República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) BR 112012030010-5 A2

(22) Data do Depósito: 24/05/2011

(43) Data da Publicação Nacional: 01/09/2020

(54) Título: 5-FLÚOR-1H-PIRAZOLOPIRIDINAS SUBSTITUÍDAS E SEU USO

(51) Int. Cl.: C07D 471/04; A61K 31/437; A61P 9/00; A61P 15/00.

(30) Prioridade Unionista: 26/05/2010 DE 10 2010 021 637.2.

(71) Depositante(es): BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH.

(72) Inventor(es): MARKUS FOLLMANN; JOHANNES-PETER STASCH; GORDEN REDLICH; JENS ACKERSTAFF; NILS GRIEBENOW; WALTER KROH; ANDREAS KNORR; EVA-MARIA BECKER; FRANK WUNDER; VOLKHART MIN-JIAN LI; ELKE HARTMANN; JOACHIM MITTENDORF; KARL-HEINZ SCHELEMMER; ROLF JAUTELAT; DONALD BIERER.

(86) Pedido PCT: PCT EP2011058431 de 24/05/2011

(87) Publicação PCT: WO 2011/147809 de 01/12/2011

(85) Data da Fase Nacional: 26/11/2012

(57) Resumo: 5-FLÚOR-1H-PIRAZOLOPIRIDINAS SUBSTITUÍDAS E SEU USO. O presente pedido de patente refere-se a nova 5-flúor-1H-pirazolopiridinas substituídas, a processos para sua preparação, ao seu uso sozinhas ou em combinações para o tratamento e/ou profilaxia de doenças, assim como seu uso para preparação de medicamentos para o tratamento e/ou profilaxia de doenças, em particular para o tratamento e/ou profilaxia de distúrbios cardiovasculares.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"5-FLÚOR-1H-PIRAZOLOPIRIDINAS SUBSTITUÍDAS E SEU USO".**

O presente pedido de patente refere-se a novas 5-flúor-1H-pirazolopiridinas substituídas, a processos para sua preparação, a seu uso individualmente ou em combinações para tratamento e/ou profilaxia de doenças, assim como a seu uso para preparação de medicamentos para o tratamento e/ou profilaxia de doenças, em particular para o tratamento e/ou profilaxia de doenças cardiovasculares.

Um dos mais importantes sistemas de transmissão celular em células mamíferas é monofosfato de guanosina cíclico (cGMP). Junto com monóxido de nitrogênio (NO), que é liberado do endotélio e transmite sinais hormonais e mecânicos, ele forma o sistema NO/cGMP. As guanilato ciclases catalisam a biossíntese de cGMP do trifosfato de guanosina (GTP). Os representantes conhecidos desta família podem ser divididos em dois grupos, ou segundo as características estruturais ou de acordo com o tipo de ligantes: as guanilato ciclases particuladas simuláveis por peptídeos natriuréticos, e as guanilato ciclases solúveis, que podem ser estimuladas por NO. As guanilato ciclases solúveis consistem de duas subunidades, e muito provavelmente contêm um hemo por heterodímero, que é parte do centro regulatório. Este tem uma importância central para o mecanismo de ativação. NO é capaz de ligar o átomo de ferro do hemo, e assim a atividade da enzima é visivelmente aumentada. Preparados livres de hemo, por outro lado, não podem ser estimulados por NO. Monóxido de carbono (CO) também é capaz de se ligar ao átomo de ferro central de hemo, mas a estimulação por CO é visivelmente menor do que aquela por NO.

Através da formação de cGMP e da regulação resultante de fosfodiesterases, canais de íons e quinases de proteína, a guanilato ciclase desempenha um papel importante em vários processos fisiológicos, em particular no relaxamento e proliferação de células musculares lisas, na agregação de plaquetas e adesão de plaquetas, e na transmissão de sinal neuronal, assim como em doenças que são baseadas em um distúrbio dos processos acima mencionados. Sob condições patofisiológicas, o sistema

NO/cGMP pode ser suprimido, o que por exemplo, pode levar a pressão sanguínea elevada, ativação de plaquetas, aumento da proliferação celular, disfunção endotelial, ateroesclerose, angina pectoris, insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio, tromboses, derrame e disfunção sexual.

Devido à alta eficácia esperada e aos poucos efeitos colaterais uma possibilidade de tratamento de tais doenças, que tem como alvo a influência da via do sinal de cGMP em organismos e é independente de NO, é uma abordagem promissora.

Para estimulação terapêutica da guanilactociclase solúvel foram empregados até agora exclusivamente compostos, tais como nitratos orgânicos, cuja eficácia é baseada em NO. Isto é formado por bioconversão e ativa a guanilato ciclase solúvel atacando o átomo central de ferro de hemo. Além dos efeitos colateriais, o desenvolvimento da tolerância é decisivamente uma desvantagem deste tipo de tratamento.

Nos últimos anos algumas substâncias foram descritas, que estimulam a glunilatociclase solúvel diretamente, isto é sem liberação prévia de NO, tal como por exemplo, 3-(5'-hidroximetil-2'-furil)-1-benzilindazola [YC-1; Wu et al., *Blood* 84 (1994), 4226; Mulsch et al., *Brit. J. Pharmacol.* 120 (1997), 681], ácidos graxos [Goldberg et al., *J. Biol. Chem.* 252 (1977), 1279], hexafluorfosfato de difeniliodônio [Pettibone et al., *Eur. J. Pharmacol.* 116 (1985), 307], isoliquiritigenina [Yu et al., *Brit. J. Pharmacol.* 114 (1995), 1587] e vários derivados de pirazola substituídos (WO 98/16223).

Como estimuladores de guanilato ciclase solúvel são divulgados no WO 00/06569 derivados de pirazol fundidos, e no WO 03/095451 3-pirimidinilirazolopiridinas substituídas por carbamato.

Foi objeto da presente invenção a preparação de novas substâncias, que atuam como estimuladores da glunilato ciclase solúvel e apresentam um perfil terapêutico igual ou aperfeiçoado perante ao dos compostos conhecidos no estado da técnica, como por exemplo, tendo em vista suas propriedades *in vivo*, como por exemplo, seu comportamento farmacocinético e farmacodinâmico e/ou sua relação dose-atividade.

