mM, EDTA 1,7 mM) a una concentración de

0,0005 µCi/µl. Mediante la adición de 50 µl (0,025 µCi) del sustrato diluido, la reacción enzimática comienza finalmente. Las mezclas de ensayo se incuban a temperatura ambiente durante 60 min y la reacción se detiene añadiendo 25 µl de una suspensión de 18 mg/ml de perlas de proximidad de destelleo de itrio en agua (perlas de fosfodiesterasa para los ensayos SPA, RPNQ 0150, Perkin Elmer). Las placas de microtitulación se sellan con una película y se dejan reposar a temperatura ambiente durante 60 min. A continuación, se analizan las placas durante 30 s por pocillo en un contador de centelleo Microbeta (Perkin Elmer). Los valores CI_{50} se determinan usando la gráfica de la concentración de sustancia contra porcentaje de inhibición de PDE 5.

Los valores representativos de CI_{50} para los compuestos de la invención se reproducen en la tabla a continuación (Tabla 3):

Tabla 3:

Ejemplo Nº	CI_{50} [nM]
1	1200
2	490
3	2400
4	1300
5	260
5-1	350
5-2	250
6	1100
7	340
7-1	200
7-2	350
8	150
9	2000
10	15
11	250
12	580
13	660
14	2000

Ejemplo Nº	CI_{50} [nM]
15	40
16	410
17	260
18	150
19	38
20	920
21	22
22	130
23	140
24	48
25	1500
26	3400
27	215
28	310
29	420
30	130
31	260
32	110

Ejemplo Nº	CI_{50} [nM]
33	870
34	1200
35	120
36	1100
37	500
38	690
39	240
40	250
41	1600
42	1300
43	1750
44	870
46	120
49	4000
51	140
52	3900
53	41
54	145

Ejemplo Nº	CI_{50} [nM]
55	190
56	570
57	320
58	660
61	15

B-7. Determinación de efectos protectores de órganos en un experimento de larga duración en ratas

Los efectos protectores de órganos de los estimuladores de GCs se demostraron en un modelo terapéuticamente relevante de hipertensión de "bajo óxido nítrico (NO) / renina elevada" en ratas. El estudio se llevó a cabo siguiendo un artículo recientemente publicado (Sharkovska Y, Kalk P, Lawrenz B, Godes M, Hoffmann LS, Wellkisch K, Geschka S, Relle K, Hocher B, Stasch JP. NO-independent stimulation of soluble guanylate cyclase reduces target organ damage in low- and high-renin models of hypertension. J. Hypertension. 2010; 28: 1666-1675). Esto involucró tratar ratas transgénicas en renina (TGR(nRen2)27) a las que se les había administrado el inhibidor de NO sintasa L-NAME a través del agua de bebida simultáneamente con un estimulador de GCs o vehículo durante varias semanas. Los parámetros hemodinámicos y renales se determinaron durante el periodo de tratamiento. Al finalizar el estudio de larga duración, la protección de órganos (riñón, pulmón, corazón, aorta) se mostró mediante estudios histopatológicos, biomarcadores, análisis de expresión y parámetros de plasma cardiovascular.

C. Ejemplos de funcionamiento de composiciones farmacéuticas

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden convertirse en composiciones farmacéuticas de la forma siguiente:

Comprimidos,

Composición:

100 mg del compuesto de acuerdo con la invención, 50 mg de lactosa (monohidrato), 50 mg de almidón de maíz (nativo), 10 mg de polivinilpirrolidona (PVP 25) (BASF, Ludwigshafen, Alemania) y 2 mg de estearato de magnesio.

Peso del comprimido 212 mg, diámetro 8 mm, radio de curvatura 12 mm.

Producción:

Una mezcla de compuesto de acuerdo con la invención, lactosa y almidón se granula con una solución de PVP al 5 % (p/p) en agua. Los gránulos se secan y mezclan con el estearato de magnesio durante 5 minutos. Esta mezcla se prensa con una prensa para comprimidos convencional (véase más arriba para las dimensiones del comprimido). El valor de guía usado para el prensado es una fuerza de prensa de 15 kN.

Suspensión que puede administrarse por vía oral,

Composición:

1000 mg del compuesto de acuerdo con la invención, 1000 mg de etanol (96 %), 400 mg de Rhodigel® (goma xantana de FMC, Pensilvania, USA) y 99 g de agua.

Una dosis unitaria de 100 mg del compuesto de acuerdo con la invención corresponde a 10 ml de suspensión oral.

Producción:

Se suspende el Rhodigel en etanol y el compuesto de acuerdo con la

invención se añade a la suspensión. Se añade el agua mientras se agita. Se agita la mezcla durante aproximadamente 6 h hasta que el Rhodigel se esponja por completo.

Solución que puede administrarse por vía oral:

Composición:

500 mg del compuesto de acuerdo con la invención, 2,5 g de polisorbato y 97 g de polietilenglicol 400. Una dosis unitaria de 100 mg del compuesto de acuerdo con la invención corresponde a 20 g de solución oral.

Producción:

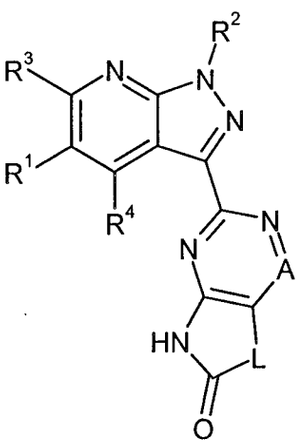
Se suspende el compuesto de acuerdo con la invención en la mezcla de polietilenglicol y polisorbato en agitación. La operación de agitación continúa hasta que la disolución del compuesto de acuerdo con la invención se completa.

Solución i.v.:

El compuesto de acuerdo con la invención se disuelve a una concentración por debajo de la solubilidad de saturación en un solvente fisiológicamente aceptable (por ejemplo, suero salino isotónico, solución de glucosa al 5 % y/o solución de PEG 400 al 30 %). La solución se somete a esterilizado por filtración y se dispensa en recipientes para inyección estériles libres de pirógenos.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I)



(I),

en la que

A representa nitrógeno o CR^5,

donde

R^5 representa hidrógeno, deuterio, cloro, yodo, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_4), alquinilo (C_2-C_4), ciclopropilo, ciclobutilo, fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros que está unido mediante carbono,

en el que alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_4), alquinilo (C_2-C_4), fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros que está unido mediante carbono pueden estar cada uno sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo que comprende ciano, flúor, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C_1-C_4), difluorometoxi, trifluorometoxi, alcoxi (C_1-C_4), alcoxicarbonilo

(C_1-C_4), hidroxi, hidroxicarbonilo, ciclopropilo, ciclobutilo y -(C=O)-$NR^{21}R^{22}$,

en el que

alquilo (C_1-C_6) puede estar opcionalmente sustituido con un grupo -NR^{13} R^{14},

en el que

R^{13} representa hidrógeno, metilo o etilo.

en el que

etilo puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes de flúor,

R^{14} representa hidrógeno, alquilo (C_1-C_4), -(C=O)-R^{15} o -$S(O)_2$-R^{16},

en el que

alquilo (C_1-C_4) puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes de flúor,

y en la que

R^{15} representa alquilo (C_1-C_4) o cicloalquilo (C_3-C_5),

R^{16} representa alquilo (C_1-C_4) o cicloalquilo (C_3-C_5),

o

R^{13} y R^{14} junto con el átomo de nitrógeno a los que están unidos, forman un heterociclo de 4 a 7 miembros,

en el que el heterociclo de 4 a 7 miembros por su parte, puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente el uno del otro entre el grupo que consiste en trifluorometilo, alquilo (C_1-C_4), hidroxi y oxo,

y en el que

R^{21} representa hidrógeno o alquilo (C_1-C_4),

R^{22} representa hidrógeno o alquilo (C_1-C_4),

en el que alquilo (C_1-C_4) por su parte, puede estar en cada caso sustituido con hidroxi o flúor,

o

R^{21} y R^{22} junto con el átomo al que están unidos, forman un heterociclo de 4 a 7 miembros,

L representa un grupo $\#^1$-$CR^{6A}R^{6B}$-$(CR^{7A}R^{7B})_m$-$\#^2$

donde

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

$\#^2$ es el punto de unión al anillo pirimidina o triazina,

m representa un número 0, 1 o 2,

R^{6A} representa hidrógeno, flúor, alquilo (C_1-C_4), hidroxi o amino,

en el que alquilo (C_1-C_4) puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo que consiste en flúor, trifluorometilo, hidroxi, alcoxi (C_1-C_4), hidroxicarbonilo, alcoxicarbonilo (C_1-C_4) y amino,