A presente invenção fornece compostos da fórmula geral (I)



(I),

na qual

R^1 representa hidrogênio ou (C_1-C_4)-alquila,

sendo que (C_1-C_4)-alquila pode ser substituída por um ou dois substituintes, independentes um do outro, selecionados do grupo flúor e trifluormetila,

assim como seus *N*-óxidos, sais, solvatos, sais dos *N*-óxidos e solvatos dos N-óxidos e sais.

Compostos de acordo com a invenção são os compostos da fórmula (I) e seus *N*-óxidos, sais, solvatos e solvatos dos *N*-óxidos e sais, os compostos abrangidos pela fórmula (I), das fórmulas especificadas aqui posteriormente, e os seus *N*-óxidos, sais, solvatos e solvatos dos *N*-óxidos e sais, assim como os compostos abrangidos pela fórmula (I) e especificados aqui posteriormente como exemplos de trabalho e os seus *N*-óxidos, sais, solvatos e solvatos dos *N*-óxidos e seus sais, desde que os compostos abrangidos pela fórmula (I) e especificados aqui posteriormente não sejam ainda *N*-óxidos, sais, solvatos e solvatos dos *N*-óxidos e sais.

Como sais no contexto da presente invenção, são preferidos sais fisiologicamente compatíveis dos compostos de acordo com a invenção. Também estão abrangidos sais que não são propriamente apropriados para aplicações farmacêuticas, mas podem ser empregados, por exemplo, para o isolamento ou purificação dos compostos de acordo com a invenção.

Sais fisiologicamente compatíveis dos compostos de acordo com a invenção incluem sais de adição de ácido de ácidos minerais, ácidos

carboxílicos e ácidos sulfônicos, por exemplo, sais do ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanossulfônico, ácido etanossulfônico, ácido toluenossulfônico, ácido benzenossulfônico, ácido naftalenodissulfônico, ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoracético, ácido propiônico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico, e ácido benzóico.

Sais fisiologicamente compatíveis dos compostos de acordo com a invenção também incluem sais de bases convencionais, como por exemplo, e de preferência sais de metal alcalino (p.ex. sais de sódio e sais de potássio), sais de metal alcalinoterroso (p.ex. sais de cálcio e sais de magnésio) e sais de amônio, derivados de amônia ou aminas orgânicas contendo de 1 até 16 átomos de carbono, como exemplo e de preferência etilamina, dietilamina, trietilamina, etildi-isopropil amina, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, diciclo-hexilamina, dimetilaminoetanol, procaína, dibenzilamina, N-metilmorfolina, arginina, lisina, etilenodiamina e N-metilpiperidina.

São denominados de solvatos, no contexto da presente invenção, aquelas formas dos compostos de acordo com a invenção que, no estado sólido ou líquido, formam um complexo por coordenação com moléculas de solvente. Hidratos são uma forma especial dos solvatos, nos quais a coordenação ocorre com água. Como solvatos são preferidos, no contexto da presente invenção, os hidratos.

Dependendo de sua estrutura, os compostos de acordo com a invenção podem existir em diferentes formas isoméricas, i.e. na forma de isômeros configuracionais, ou se apropriado também os isômeros conformacionais (enanciômeros e/ou diastereômeros, incluindo aqueles no caso de atropisômeros). A presente invenção abrange, portanto, os enanciômeros ou diastereômeros e as suas respectivas misturas. Destas misturas de enanciômeros e/ou diastereômeros podem ser isolados de maneira conhecida constituintes uniformes estereoisoméricos; processos cromatográficos são de preferência usados para isto, em particular a cromatografia HPLC em uma fase aquiral e/ou quiral.

Desde que os compostos de acordo com a invenção possam ocorrer a forma tautomérica, a presente invenção abrange todas as formas tautoméricas.

A presente invenção abrange também todas as variantes isotópicas apropriadas dos compostos de acordo com a invenção. Pode ser compreendido aqui, por uma variante isotópica de um composto de acordo com a invenção, um composto no qual pelo menos um átomo, no composto de acordo com a invenção, foi trocado por um outro átomo de igual número atômico, entretanto com uma outra massa atômica do que a massa atômica usual ou principal na natureza, que usualmente ou predominantemente ocorre na natureza. Exemplos de isótopos, que podem ser incorporados em um composto de acordo com a invenção, são aqueles de hidrogênio, carbono, nitrogênio, oxigênio, fósforos, enxôfre, flúor, cloro, bromo e iodo, tais como ^{2}H (deutério), ^{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 e ^{131}I. Determinadas variantes isotópicas do composto de acordo com a invenção, especialmente aquelas nas quais um ou mais isótopos radioativos foram incorporados, podem ser de utilidade por exemplo, para o exame do mecanismo de ação ou da distribuição do composto ativo no corpo; devido à preparabilidade e detectabilidade comparativamente fáceis, são especialmente apropriados aqui compostos marcados com os isótopos ^{3}H ou ^{14}C. Além disso, a incorporação de isótopos, como por exemplo, de deutério, pode levar a determinadas vantagens terapêuticas, como consequência da maior estabilidade metabólica do composto, por exemplo, uma extensão da meia vida no corpo ou uma redução da dose ativa requisitada; tais modificações dos compostos de acordo com a invenção podem portanto se apropriado constituir também um modo de execução preferido da presente invenção. Variantes isotópicas dos compostos de acordo com a invenção podem ser preparadas por processos conhecidos pelos especialistas, por exemplo, pelos processos descritos mais abaixo e os processos descritos nos exemplos de trabalho, nos quais são empregadas as modificações isotópicas correspondentes dos respectivos reagentes e/ou seus compostos de partida.

Além disso, a presente invenção também engloba profármacos dos compostos de acordo com a invenção. O termo "profármacos" aqui refere-se a compostos os quais podem ser propriamente biologicamente ativos ou inativos, entretanto durante seu tempo de residência no corpo são convertidos nos compostos de acordo com a invenção (por exemplo, metabolicamente ou hidroliticamente).

No contexto da presente invenção, a menos que especificado de outra forma, os substituintes são definidos como se segue:

Alquila representa, no contexto da presente invenção, um radical alquila de cadeia reta ou ramificada contendo de 1 até 4 átomos de carbono. Por exemplo, e de preferência sejam mencionados: metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, isobutila, 1-metilpropila, terc-butila.

Halogênio representa, no contexto da presente invenção, flúor, cloro, bromo e iodo.