R^{6B} representa hidrógeno, flúor, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), ciano, cicloalquilo (C_3-C_7), difluorometoxi, trifluorometoxi o un grupo de la fórmula -M-R^{12},

en el que alquilo (C_1-C_6) puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo que consiste en alcoxi (C_1-C_4), flúor, ciano, trifluorometilo, cicloalquilo (C_3-C_7), difluorometoxi y

trifluorometoxi,

en el que alcoxi (C_1-C_4) puede estar sustituido con fenilo,

y en el que

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

R^{12} representa $-(C=O)_r-OR^8$, $-(C=O)_r-NR^8R^9$, $-C(=S)-NR^8R^9$, $-NR^8-(C=O)-R^{11}$, $-NR^8-(C=O)-OR^{11}$, $-NR^8-(C=O)-NR^9R^{10}$, $-NR^8-SO_2-NR^9R^{10}$, $-NR^8-SO_2-R^{11}$, $-S(O)_s-R^{11}$, $-SO_2-NR^8R^9$, heterociclilo de 4 a 7 miembros, fenilo, bencilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros,

en el que

r representa el número 0 o 1,

srepresenta el número 0, 1 o 2,

R^8, R^9 y R^{10}, independientemente entre sí, representan cada uno hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_8), heterociclilo de 4 a 7 miembros, fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros,

o

R^8 y R^9 junto con el átomo o más átomos a los que están unidos respectivamente, forman un heterociclo de 4 a 7 miembros,

en el que el heterociclo de 4 a 7 miembros por su parte, puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente el uno del otro entre el grupo que consiste en ciano, trifluorometilo, alquilo (C_1-C_6), hidroxi, oxo, alcoxi (C_1-C_6), trifluorometoxi, alcoxicarbonilo (C_1-C_6), amino, mono-alquilamino (C_1-C_6) y di-alquilamino (C_1-C_6),

o

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

en el que el heterociclo de 4 a 7 miembros por su parte, puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente el uno del otro entre el grupo que consiste en ciano, trifluorometilo, alquilo (C_1-C_6), hidroxi, oxo, alcoxi (C_1-C_6), trifluorometoxi, alcoxicarbonilo (C_1-C_6), amino, mono-alquilamino (C_1-C_6) y di-alquilamino (C_1-C_6),

R^{11} representa alquilo (C_1-C_6) o cicloalquilo (C_3-C_7),

o

R^8 y R^{11} junto con el átomo o más átomos a los que están unidos respectivamente, forman un heterociclo de 4 a 7 miembros,

en el que el heterociclo de 4 a 7 miembros por su parte, puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente el uno del otro entre el grupo que consiste en ciano, trifluorometilo, alquilo (C_1-C_6), hidroxi, oxo, alcoxi (C_1-C_6), trifluorometoxi, alcoxicarbonilo (C_1-C_6), amino, mono-alquilamino (C_1-C_6) y di-alquilamino (C_1-C_6),

y

en el que heterociclilo de 4 a 7 miembros, fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros, por su parte, pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independiente los unos de los otros entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo

(C_3-C_7), hidroxi, oxo, tioxo y alcoxi (C_1-C_4),

y

en el que alquilo (C_1-C_4) alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_8) y heterociclilo de 4 a 7 miembro grupos mencionados anteriormente, a menos que se indique lo contrario, pueden estar cada uno, independientemente entre sí, sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo que consiste en flúor, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7), hidroxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, alcoxi (C_1-C_4), hidroxicarbonilo, alcoxicarbonilo (C_1-C_4), amino, fenilo, heterociclilo de 4 a 7 miembros y heteroarilo de 5 o 6 miembros,

o

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

en el que el carbociclo de 3 a 6 miembros y el heterociclo de 4 a 7 miembros pueden estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo que consiste en flúor y alquilo (C_1-C_4),

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

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

R^1 representa hidrógeno, flúor, ciano, alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), trifluorometilo, difluorometilo, cicloalquilo (C_3-C_6) o halógeno,

R^2 representa bencilo, 3,3,3-trifluoroprop-1-ilo, 4,4,4-trifluorobut-1-ilo o 3,3,4,4,4-pentafluorobut-1-ilo,

donde el bencilo está sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo que consiste en flúor, cloro, alquilo (C_1-C_4), ciclopropilo y alcoxi (C_1-C_4),

R^3 representa hidrógeno, ciano, alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), trifluorometilo, difluorometilo o cicloalquilo (C_3-C_6),

R^4 representa hidrógeno, ciano, alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), trifluorometilo, difluorometilo o cicloalquilo (C_3-C_6),

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

2. Compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la Reivindicación 1, en la que

A representa nitrógeno o CR^5,

donde

R^5 representa hidrógeno, deuterio, cloro, yodo, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C_1-C_6), vinilo, alilo, etinilo, ciclopropilo, ciclobutilo, fenilo, pirazol-3-ilo, pirazol-4-ilo, pirazol-5-ilo, pirrol-5-ilo, 1,3-tiazol-5-ilo, 1,3,4-tiadiazol-5-ilo o piridilo,

en el que alquilo (C_1-C_6), vinilo, alilo, etinilo, fenilo, pirazol-3-ilo, pirazol-4-ilo, pirazol-5-ilo, pirrol-5-ilo, 1,3-tiazol-5-ilo, 1,3,4-tiadiazol-5-ilo y piridilo pueden

estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo que consiste en flúor, ciano, difluorometilo, trifluorometilo, metilo, etilo, isopropilo, metoxi, etoxi, hidroxi, alcoxicarbonilo (C_1-C_4), hidroxicarbonilo, ciclopropilo, ciclobutilo y -(C=O)-$NR^{21}R^{22}$,

en el que

alquilo (C_1-C_6) puede estar sustituido con un grupo -NR^{13} R^{14},

en el que

R^{13} representa hidrógeno, metilo o etilo.

en el que

etilo puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes de flúor,

R^{14} representa hidrógeno, alquilo (C_1-C_4), -(C=O)-R^{15} o -$S(O)_2$-R^{16},

en el que

alquilo (C_1-C_4) puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes de flúor,

y en el que

R^{15} representa alquilo (C_1-C_4) o cicloalquilo (C_3-C_5),

R^{16} representa alquilo (C_1-C_4) o cicloalquilo (C_3-C_5),

o

R^{13} y R^{14} junto con el átomo de nitrógeno los que están unidos, forman un heterociclo de 4 a 6 miembros,

en los que el heterociclo de 4 a 6 miembros por su parte, puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente el uno del otro entre el grupo que consiste en trifluorometilo, alquilo (C_1-C_4) y oxo,

y en el que

R^{21} representa hidrógeno o alquilo (C_1-C_4),

R^{22} representa hidrógeno o alquilo (C_1-C_4),

en el que alquilo (C_1-C_4) por su parte, puede estar en cada caso sustituido con hidroxi o flúor,

o

R^{21} y R^{22} junto con el átomo al que están unidos, forman un heterociclo de 4 a 7 miembros,

L representa un grupo $\#^1$-$CR^{6A}R^{6B}$-$(CR^{7A}R^{7B})_m$-$\#_2$

donde

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

$\#^2$ es el punto de unión al anillo pirimidina o triazina,

m representa un número 0 o 1,

R^{6A} representa hidrógeno, flúor, metilo, etilo, hidroxi o amino,

R^{6B} representa hidrógeno, flúor, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C_1-C_4), alquenilo (C_2-C_6), ciano, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o un grupo de la fórmula -M-R^{12},

en el que alquilo (C_1-C_4) puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo que consiste en alcoxi (C_1-C_4), flúor, ciano, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, difluorometoxi y trifluorometoxi,

en el que alcoxi (C_1-C_4) puede estar sustituido con fenilo,

y en el que

M representa un enlace, metileno, etano-1,2-diilo o propano-1,3-diilo,

R^{12} representa $-(C=O)_r-OR^8$, $-(C=O)_r-NR^8R^9$, $-C(=S)-NR^8R^9$, $-NR^8-(C=O)-OR^{11}$, $-NR^8-(C=O)-NR^9R^{10}$, oxadiazolonilo, oxadiazolotionilo, fenilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, pirimidinilo o pirazinilo,

en el que

r representa el número 0 o 1,

cada uno de R^8 y R^9, independientemente entre sí, representan cada uno hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, oxetanilo, azetidinilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, fenilo, pirazolilo o piridilo,

en el que metilo, etilo e isopropilo pueden estar adicionalmente sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo que consiste en flúor, difluorometilo, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, hidroxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, metoxi, etoxi, hidroxicarbonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo y amino,