Se radicais nos compostos de acordo com a invenção são substituídos, os radicais podem ser, desde que nada diferente seja especificado, monossubstituídos ou polissubstituídos. No contexto da presente invenção, todos os radicais que ocorrem mais do que uma vez são definidos independentemente um do outro. Uma substituição por um, dois ou três substituintes iguais ou diferentes é preferida.

São preferidos, no contexto da presente invenção, os compostos da fórmula (I) na qual

R^1 representa hidrogênio ou metila,

onde metila pode ser substituída por um substituinte trifluormetila,

assim como seus sais, solvatos e solvatos dos sais.

Particularmente preferido no contexto da presente invenção, são os seguintes compostos da fórmula (I):

{4,6-diamino-2-[5-flúor-1-(2-fluorbenzil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pirimidin-5-il}carbamato de metila

{4,6-diamino-2-[5-flúor-1-(2-fluorbenzil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pirimidin-5-il}metilcarbamato de metila

{4,6-diamino-2-[5-flúor-1-(2-fluorbenzil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pirimidin-5-il}(2,2,2-trifluoretil)carbamato de metila

{4,6-diamino-2-[5-flúor-1-(2-fluorbenzil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pirimidin-5-il}carbamato hidrocloreto de metila

{4,6-diamino-2-[5-flúor-1-(2-fluorbenzil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pirimidin-5-il}carbamato sulfato de metila

{4,6-diamino-2-[5-flúor-1-(2-fluorbenzil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pirimidin-5-il}carbamato fosfato de metila

{4,6-diamino-2-[5-flúor-1-(2-fluorbenzil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pirimidin-5-il}carbamato mesilato de metila

metil {4,6-diamino-2-[5-flúor-1-(2-fluorbenzil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pirimidin-5-il}carbamato etano-1,2-dissulfonato

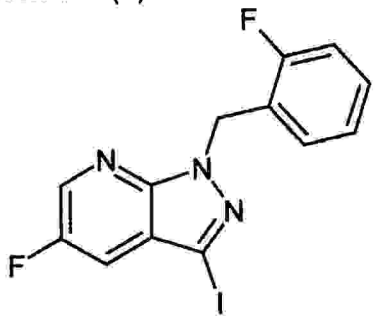
{4,6-diamino-2-[5-flúor-1-(2-fluorbenzil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pirimidin-5-il}carbamato maleato de metila

{4,6-diamino-2-[5-flúor-1-(2-fluorbenzil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pirimidin-5-il}carbamato nitrato de metila

As definições dos radicais individualmente especificadas nas respectivas combinações ou combinações preferidas dos radicais são, independentemente das respectivas combinações dos radicais especificados, também substituídas como desejado pelas definições dos radicais de outras combinações.

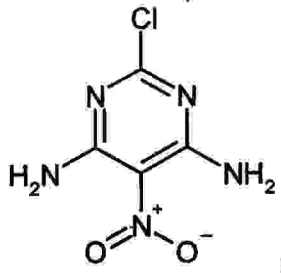
Combinações particularmente preferidas são de duas ou mais das faixas preferidas mencionadas acima.

Outro objeto da invenção é um processo para preparação dos compostos de acordo com a invenção da fórmula (I) caracterizado pelo fato de que o composto da fórmula (II)



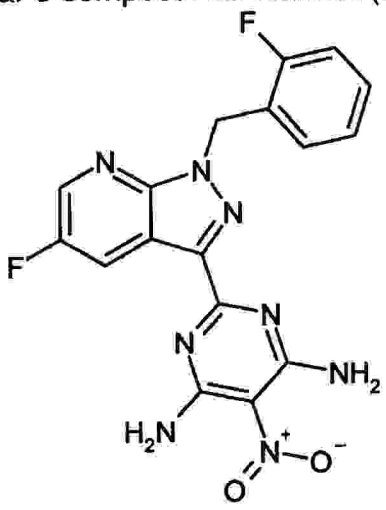
(II)

[A] é reagido em um solvente inerte na presença de hexabutilestanho e um catalisador de paládio apropriado com formação intermediária de uma espécie de estanho com o composto da fórmula (III)



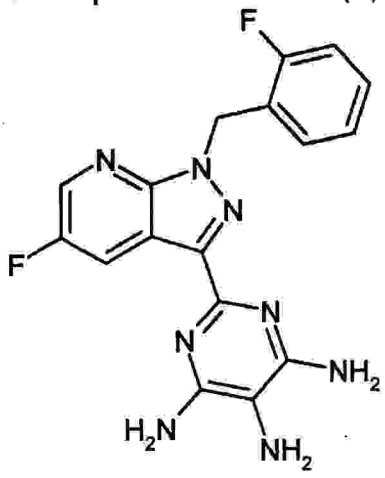
(III),

para originar o composto da fórmula (IV)



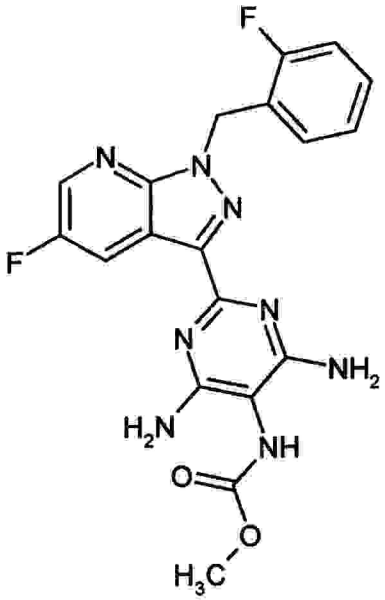
(IV),

este é então reduzido em um solvente inerte com um agente de redução apropriado para formar o composto da fórmula (V)



(V)

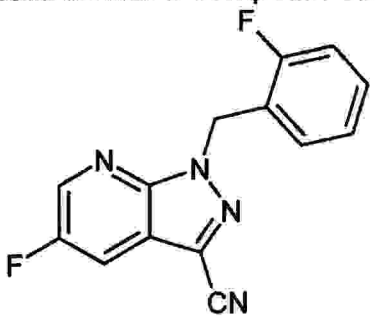
este em seguida é reagido na presença de uma base apropriada com ou sem solvente com metiléster de ácido clorofórmico para formar o composto da fórmula (I-A)