R^{11} es metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo,

y

en el que oxadiazolonilo, oxadiazoletionilo, fenilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, pirimidinilo y pirazinilo por su parte pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados

independientemente entre sí del grupo que consiste en flúor, cloro, ciano, difluorometilo, trifluorometilo, metilo, etilo, isopropilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,1,2,2,2-pentafluoroetilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, hidroxi, metoxi y etoxi,

o

R^{6A} y R^{6B} junto con el carbono al que están unidos, forman un anillo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, azetidinilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo o tetrahidropiranilo,

en el que los anillos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, azetidinilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo y tetrahidropiranilo pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo que consiste en flúor y metilo,

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

R^{7B} representa hidrógeno, flúor, metilo, etilo, trifluorometilo o alcoxicarbonilo (C_1-C_4),

R^1 representa hidrógeno o flúor,

R^2 representa bencilo, 3,3,3-trifluoroprop-1-ilo, 4,4,4-trifluorobut-1-ilo o 3,3,4,4,4-pentafluorobut-1-ilo,

donde el bencilo está sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo que consiste en flúor, metilo y metoxi,

R^3 representa hidrógeno, metilo o trifluorometilo,

R^4 representa hidrógeno,

y las sales, los solvatos y los solvatos de las sales de los mismos.

3. Compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con las Reivindicaciones 1 o 2, en la que

A representa nitrógeno o CR^5,

donde

R^5 representa hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), vinilo, etinilo, pirazol-5-ilo, pirrol-5-ilo, 1,3-tiazol-5-ilo, 1,3,4-tiadiazol-5-ilo o piridilo,

en el que alquilo (C_1-C_6), vinilo y etinilo pueden estar sustituido con 1 sustituyente metilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, hidroxi, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, ciclopropilo o -(C=O)-$NR^{21}R^{22}$,

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

en la que 1,3-tiazol-5-ilo y 1,3,4-tiadiazol-5-ilo independientemente entre sí pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en metilo y etilo,

en el que pirrol-5-ilo puede estar sustituido con metilo y ciano,

y en el que

R^{21} representa hidrógeno o alquilo (C_1-C_4),

R^{22} representa hidrógeno o alquilo (C_1-C_4),

o

representa un grupo -CH_2-NR^{13} R^{14} o -CH_2-CH_2-NR^{13} R^{14},

en el que

R^{13} representa hidrógeno, metilo o etilo.

R^{14} representa hidrógeno, metilo, etilo, -(C=O)-R^{15} o -$S(O)_2$-R^{16},

en el que

etilo puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes de flúor,

y en el que

R^{15} representa metilo, etilo o ciclopropilo,

R^{16} representa metilo, etilo o ciclopropilo,

o

R^{13} y R^{14} junto con el átomo de nitrógeno a los que están unidos, forman un heterociclo de 5 o 6 miembros,

en el que el heterociclo de 5 o 6 miembros por su parte puede estar sustituido con oxo,

L representa un grupo $\#^1$-$CR^{6A}R^{6B}$-$(CR^{7A}R^{7B})_m$-$\#^2$

donde

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

$\#^2$ es el punto de unión al anillo pirimidina o triazina,

m es un número 0,

R^{6A} representa hidrógeno, metilo, etilo, hidroxi o amino,

R^{6B} representa hidrógeno, flúor, difluorometilo, trifluorometilo, 1,1,2,2,2-pentafluoroet-1-ilo, metilo, etilo, alilo, but-3-en-1-ilo o un grupo de la fórmula -M-R^{12},

en el que metilo y etilo pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes

seleccionados independientemente entre sí del grupo que consiste en flúor, ciano, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, metoxi y etoxi,

en el que metoxi y etoxi pueden estar sustituido con fenilo,

y en el que

M representa un enlace,

R^{12} representa $-(C=O)_r-NR^8R^9$ o 1,3,4-tiadiazol-5-ilo,

en el que

r representa el número 1,

cada uno de R^8 y R^9, independientemente entre sí, representa hidrógeno o ciclopropilo,

y

en el que 1,3,4-tiadiazol-5-ilo puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo que consiste en flúor, trifluorometilo, metilo y etilo,

o

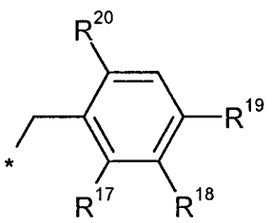
R^{6A} y R^{6B} junto con el carbono al que están unidos forman un anillo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, azetidinilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo o tetrahidropiranilo,

en el que los anillos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, azetidinilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo y tetrahidropiranilo pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo que

consiste en flúor y metilo,

R^1 representa hidrógeno o flúor,

R^2 es un grupo de la fórmula



donde

* es el punto de unión a la pirazolopiridina,

y

R^{17}, R^{18}, R^{19} y R^{20}, independientemente entre sí, representan hidrógeno, flúor, metilo o metoxi,

con la condición de que al menos uno de los radicales R^{17}, R^{18}, R^{19} o R^{20} sea distinto de hidrógeno,

y

con la condición de que al menos uno de los radicales R^{17}, R^{18}, R^{19} o R^{20} sea hidrógeno,

o

R^2 representa 3,3,3-trifluoroprop-1-ilo o 3,3,4,4,4-pentafluorobut-1-ilo,

R^3 representa hidrógeno, metilo o trifluorometilo,

R^4 representa hidrógeno,

y las sales, los solvatos y los solvatos de las sales de los mismos.

4. Compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con las Reivindicaciones 1, 2 o 3, en la que

A representa nitrógeno o CR^5,

donde

R^5 representa hidrógeno, metilo, etilo, propilo, vinilo, etinilo, pirazol-5-ilo, pirrol-5-ilo, 1,3-tiazol-5-ilo, 1,3,4-tiadiazol-5-ilo o piridilo,

en el que metilo, etilo, propilo, vinilo y etinilo pueden estar sustituidos con 1 sustituyente metilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, hidroxi, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, ciclopropilo o $-(C=O)-NR^{21}R^{22}$,

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

en el que 1,3-tiazol-5-ilo y 1,3,4-tiadiazol-5-ilo independientemente entre sí pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en metilo y etilo,

en el que pirrol-5-ilo puede estar sustituido con metilo y ciano,

y en el que

R^{21} representa hidrógeno,

R^{22} representa hidrógeno,

o

representa un grupo $-CH_2-NR^{13}R^{14}$ o $-CH_2-CH_2-NR^{13}R^{14}$,

en el que

R^{13} representa hidrógeno o metilo,

R^{14} representa hidrógeno, metilo, etilo, -(C=O)-R^{15} o -$S(O)_2$-R^{16},

en el que

etilo puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes de flúor,

y en el que

R^{15} representa metilo, etilo o ciclopropilo,

R^{16} representa metilo, etilo o ciclopropilo,

o

R^{13} y R^{14} junto con el átomo de nitrógeno a los que están unidos, forman un heterociclo de 5 miembros,

en el que el heterociclo de 5 miembros por su parte puede estar sustituido con oxo,

L representa un grupo #^{1}-$CR^{6A}R^{6B}$-$(CR^{7A}R^{7B})_m$-#^{2},

donde

#^{1} es el punto de unión al grupo carbonilo,

#^{2} es el punto de unión al anillo pirimidina o triazina,

m es un número 0,

R^{6A} representa hidrógeno, metilo, etilo, hidroxi o amino,

R^{6B} representa hidrógeno, trifluorometilo, 1,1,2,2,2-pentafluoroet-1-ilo, metilo, etilo, alilo, but-3-en-1-ilo o un grupo de la fórmula -M-R^{12},

en el que metilo y etilo pueden estar sustituidos con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo que consiste en flúor, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, metoxi y etoxi,

en el que metoxi y etoxi pueden estar sustituidos con fenilo,

y en el que

M representa un enlace,

R^{12} representa $-(C=O)_r-NR^8R^9$ o tiadiazolilo,

en el que

r representa el número 1,

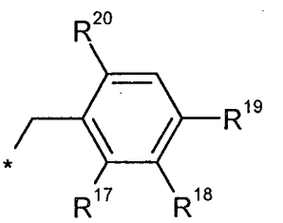
cada uno de R^8 y R^9, independientemente entre sí, representa hidrógeno o ciclopropilo,

o

R^{6A} y R^{6B}, junto con el carbono al que están unidos, forman un anillo ciclopropilo o ciclopentilo,

R^1 representa hidrógeno o flúor,

R^2 es un grupo de la fórmula



en la que

* es el punto de unión a la pirazolopiridina,

y

R^{17}, R^{18}, R^{19} y R^{20}, independientemente entre sí, representan hidrógeno, flúor, metilo o metoxi,

con la condición de que al menos uno de los radicales R^{17}, R^{18}, R^{19} o R^{20} sea distinto de hidrógeno,

con la condición de que al menos uno de los radicales R^{17}, R^{18}, R^{19} o R^{20} sea hidrógeno,

y

con la condición de que en cada caso solo uno de los radicales R^{17}, R^{18}, R^{19} o R^{20} represente metilo o metoxi,

o

R^2 representa 3,3,3-trifluoroprop-1-ilo o 3,3,4,4,4-pentafluorobut-1-ilo,

R^3 representa hidrógeno, metilo o trifluorometilo,

R^4 representa hidrógeno,

y las sales, los solvatos y los solvatos de las sales de los mismos.

5. Compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con las Reivindicaciones 1, 2, 3 o 4, en la que

A representa nitrógeno o CR^5,

donde

R^5 representa metilo o pirazol-5-ilo,

en el que el metilo está sustituido con un grupo $-NR^{13}R^{14}$,

en el que

R^{13} representa hidrógeno,

R^{14} representa hidrógeno, metilo, etilo o $-S(O)_2-R^{16}$,

en el que

etilo puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes de flúor,

y en el que

R^{16} representa metilo o ciclopropilo,

o

R^{13} y R^{14} junto con el átomo de nitrógeno a los que están unidos, forman un heterociclo de 5 miembros,

en el que el heterociclo de 5 miembros por su parte puede estar sustituido con oxo,

L representa un grupo $\#^1\text{-}CR^{6A}R^{6B}\text{-}(CR^{7A}R^{7B})_m\text{-}\#^2$,

donde

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

$\#^2$ es el punto de unión al anillo pirimidina o triazina,

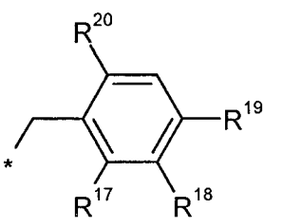
m es un número 0,

R^{6A} representa metilo,

R^{6B} representa metilo,

R^1 representa hidrógeno o flúor,

R^2 es un grupo de la fórmula



donde

* es el punto de unión a la pirazolopiridina,

y

R^{17}, R^{18}, R^{19} y R^{20}, independientemente entre sí, representan hidrógeno, flúor, metilo o metoxi,

con la condición de que al menos uno de los radicales R^{17}, R^{18}, R^{19} o R^{20} sea distinto de hidrógeno,

con la condición de que al menos uno de los radicales R^{17}, R^{18}, R^{19} o R^{20} es hidrógeno,

y

con la condición de que en cada caso solo uno de los radicales R^{17}, R^{18}, R^{19} o R^{20} represente metilo o metoxi,

R^3 representa hidrógeno, metilo o trifluorometilo,

R^4 representa hidrógeno,

y las sales, los solvatos y los solvatos de las sales de los mismos.

6. Compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con las Reivindicaciones 1, 2, 3, 4 o 5, en la que

A representa nitrógeno o CR^5,

donde

R^5 representa hidrógeno,

L representa un grupo $\#^1\text{-}CR^{6A}R^{6B}\text{-}(CR^{7A}R^{7B})_m\text{-}\#^2$,

donde

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

$\#^2$ es el punto de unión al anillo pirimidina o triazina,

m representa un número 0,

R^{6A} representa amino,

R^{6B} representa hidrógeno, flúor, difluorometilo, trifluorometilo, metilo, etilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o un grupo de la fórmula -M-R^{12},

en el que metilo y etilo pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo que consiste en flúor, ciano, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, metoxi y etoxi,

y en el que

M representa un enlace,

R^{12} representa -$(C=O)_r$-NR^8R^9, fenilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo o pirimidinilo,

en el que

r representa el número 1,

cada uno de R^8 y R^9, independientemente entre sí, representa hidrógeno o ciclopropilo,

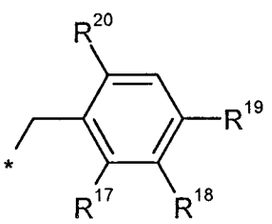
y

en el que fenilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadizaolilo y pirimidinilo pueden a su vez estar cada uno sustituidos con 1 o 2 sustituyentes

seleccionados independientemente entre sí entre el grupo que consiste en flúor, difluorometilo, trifluorometilo, metilo, etilo, isopropilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,1,2,2,2-pentafluoroetilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopropilmetilo y ciclobutilmerilo,

R^1 representa hidrógeno o flúor,

R^2 es un grupo de la fórmula



donde

* es el punto de unión a la pirazolopiridina,

y

R^{17}, R^{18}, R^{19} y R^{20}, independientemente entre sí, representan hidrógeno, flúor, metilo o metoxi,

con la condición de que al menos uno de los radicales R^{17}, R^{18}, R^{19} o R^{20} sea distinto de hidrógeno,

con la condición de que al menos uno de los radicales R^{17}, R^{18}, R^{19} o R^{20} sea hidrógeno,

y

con la condición de que en cada caso solo uno de los radicales R^{17}, R^{18}, R^{19} o R^{20} represente metilo o metoxi,

R^3 representa hidrógeno o metilo,

R^4 representa hidrógeno,

y las sales, los solvatos y los solvatos de las sales de los mismos.

7. Compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con las Reivindicaciones 1, 2, 3, 4, 5 o 6, en la que

A representa nitrógeno o CR^5,

donde

R^5 representa hidrógeno,

L representa un grupo $\#^1\text{-}CR^{6A}R^{6B}\text{-}(CR^{7A}R^{7B})_m\text{-}\#^2$,

donde

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

$\#^2$ es el punto de unión al anillo pirimidina o triazina,

m es un número 0,

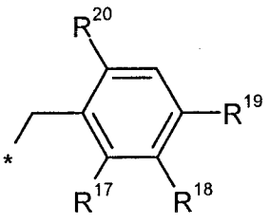
R^{6A} representa hidroxi,

R^{6B} representa 2,2,2-trifluoroetilo, pentafluoroetilo o alquilo (C_1-C_4),

en el que el alquilo (C_1-C_4) puede estar sustituido con 1 sustituyente seleccionado del grupo que consiste en cicloalquilo (C_1-C_7), difluorometoxi, trifluorometoxi y alcoxi (C_1-C_4),

R^1 representa hidrógeno o flúor,

R^2 es un grupo de la fórmula



donde

* es el punto de unión a la pirazolopiridina,

y

R^{17}, R^{18}, R^{19} y R^{20}, independientemente entre sí, representan hidrógeno, flúor, metilo o metoxi,

con la condición de que al menos uno de los radicales R^{17}, R^{18}, R^{19} o R^{20} sea distinto de hidrógeno,

con la condición de que al menos uno de los radicales R^{17}, R^{18}, R^{19} o R^{20} sea hidrógeno,

y

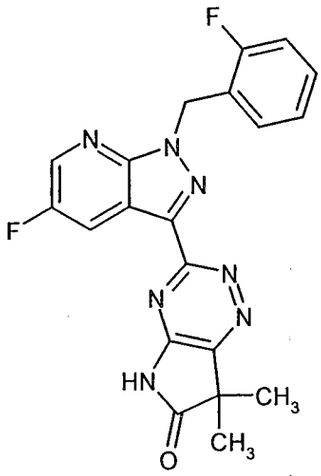
con la condición de que en cada caso solo uno de los radicales R^{17}, R^{18}, R^{19} o R^{20} represente metilo o metoxi,

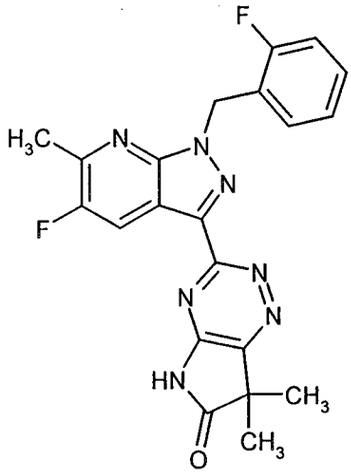
R^3 representa hidrógeno o metilo,

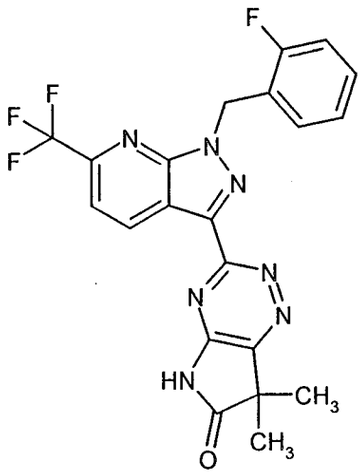
R^4 representa hidrógeno,

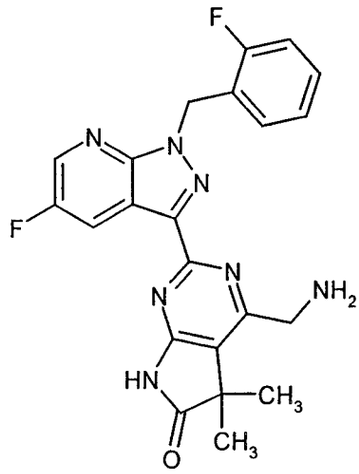
y las sales, los solvatos y los solvatos de las sales de los mismos.