(I-A),

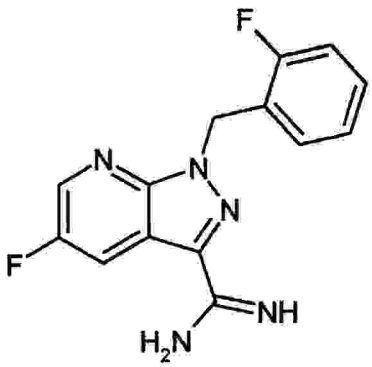
ou

[B] o composto da fórmula (II) é reagido em um solvente inerte com cianeto de cobre para formar o composto da fórmula (VI)



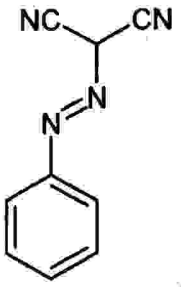
(VI),

este é a seguir convertido, sob condições ácidas, no composto da fórmula (VII)



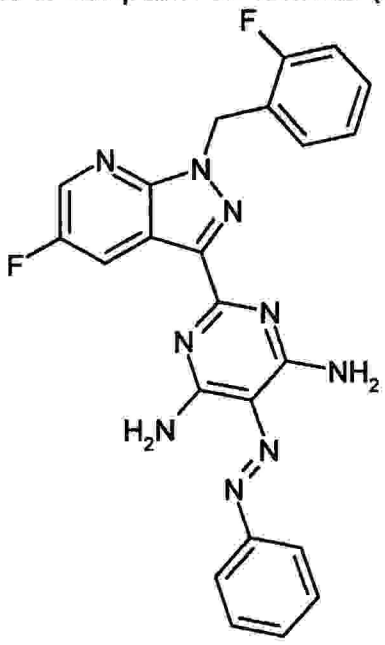
x H_3CCO_2H (VII),

este é a seguir reagido em um solvente inerte na presença de uma base apropriada com o composto da fórmula (VIII)



(VIII)

para originar o composto da fórmula (IX)



(IX),

e este em seguida é reduzido em um solvente inerte na presença de um agente de redução apropriado para originar o composto (V), e esse é subsequentemente reagido de acordo com o processo [A] para originar o composto (I-A),

ou

[C] o composto da fórmula (I-A) é reagido em um solvente inerte na presença de uma base apropriada com um composto da fórmula (X)

$R^{1A}—X^1$ (X) ,

na qual

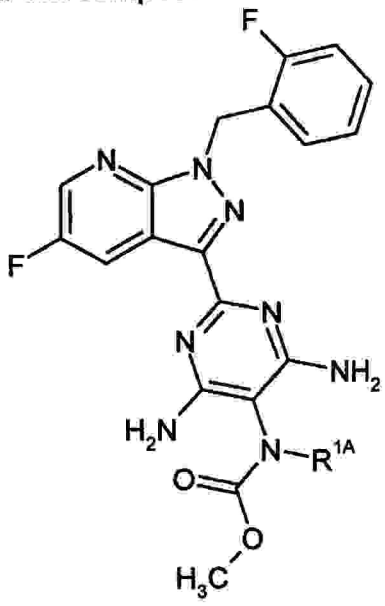
R^{1A} representa (C_1-C_4)-alquila,

sendo que (C_1-C_4)-alquila pode ser substituída por um ou dois substituintes independentemente um do outro selecionados do grupo flúor e triflúormetila,

e

X^1 representa um grupo de partida, como por exemplo, halogênio, em particular bromo ou iodo, triclorometanossulfonato, mesilato ou tosilato

para formar um composto da fórmula (I-B)



(I-B)

na qual R^{1A} tem o significado dado acima,

e se apropriado os compostos resultantes das fórmulas (I-A) e (I-B), convertidos com (i) os solventes e/ou (ii) ácidos ou bases apropriados para formar seus solvatos, sais e/ou solvatos dos sais.

Solventes inertes para a etapa de processo (II) + (III) → (IV) são, por exemplo, álcoois tais como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol ou terc-butanol, éteres, tais como dietil éter, dioxanas, tetrahidrofurano, glicol dimetil éter ou dietileno glicol dimetil éter, hidrocarbonetos, tais como benzeno, xileno, tolueno, hexano, ciclo-hexano ou frações de óleo mineral, ou outros solventes, tais como dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), *N,N'*-dimetilpropileno ureia (DMPU), dimetilacetamida, *N*-metilpirrolidona (NMP), piridina, acetonitrila, sulfolana ou também água. Também é possível utilizar misturas dos solventes mencionados. É dada preferência a dioxana.

Catalisadores de paládio apropriados para a etapa do processo (II) + (III) → (IV) são, por exemplo, paládio em carvão ativado, acetato de paládio(II), tetracis(trifenilfosfina)paládio(0), cloreto de

bis(trifenilfosfina)paládio(II), cloreto de bis(acetonitrila) paládio(II) e o complexo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaládio (II) / diclorometano, se apropriado em combinação com ligantes de fosfano adicionais, tais como, por exemplo, (2-bifenil)di-*terc*-butilfosfina, diciclo-hexil[2',4',6'-tris(1-metiletil)bifenil-2-il]fosfano (XPHOS), bis(2-fenilfosfinofenil) éter (DPEphos) ou 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (Xantphos) [cf., por exemplo, Hassan J. et al., *Chem. Rev.* **102**, 1359-1469 (2002)]. De preferência é empregado tetracis(trifenilfosfina)paládio(0).

A reação (II) + (III) → (IV) é geralmente executada em uma faixa de temperatura de +20°C até +180°C, de preferência de +50°C até +120°C, se apropriado em um micro-ondas. A reação pode ser realizada à pressão atmosférica, elevada ou reduzida (por exemplo, de (0,5 até 5 bar)). Em geral trabalha-se à pressão atmosférica.

As reduções (IV) → (V) e (IX) → (V) ocorrem na presença de um catalisador apropriado em um solvente inerte em uma faixa de temperatura de +20°C até +40°C sob pressão atmosférica de hidrogênio.