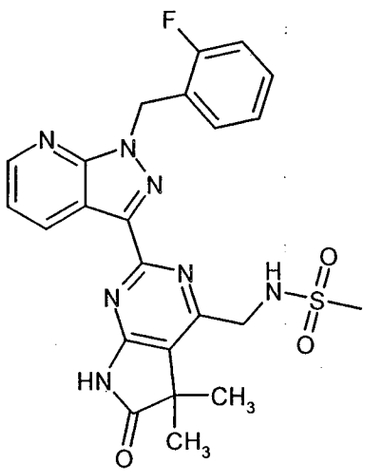
8. Compuestos

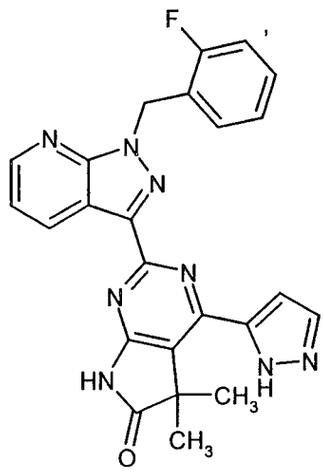






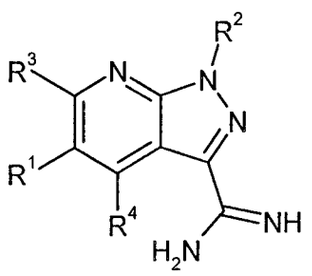






y las sales, los solvatos y los solvatos de las sales de los mismos.

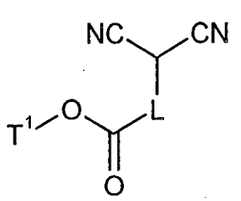
9. Procedimiento para preparar los compuestos de la fórmula (I) como se definen en las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado por que un compuesto de la fórmula (I),



(II)

en la que R^1, R^2, R^3 y R^4 tienen cada uno el significado dado anteriormente

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

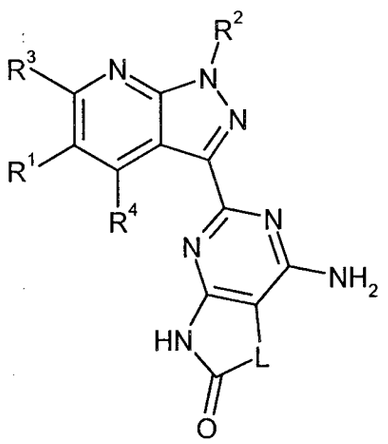


(III),

en la que L tiene el significado dado anteriormente y

T^1 representa alquilo (C_1-C_4),

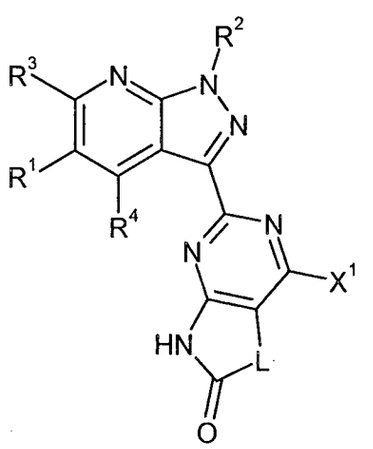
para dar un compuesto de la fórmula (IV),



(IV)

en la que L, R^1, R^2, R^3 y R^4 tienen cada uno los significados dados anteriormente,

después, esto se convierte con nitrito de isopentilo y un equivalente de halógeno en un compuesto de la fórmula (V)



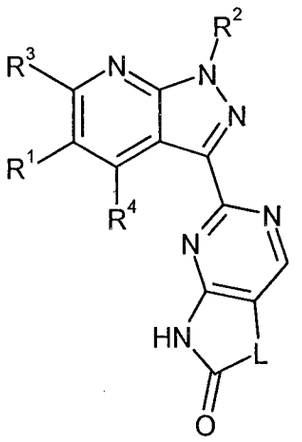
(V)

en la que L, R^1, R^2, R^3 y R^4 tienen cada uno los significados dados anteriormente y

X^1 representa cloro, bromo o yodo,

y después este se hace reaccionar con un disolvente inerte, en presencia

de un catalizador de metal de transición adecuado, para dar un compuesto de la fórmula (I-A),

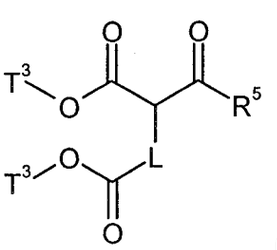


(I-A)

en la que L, R^1, R^2, R^3 y R^4 tienen cada uno los significados dados anteriormente,

o

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

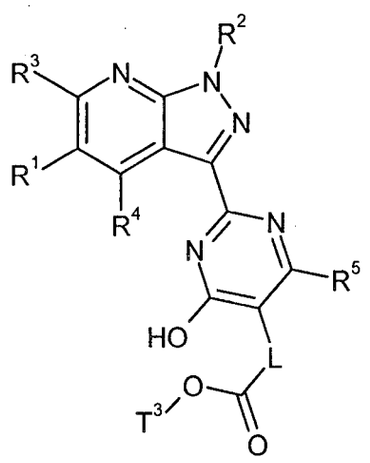


(VI)

en la que L y R^5 tienen cada uno los significados dados anteriormente y

T^3 representa alquilo (C_1-C_4),

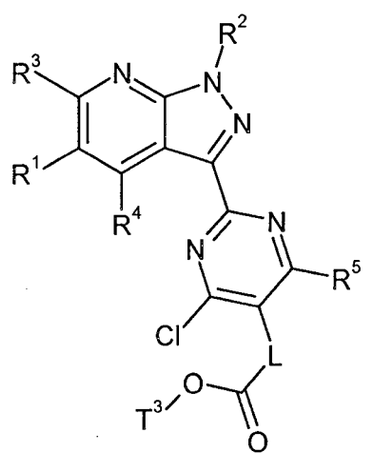
para dar un compuesto de la fórmula (VII),



(VII),

en la que L, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 y T^3 tienen cada uno los significados dados anteriormente,

después, esto se convirtió con cloruro de fosforilo en un compuesto de la fórmula (VIII)

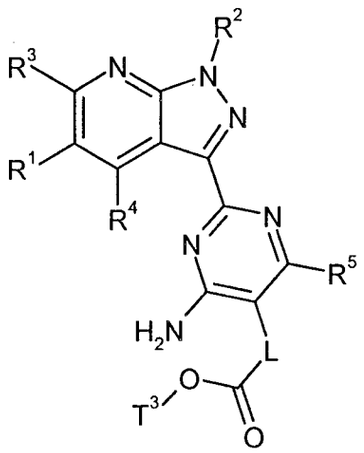


(VIII)

en la que L, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 y T^3 tienen cada uno los significados dados anteriormente,

a continuación se convierte, en un disolvente inerte, en un compuesto de azida correspondiente y esto se reduce directamente para dar un compuesto

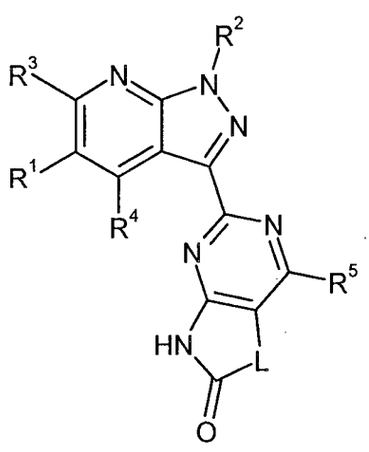
de la fórmula (IX)