Solventes inertes para as reduções (IV) → (V) e (IX) → (V) são, por exemplo, álcoois tais como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol ou terc-butanol, éteres, tais como dietil éter, dioxano, tetra-hidrofurano, glicol dimetil éter ou dietileno glicol dimetil éter, ou outros solventes, tais como dimetilformamida (DMF), sulfóxido de dimetila (DMSO), *N,N'*-dimetilpropilenoureia (DMPU), *N*-metilpirrolidona (NMP), piridina, acetonitrila ou também água. É igualmente possível empregar misturas dos solventes mencionados. São preferidos DMF e piridina.

Catalisadores apropriados para as reações (IV) → (V) e (IX) → (V) são, por exemplo, paládio em carvão ativado, platina em carbono, hidróxido de paládio ou níquel Raney.

As reduções (IV) → (V) e (IX) → (V) podem ser realizadas empregando alternativamente um metal ou sais metálicos, tais como, por exemplo, ferro, zinco ou cloreto de estanho(II) em um ácido apropriado, tal como por exemplo, cloreto de hidrogênio /ácido clorídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico ou ácido acético em uma faixa de temperatura de +20°C até

+140°C.

Solventes inertes para a etapa do processo (V) → (I-A) são, por exemplo, álcoois, tais como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol ou terc-butanol, éteres tais como dietil éter, dioxano, tetra-hidrofurano, glicol dimetil éter ou dietileno glicol dimetil éter, hidrocarbonetos halogenados, tais como diclorometano, triclorometano, tetracloreto de carbono, tricloroetileno ou clorobenzeno, hidrocarbonetos, tais como benzeno, xileno, tolueno, hexano, ciclo-hexano ou frações de óleo mineral, ou outros solventes, tais como dimetilformamida (DMF), sulfóxido de dimetila (DMSO), *N,N'*-dimetilpropilenoureia (DMPU), *N*-metilpirrolidona (NMP), acetonitrila ou também água. É igualmente possível usar misturas dos solventes mencionados. São preferidos dimetilformamida e tolueno e também uma mistura de dimetilformamida e tolueno.

Bases apropriadas para a etapa de processo (V) → (I-A) são hidretos alcalinos, tais como hidreto de sódio, hidróxidos alcalinos, tais como, por exemplo, hidróxido de lítio, hidróxido de sódio ou hidróxido de potássio, carbonatos alcalinos, tais como carbonato de lítio, carbonato de sódio, carbonato de potássio, ou carbonato de césio, hidrogenocarbonatos alcalinos, tais como hidrogenocarbonato de sódio ou hidrogenocarbonato de potássio, alcoolatos alcalinos, tais como metanolato de sódio ou metanolato de potássio, etanolato de sódio ou etanolato de potássio ou terc-butilato de potássio, ou aminas orgânicas, tais como trietilamina, di-isopropiletilamina, piridina, 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) ou 1,5-diazabiciclo[4.3.0]non-5-eno (DBN). Piridina é preferida.

A reação (V) → (I-A) é em geral realizada em uma faixa de temperatura de -10°C até +30°C, de preferência de 0°C até +20°C. A reação pode ser realizada à pressão atmosférica, elevada ou reduzida (por exemplo, de (0,5 até 5 bar)). A reação é geralmente realizada à pressão atmosférica.

Solventes inertes para a etapa de processo (II) → (VI) são, por exemplo, éteres, tais como dietil éter, dioxano, tetra-hidrofurano, glicol dimetil éter ou dietileno glicol dimetil éter, hidrocarbonetos, tais como benzeno,

xileno, tolueno, hexano, ciclo-hexano ou frações de óleo mineral, ou outros solventes, tais como dimetilformamida (DMF), sulfóxido de dimetila (DMSO), *N,N'*-dimetilpropilenoureia (DMPU), *N*-metilpirrolidona (NMP), piridina ou acetonitrila. É igualmente possível empregar misturas dos solventes mencionados. É dada preferência a DMSO.

A reação (II) → (VI) em geral é realizada em uma faixa de temperatura de +20°C até +180°C, de preferência de +100°C até +160°C, se apropriado em um micro-ondas. A reação pode ser realizada à pressão atmosférica, atmosférica ou reduzida (por exemplo, de (0,5 até 5 bar)). A reação é geralmente realizada à pressão atmosférica.

A reação (VI) → (VII) ocorre segundo os processos conhecidos pelo especialista em um processo de duas etapas, primeiramente sob formação do iminoéster com metanolato de sódio em metanol a 0°C até +40°C e subsequentemente adição nucleofílica de um equivalente de amônia, tal como, por exemplo, amônia ou cloreto de amônio em ácido acético com formação da amidina (VII) de +50 até +150°C.

Solventes inertes para a etapa de processo (VII) + (VIII) → (IX) são álcoois tais como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol ou terc-butanol, éteres, tais como dietil éter, dioxano, tetra-hidrofurano, glicol dimetil éter ou dietileno glicol dimetil éter, hidrocarbonetos, tais como benzeno, xileno, tolueno, hexano, ciclo-hexano ou frações de óleo mineral, ou outros solventes tais como dimetilformamida (DMF), sulfóxido de dimetila (DMSO), *N,N'*-dimetilpropileno ureia (DMPU), *N*-metilpirrolidona (NMP), piridina, acetonitrila ou também água. É igualmente possível usar misturas dos solventes mencionados. É dada preferência a DMF.

Bases apropriadas para a etapa de processo (VII) + (VIII) → (IX) são hidróxidos alcalinos, tais como, por exemplo, hidróxido de lítio, hidróxido de sódio ou hidróxido de potássio, carbonatos alcalinos, tais como carbonato de lítio, carbonato de sódio, carbonato de potássio ou carbonato de césio, hidrogenocarbonatos alcalinos, tais como hidrogenocarbonato de sódio ou hidrogenocarbonato de potássio, alcoolatos alcalinos tais como metanolato de sódio ou metanolato de potássio, etanolato de sódio ou etanolato de po-

tássio ou terc-butilato de potássio, ou aminas orgânicas, tais como trietilamina, di-isopropiletilamina, piridina, 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) ou 1,5-diazabiciclo[4.3.0]non-5-eno (DBN). É dada preferência a trietilamina.

A reação (VII) + (VIII) → (IX) é em geral realizada em uma faixa de temperatura de +20°C até +150°C, de preferência de +80°C até +120°C, se apropriado em um microondas. A reação pode ocorrer à pressão atmosférica, elevada ou reduzida (por exemplo, de (0,5 até 5 bar)). Em geral trabalha-se à pressão atmosférica.

O composto da fórmula (VIII) pode ser preparado analogamente à literatura L.F.Cavalieri, J.F.Tanker, A.Bendich, J.Am.Chem.Soc., 1949, 71, 533.

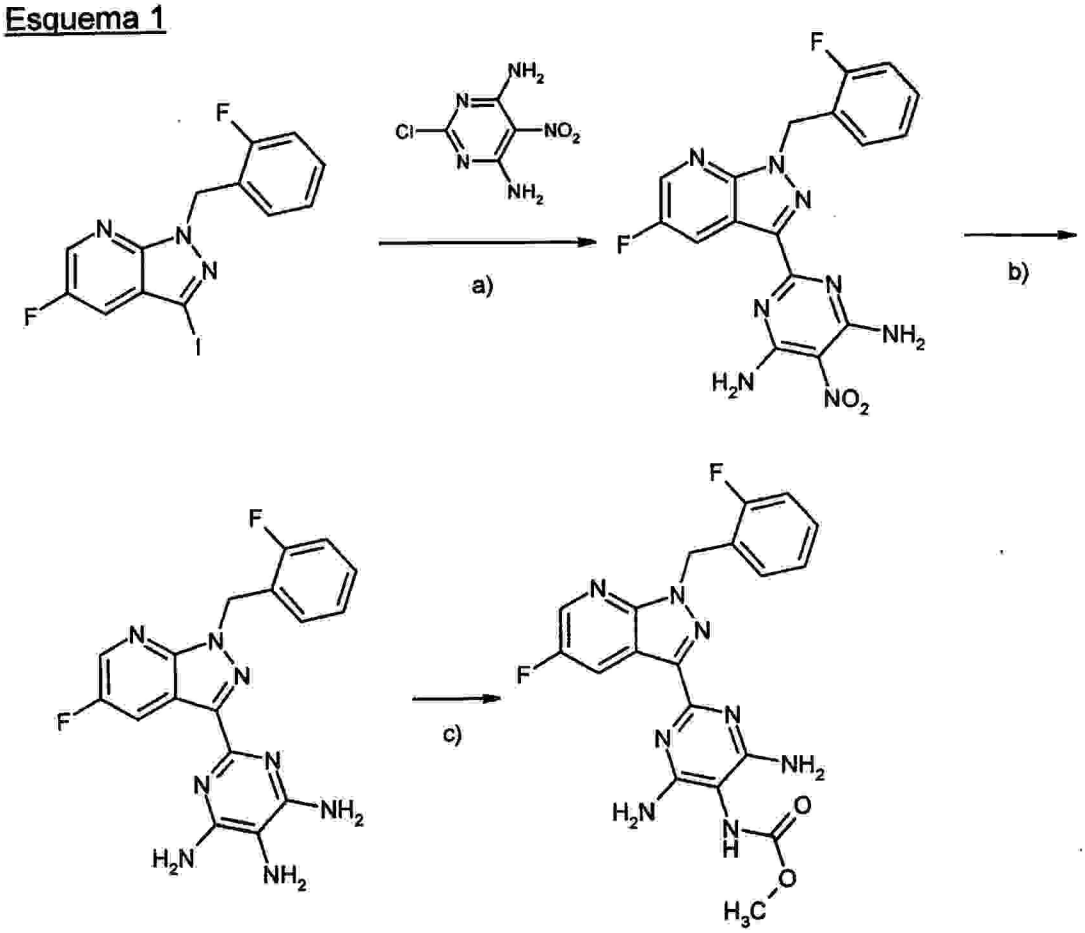
Solventes inertes para a reação (I-A) → (I-B) são, por exemplo, hidrocarbonetos halogenados, tais como diclorometano, triclorometano, tetracloreto de carbono, tricloroetileno ou clorobenzeno, éteres, tais como dietil éter, dioxano, tetra-hidrofurano, glicol dimetil éter ou dietileno glicol dimetil éter, ou outros solventes, tais como dimetilformamida (DMF), sulfóxido de dimetila (DMSO), *N,N'*-dimetilpropilenoureia (DMPU), *N*-metilpirrolidona (NMP), piridina ou acetonitrila. É dada preferência a tetra-hidrofurano.

Bases apropriadas para a etapa de processo (I-A) → (I-B) são hidretos alcalinos, tais como hidreto de potássio ou hidreto de sódio, carbonatos alcalinos, tais como carbonato de lítio, carbonato de sódio, carbonato de potássio ou carbonato de césio, hidrogenocarbonatos alcalinos, tais como hidrogenocarbonato de sódio ou hidrogenocarbonato de potássio, alcoolatos alcalinos, tais como metanolato de sódio ou metanolato de potássio, etanolato de sódio ou etanolato de potássio ou terc-butilato de potássio, amidas, tais como sódio amida, lítiobis(trimetilsilil)amida, sódio bis(trimetilsilil)amida ou potássio bis(trimetilsilil)amida ou lítiodi-isopropil amida, compostos organometálicos, tais como butillítio ou fenillítio, ou aminas orgânicas, tais como trietilamina, di-isopropil etilamina, piridina, 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) ou 1,5-diazabiciclo[4.3.0]non-5-eno (DBN). É dada preferência a lítiobis(trimetilsilil)amida, sódio bis(trimetilsilil)amida e hidreto de sódio.

A reação (I-A) → (I-B) é em geral realizada em uma faixa de temperatura de -78°C até +40°C, de preferência de 0°C até +20°C. A reação pode ocorrer à pressão atmosférica, elevada ou reduzida (por exemplo, de (0,5 até 5 bar)). Em geral trabalha-se à pressão atmosférica.