(IX)

en la que L, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 y T^3 tienen cada uno los significados dados anteriormente,

y después este se hace reaccionar con un disolvente inerte, opcionalmente en presencia de una base adecuada, para dar un compuesto de la fórmula (I-B),

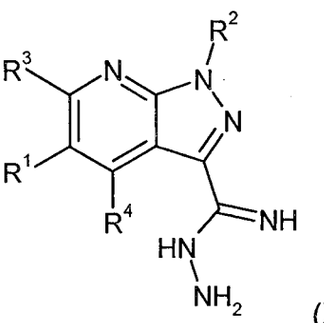


(I-B)

en la que L, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 y T^3 tienen cada uno los significados dados anteriormente,

o

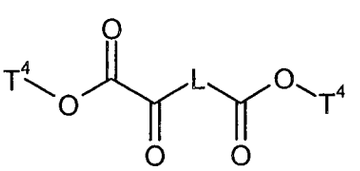
[C] se hace reaccionar, en un disolvente inerte, en presencia de una base adecuada con hidrato de hidrazina para dar un compuesto de la fórmula (X)



(X)

en la que R^1, R^2, R^3 y R^4 tienen cada uno los significados dados anteriormente,

después, esto se hace reaccionar en un disolvente inerte con un compuesto de la fórmula (XI)

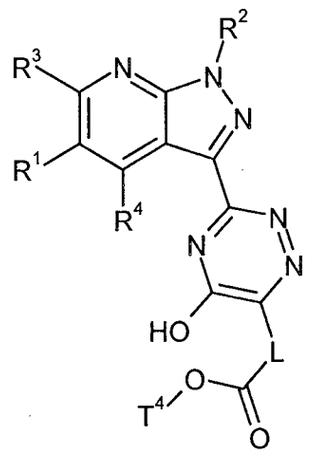


(XI)

en la que L tiene el significado dado anteriormente y

T^4 representa alquilo (C_1-C_4),

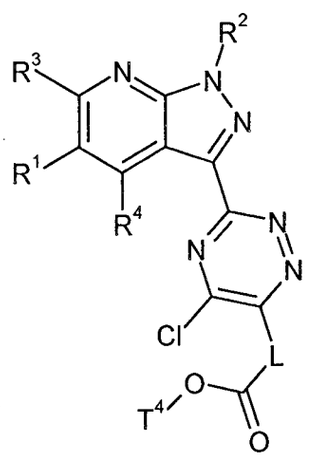
para dar un compuesto de la fórmula (XII),



(XII)

en la que L, R^1, R^2, R^3, R^4 y T^4 tienen cada uno los significados dados anteriormente,

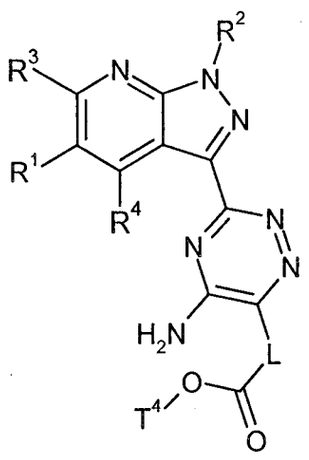
después, esto se convierte con cloruro de fosforilo en un compuesto de la fórmula (XIII)



(XIII)

en la que L, R^1, R^2, R^3, R^4 y T^4 tienen cada uno los significados dados anteriormente,

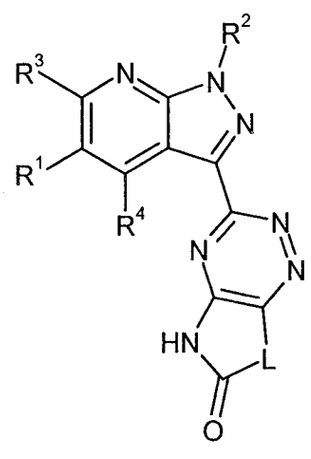
y esto se hace reaccionar directamente con amoniaco para dar un compuesto de la fórmula (XIV)



(XIV)

en la que L, R^1, R^2, R^3, R^4 y T^4 tienen cada uno los significados dados anteriormente,

y finalmente se cicla en un disolvente inerte, opcionalmente en presencia de una base adecuada, para dar un compuesto de la fórmula (I-C)



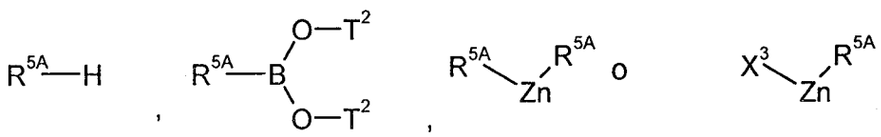
(I-C)

en la que L, R^1, R^2, R^3 y R^4 tienen cada uno los significados dados anteriormente,

o

[D] un compuesto de la fórmula (V) se hace reaccionar, en un

disolvente inerte, en presencia de un catalizador de metal de transición adecuado, con un compuesto de las fórmulas (XV-A), (XV-B), (XV-C) o (XV-D)



(XV-A) (XV-B) (XV-C) (XV-D),

en las que

R^{5A} en (XV-A) representa alquenilo (C_2-C_4) o alquinilo (C_2-C_4),

R^{5A} en (XV-B), (XV-C) y (XV-D) representa halógeno, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C_1-C_4), alquenilo (C_2-C_4), alquinilo (C_2-C_4), ciclopropilo, ciclobutilo, fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros,

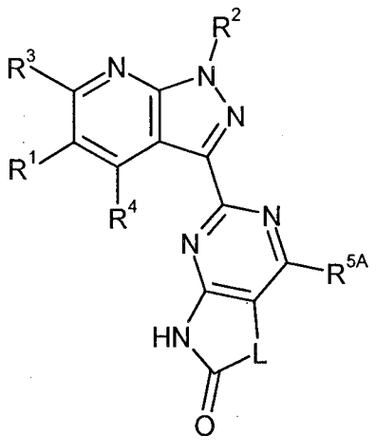
en el que alquilo (C_1-C_4), alquenilo (C_2-C_4), alquinilo (C_2-C_4), fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros están sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independiente los unos de los otros entre el grupo que consiste en flúor, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C_1-C_4), difluorometoxi, trifluorometoxi, alcoxi (C_1-C_4), alcoxicarbonilo (C_1-C_4), ciclopropilo y ciclobutilo,

T^2 es hidrógeno o alquilo (C_1-C_4), o ambos radicales R^{11} forman juntos un puente $-C(CH_3)_2-C(CH_3)_2-$,

y

X^3 representa bromo o yodo,

para dar un compuesto de la fórmula (I-D)



(I-D)

en la que n, L, R^1, R^2, R^3, R^4 y R^{5A} tienen cada uno los significados dados anteriormente,

o

[E] un compuesto de la fórmula (V) se convierte mediante reacción con un compuesto de la fórmula (XVI)

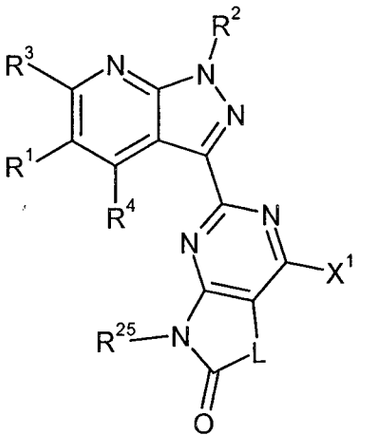
$$R^{25}—Y \quad \text{(XVI)}$$

en la que R^{25} representa 4-metoxibencilo (PMB) o trimetilsililetiloximetilo (SEM)

y

Y representa cloro,

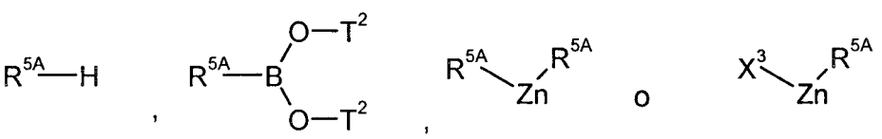
en un disolvente inerte, en presencia de una base adecuada en un compuesto de la fórmula (XVII)