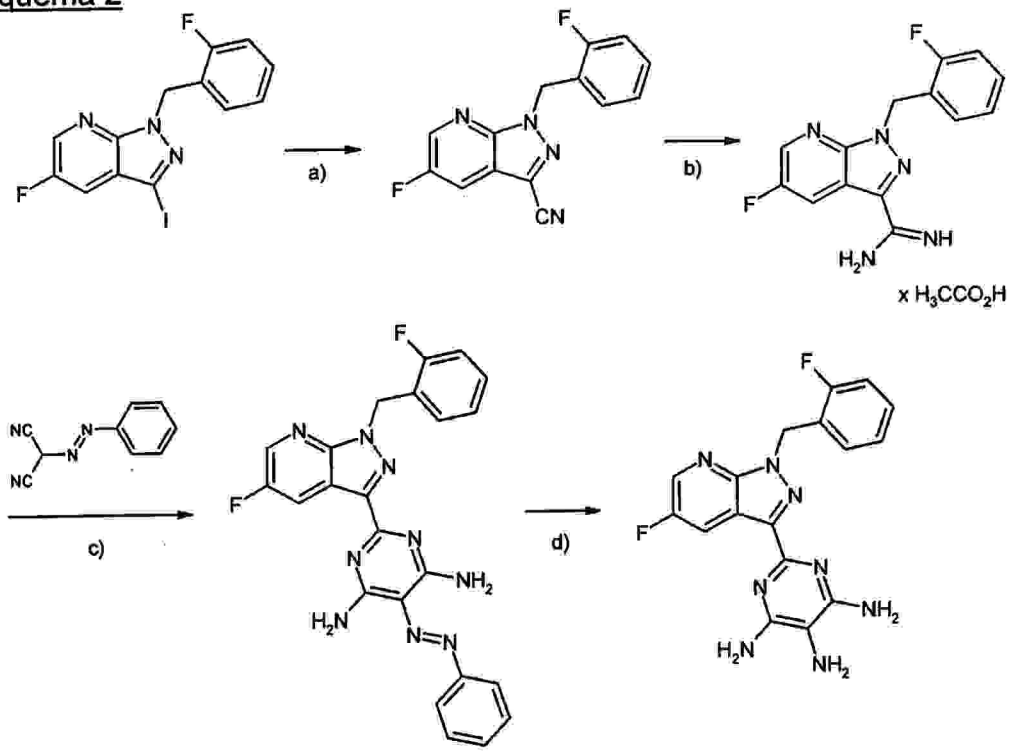
Os processos de preparação descritos podem ser ilustrados pelo seguinte esquema de sínteses (Esquemas 1 até 3):

Esquema 1



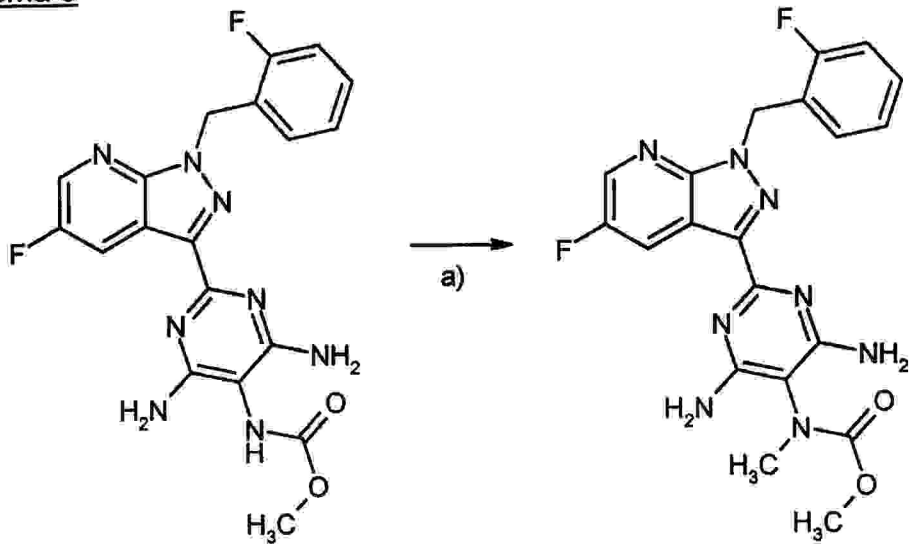
[a): $Pd(PPh_3)_4$, hexabutildiestanho; b) H_2, Pd-C; c) cloroformiato de metila, piridina].

Esquema 2



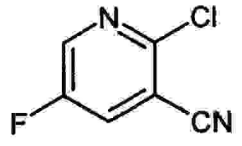
[a): CuCN, DMSO; b): 1. metóxido de sódio, metanol 2. cloreto de amônio, ácido acético; c): trietilamina d): H_2, Pd-C].

Esquema 3

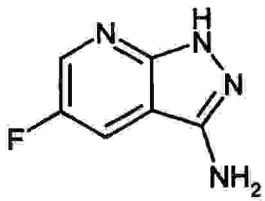


[a) LiHMDS, iodeto de metila, THF].

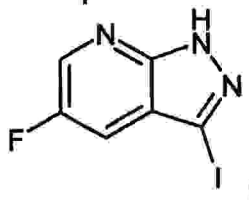
O composto da fórmula (II) pode ser preparado por ciclização do composto da fórmula (X)


(X)

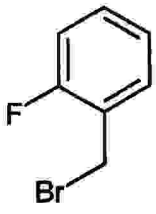
em um solvente inerte com hidrato de hidrazina para originar o composto da fórmula (XI)


(XI),

em seguida reagindo o mesmo em um solvente inerte na presença de um ácido de Lewis apropriado inicialmente com nitrito de isopentila para formar o sal de diazônio correspondente e depois convertendo este diretamente com iodeto de sódio para formar o composto da fórmula (XII)


(XII)

e então reagindo este a seguir em um solvente inerte na presença de uma base apropriada com o composto da fórmula (XIII)


(XIII).

Solventes inertes para a etapa de processo (X) → (XI) são álcoois, tais como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, terc-butanol ou 1,2-etanodiol, éteres, tais como dietil éter, dioxano, tetra-hidrofurano, glicol dimetil éter ou dietileno glicol dimetil éter, hidrocarbonetos, tais como benzeno, xileno, tolueno, hexano, ciclo-hexano ou frações de óleo mineral ou outros solventes, tais como dimetilformamida (DMF), sulfóxido de dimetila (DMSO), *N,N'*-dimetilpropilenoureia (DMPU), *N*-metilpirrolidona (NMP), piridina, acetonitrila ou também água. Igualmente é possível empregar misturas dos mencionados solventes. É preferido 1,2-etanodiol.

A reação (X) → (XI) é geralmente executada em uma faixa de temperatura de +60°C até +200°C, de preferência de +120°C até +180°C. A reação pode ser realizada à pressão atmosférica, elevada ou reduzida (por exemplo, de (0,5 até 5 bar)). Em geral trabalha-se à pressão atmosférica.