(XVII)

en la que L, R^1, R^2, R^3, R^4, X^1 y R^{25} tienen los significados dados anteriormente,

y después se hace reaccionar, en un disolvente inerte, en presencia de un catalizador de metal de transición adecuado, con un compuesto de las fórmulas (XV-A), (XV-B), (XV-C) o (XV-D)



(XV-A) (XV-B) (XV-C) (XV-D),

en las que

R^{5A} en (XV-A) representa alquenilo (C_2-C_4) o alquinilo (C_2-C_4),

R^{5A} en (XV-B), (XV-C) y (XV-D) representa halógeno, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C_1-C_4), alquenilo (C_2-C_4), alquinilo (C_2-C_4), ciclopropilo, ciclobutilo, fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros,

en el que alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_4), alquinilo (C_2-C_4), fenilo y

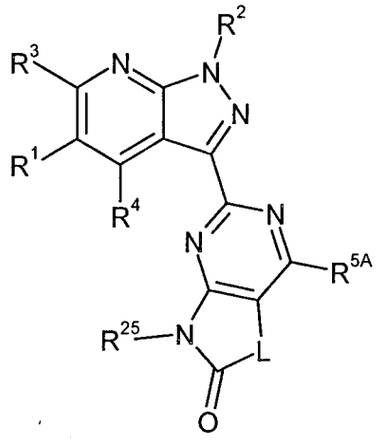
heteroarilo de 5 o 6 miembros están sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independiente los unos de los otros entre el grupo que consiste en ciano, flúor, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C_1-C_4), difluorometoxi, trifluorometoxi, alcoxi (C_1-C_4), alcoxicarbonilo (C_1-C_4), hidroxi, hidroxicarbonilo, ciclopropilo y ciclobutilo,

T^2 es hidrógeno o alquilo (C_1-C_4), o ambos radicales R^{11} forman juntos un puente $-C(CH_3)_2-C(CH_3)_2-$,

y

X^3 representa bromo o yodo,

para dar un compuesto de la fórmula (XVIII),



(XVIII)

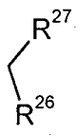
en la que n, L, R^1, R^2, R^3, R^4, R^{5A} y R^{25} tienen cada uno los significados dados anteriormente,

y a partir de este, se retira el grupo protector PMB mediante reacción con una mezcla de anhídrido trifluorometanosulfónico y ácido trifluoroacético o ácido trifluoroacético y ácido trifluorometanosulfónico o nitrato amónico de cerio

(IV) y el grupo protector SEM inicialmente por reacción con ácido trifluoroacético y después con ácido mineral acuoso en disolventes adecuados,

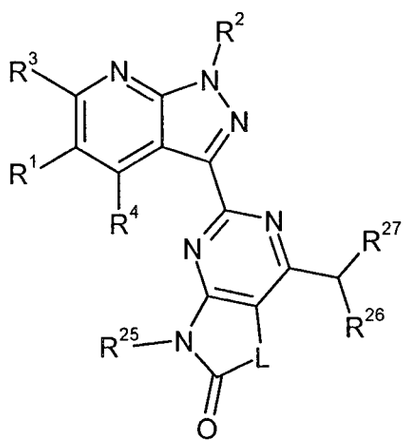
o

[F] un compuesto de la fórmula (XVII) se convierte mediante reacción con un compuesto de la fórmula (XIX)



(XIX)

en un disolvente inerte, en presencia de una base adecuada, en un compuesto de la fórmula (XX)



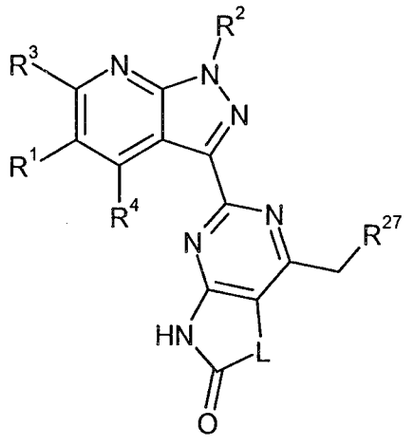
(XX)

en la que L, R^1, R^2, R^3, R^4 y R^{25} tienen los significados dados anteriormente y

R^{26} y R^{27}, independientemente entre sí, representan ciano, o alcoxicarbonilo (C_1-C_4),

y posteriormente, el grupo protector R^{25} se retira como se describe en [E],

donde mediante hidrólisis y descarboxilación se forma el compuesto (1-E)

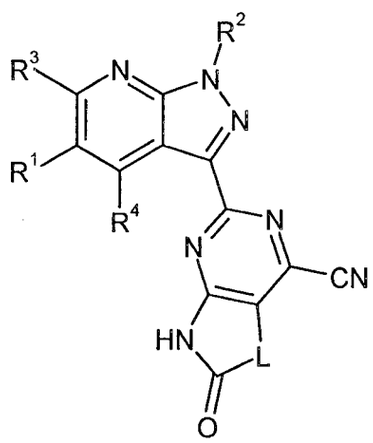


(1-E),

o

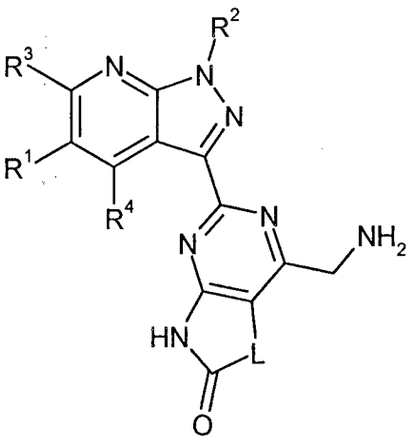
[G] un compuesto de la fórmula (V) se convierte mediante reacción con CuCN, en un disolvente inerte, en un compuesto (XXI)

en la que L, R^1, R^2, R^3 y R^4 tienen los significados mencionados anteriormente



(XXI),

y esto se convierte, mediante hidrogenación de acuerdo con procedimientos habituales conocidos, en una amina de la formula (1-F)



(1-F)

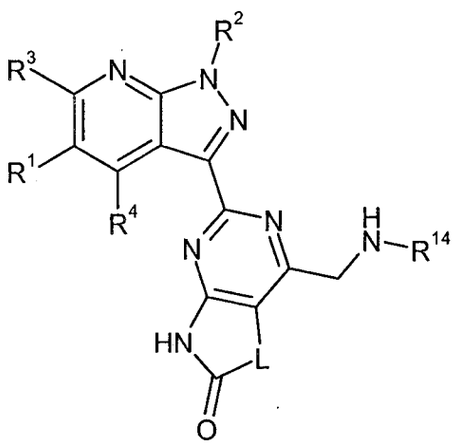
en la que L, R^1, R^2, R^3 y R^4 tienen los significados mencionados anteriormente,

y finalmente esto se hace reaccionar, en un disolvente inerte, en presencia de una base adecuada con un compuesto de la fórmula (XXII)

$$R^{14'}—X^1 \quad \text{(XXII)}$$

en la que $R^{14'}$ tiene los significados mencionados anteriormente para R^{14}, con la excepción de que $R^{14'}$ no puede representar hidrógeno,

X^1 representa un grupo saliente sustituible, en particular cloro, bromo, yodo, mesilato, triflato o tosilato, para dar un compuesto de la fórmula (1-G),



(1-G),

y, si fuera adecuado, los compuestos resultantes de las fórmulas (I-A), (I-B), (I-C), (I-D), (I-E), (I-D) y (I-G) se convierten opcionalmente con los disolventes adecuados (i) y/o ácidos o bases (ii), en los solvatos, sales y/o solvatos de las sales de los mismos.

10. Compuesto de la fórmula (I) como se define en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 8 para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades.

11. Uso de un compuesto de la fórmula (I) como se define en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 8 para el tratamiento y/o la prevención de insuficiencia cardiaca, angina de pecho, hipertensión, hipertensión pulmonar, isquemias, trastornos vasculares, trastornos tromboembólicos, trastornos fibróticos y arteriosclerosis.

12. Medicamento que comprende un compuesto de la fórmula (I) como se define en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 8 en combinación con un excipiente inerte, no tóxico y farmacéuticamente aceptable.

13. Medicamento que comprende un compuesto de la fórmula (I) como se define en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 8 en combinación con un principio activo adicional seleccionado de grupo que consiste en nitratos orgánicos, donantes de NO, inhibidores de GMPc-PDE, agentes antitrombóticos, agentes hipotensores y modificadores del metabolismo de los lípidos.

14. Medicamento de acuerdo con las Reivindicaciones 12 o 13 para el tratamiento y/o la prevención de insuficiencia cardiaca, angina de pecho, hipertensión, hipertensión pulmonar, isquemias, trastornos vasculares, insuficiencia renal, trastornos tromboembólicos, trastornos fibróticos y arteriosclerosis.

15. Procedimiento para el tratamiento y/o la prevención de insuficiencia cardiaca, angina de pecho, hipertensión, hipertensión pulmonar, isquemias, trastornos vasculares, insuficiencia renal, trastornos tromboembólicos y arteriosclerosis en seres humanos y animales usando una cantidad efectiva de al menos un compuesto de la fórmula (I) como se define en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 8, o de un medicamento como se define en cualquiera de

las reivindicaciones 12 a 14.

RESUMEN

PIRIMIDINAS Y TRIAZINAS FUSIONADAS SUSTITUIDAS Y SU USO

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

391

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO TEMATICO

PATENTE DE INVENCION _X_ PCT _X_ MODELO DE UTILIDAD ___ DISEÑO INDUSTRIAL ___

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud:
(51) Clasificación Internacional :

(71)Solicitante(s) **BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT & BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH**

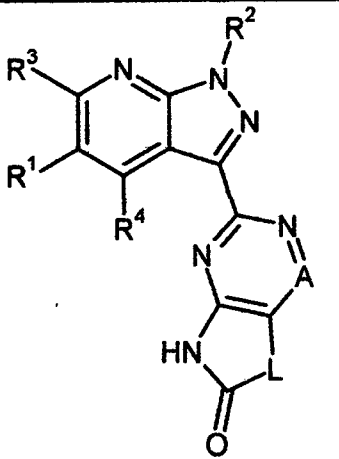
(72)Inventor(es): **FOLLMANN, Markus; STASCH, Johannes-Peter; REDLICH, Gorden; GRIEBENOW, Nils; LANG, Dieter; WUNDER, Frank; HÜBSCH, Walter VAKALOPOULOS, Alexandros; TERSTEEGEN, Adrian**

(74) Apoderado: **JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS**

(30) Prioridad	(31) *No. Prioridad*	32) *Fecha*	(33) *País*
	10 2012 200 349.5	**11/01/2012**	**DE**

(85) Fecha límite inicio fase nacional: **11/08/2014**
(86) Datos relativos a la presentación de la solic. PCT
Fecha de presentación de la solicitud: **10/01/2013**
No. de solicitud **PCT/EP2013/050381**

(87) Publicación internacional:
Fecha: **18/07/2013**
No.Publicación: **WO2013/104703 A1**



(54)Titulo **PIRIMIDINAS Y TRIAZINAS FUSIONADAS SUSTITUIDAS Y SU USO**

(57) Resumen: Un compuesto de la fórmula (I), en la que A representa nitrógeno o CR^5, donde R^5 representa hidrógeno, deuterio, cloro, yodo, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_4), alquinilo (C_2-C_4), ciclopropilo, ciclobutilo, fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros que está unido mediante carbono, en el que alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_4), alquinilo (C_2-C_4), fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros que está unido mediante carbono pueden estar **CONTINUA AL RESPALDO**

cada uno sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo que comprende ciano, flúor, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C1-C4), difluorometoxi, trifluorometoxi, alcoxi (C_1-C_4), alcoxicarbonilo (C_1-C_4), hidroxi, hidroxicarbonilo, ciclopropilo, ciclobutilo y -(C=O)-$NR^{21}R^{22}$

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

PATENTE DE INVENCIOB _X_ PCT _X_ MODELO DE UTILIDAD ___ DISEÑO INDUSTRIAL __

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud:
(51) Clasificación Internacional :

(71)Solicitante (s) **BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT & BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH**

(72) Inventor(es) **FOLLMANN, Markus; STASCH, Johannes-Peter; REDLICH, Gorden; GRIEBENOW, Nils LANG, Dieter; WUNDER, Frank; HÜBSCH, Walter; VAKALOPOULOS, Alexandros; TERSTEEGEN, Adrian**

(74) Apoderado: **JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS**

(30) Prioridad	(31)	*No. Prioridad*	32)	*Fecha*	(33)	*País*
		10 2012 200 349.5		**11/01/2012**		**DE**

(85) Fecha inicio fase nacional: **11/08/2014**
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT
Fecha de presentación de la solicitud: **10/01/2013**
No. de solicitud **PCT/EP2013/050381**

(87) Publicación internacional
Fecha: **18/07/2013** Fecha (dd/mm/aa)
N° publicación: **WO2013/104703 A1**

(54) Titulo: **PIRIMIDINAS Y TRIAZINAS FUSIONADAS SUSTITUIDAS Y SU USO**

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT

(21) N° de solicitud:
(22)Fecha de solicitud:

(30) Prioridad (31) No. Prioridad (32) Fecha (33) País
102012 200 349.5 **11/01/2012** **DE**

(51) Int Cl:
(71)Solicitante(s) **BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT**
BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH
(72) Inventor(es) **FOLLMANN, Markus**
STASCH, Johannes-Peter
REDLICH, Gorden
GRIEBENOW, Nils
LANG, Dieter
WUNDER, Frank
HÜBSCH, Walter
VAKALOPOULOS, Alexandros
TERSTEEGEN, Adrian
(74) Apoderado: **JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS**

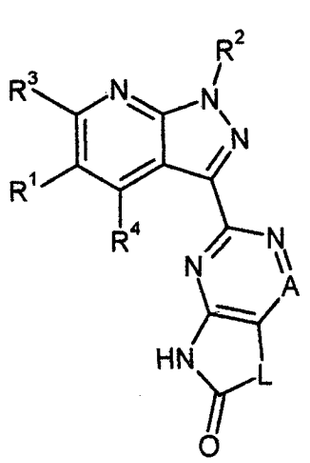
(85) Fecha límite inicio fase nacional: **11/08/2014**
Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT
Fecha de presentación de la solicitud **10/01/2013**
No. de solicitud **PCT/EP2013/050381**

(87)Publicación Internacional
Fecha: **18/07/2013** (dd/mm/aa)
N° publicación: **WO2013/104703 A1**

(54) Titulo: **PIRIMIDINAS Y TRIAZINAS FUSIONADAS SUSTITUIDAS Y SU USO**

Resumen

Un compuesto de la fórmula (I), en la que
A representa nitrógeno o CR^5,
donde
R^5 representa hidrógeno, deuterio, cloro, yodo, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_4), alquinilo (C_2-C_4), ciclopropilo, ciclobutilo, fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros que está unido mediante carbono,
en el que alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_4), alquinilo (C_2-C_4), fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros que está unido mediante carbono pueden estar cada uno sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo que comprende ciano, flúor, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C1-C4), difluorometoxi, trifluorometoxi, alcoxi (C_1-C_4), alcoxicarbonilo (C_1-C_4), hidroxi, hidroxicarbonilo, ciclopropilo, ciclobutilo y -(C=O)-$NR^{21}R^{22}$



394

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0064748

Bogotá D.C., Junio 18 de 2014 - 14:02:37

RECIBIDO DE : MARIO DELGADO ECHEVERRY E HIJOS LTDA NI 800.020.909

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	648613221	18/06/2014	9.448.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCION	515.000.00	515.000.00
				$515.000.00

SON: **QUINIENTOSQUINCE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
****

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. RC1 /EP2013050381

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 14-146937- -00000-0000
Fecha: 2014-07-08 16:56:38 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 395 396

395

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0071043

Bogotá D.C., Julio 07 de 2014 - 11:22:53

RECIBIDO DE : MARIO DELGADO ECHEVERRY E HIJOS LTDA NI 800.020.909 RE

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
RECIBO DE CA	999999999	40187	11/04/2014		31.000.00
RECIBO DE CA	999999999	40188	11/04/2014		31.000.00
RECIBO DE CA	999999999	56298	28/05/2014		93.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
5	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	31.000.00	155.000.00
				$155.000.00

SON: **CIENTO CINCUENTA Y CINCO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE*

Responsable: _____
-*****-

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. RC1E20131050381

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 14-146937- -00000-0000

Fecha: 2014-07-08 16:56:38 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: ~~395~~ 396

396

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 14-146937- -00000-0000

Fecha: 2014-07-08 16:56:38 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: ~~395~~ 396

PATENTE DE INVENCIÓN ☐ MODELO DE UTILIDAD ☐ Art 33 Decisión 486/00

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Descripción de la invención
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCIÓN PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

- ☒ Indicación que se solicita una PCT
- ☒ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☒ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☒ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ (Art. 119 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita Diseño industrial
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ (Art. 92 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