Solventes inertes para uma reação (XI) → (XII) são, por exemplo, hidrocarbonetos halogenados, tais como diclorometano, triclorometano, tetraclorometano, tricloroetileno ou clorobenzeno, éteres tais como dietil éter, dioxano, tetra-hidrofurano, glicol dimetil éter ou dietileno glicol dimetil éter, ou outros solventes, tais como dimetilformamida (DMF), sulfóxido de dimetila (DMSO), *N,N'*-dimetilpropilenoureia (DMPU), *N*-metilpirrolidona (NMP), piridina ou acetonitrila. É preferido DMF.

Ácidos de Lewis apropriados para a etapa de processo (XI) → (XII) são o complexo de trifluoreto de boro/dietil éter, nitrato de cério (IV) amônio (CAN), cloreto de estanho (II), perclorato de lítio, cloreto de zinco (II), cloreto de índio (III) ou brometo de índio (III). É preferido o complexo de trifluoreto de boro/dietil éter.

A reação (XI) → (XII) é em geral realizada em uma faixa de temperatura de -78°C até +40°C, de preferência de 0°C até +20°C. A reação pode ocorrer à pressão atmosférica, elevada ou reduzida (por exemplo, de (0,5 até 5 bar)). Em geral trabalha-se a pressão atmosférica.

Solventes inertes para a reação (XII) + (XIII) → (II) são, por exemplo, hidrocarbonetos halogenados, tais como diclorometano, triclorometano, tetracloreto de carbono, tricloroetileno ou clorobenzeno, éteres, tais como dietil éter, dioxano, tetra-hidrofurano, glicol dimetil éter ou dietileno glicol dimetil éter, ou outros solventes tais como dimetilformamida (DMF), sulfóxido de dimetila (DMSO), *N,N'*-dimetilpropilenoureia (DMPU), *N*-metilpirrolidona (NMP), piridina ou acetonitrila. É preferido DMF.

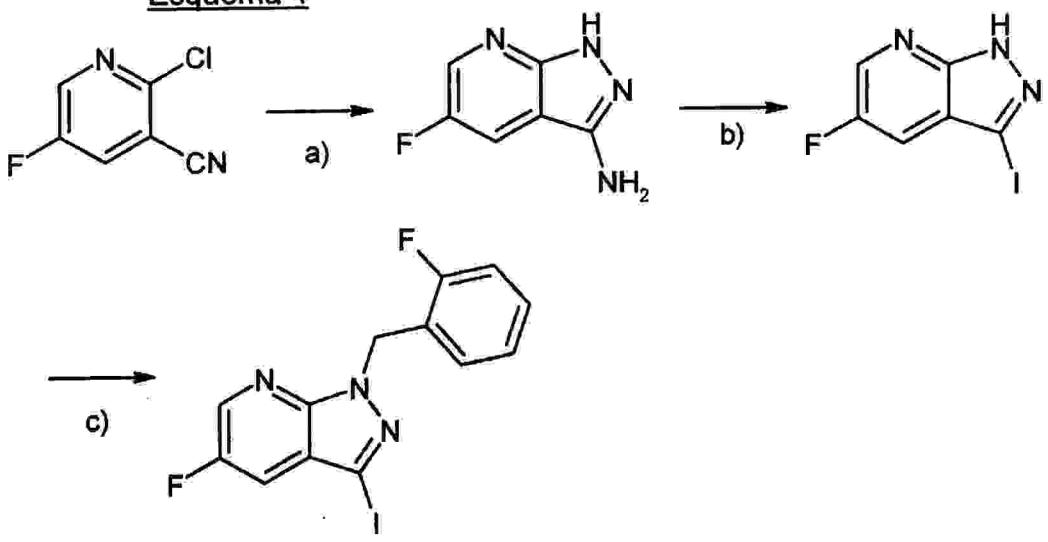
Bases apropriadas para a etapa de processo (XII) + (XIII) → (II) são hidretos alcalinos, tais como hidreto de potássio ou hidreto de sódio, carbonatos alcalinos, tais como carbonato de lítio, carbonato de sódio, carbonato de potássio ou carbonato de césio, hidrogenocarbonatos alcalinos, tais como hidrogenocarbonato de sódio ou hidrogenocarbonato de potássio,

alcoolatos alcalinos, tais como metanolato de sódio ou metanolato de potássio, etanolato de sódio ou etanolato de potássio ou terc-butilato de potássio, amidas, tais como amida de sódio, bis(trimetilsilil)amida de lítio, bis(trimetilsilil)amida de sódio ou bis(trimetilsilil)amida de potássio ou di-isopropilamida de lítio, compostos organometálicos, tais como butillítio ou fenillítio, ou aminas orgânicas, tais como trietilamina, di-isopropil etilamina, piridina, 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) ou 1,5-diazabiciclo[4.3.0]non-5-eno (DBN). É preferido carbonato de césio.

A reação (XII) + (XIII) → (II) em geral é realizada em uma faixa de temperatura de 0°C até +60°C, de preferência de +10°C até +25°C. A reação pode ser realizada à pressão atmosférica, elevada ou reduzida (por exemplo, de (0,5 até 5 bar)). Em geral trabalha-se à pressão atmosférica.

O processo de preparação descrito pode ser ilustrado exemplificadamente pelo seguinte esquema de síntese (Esquema 4):

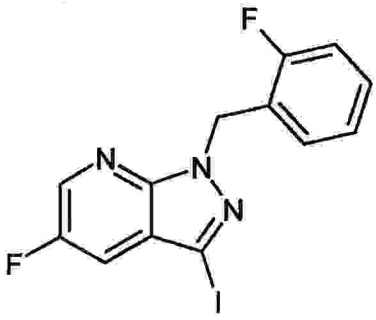
Esquema 4



[a): hidrato de hidrazina, 1,2-etanodiol; b): nitrito isopentila, NaI, THF; b): brometo de 2-fluorbenzila, Cs_2CO_3, DMF;].

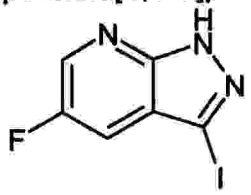
Outro objeto da presente invenção é o composto:

5-flúor-1-(2-fluorbenzil)-3-iodo-1H-pirazolo[3,4-b]piridina



Outro objeto da presente invenção é o composto:

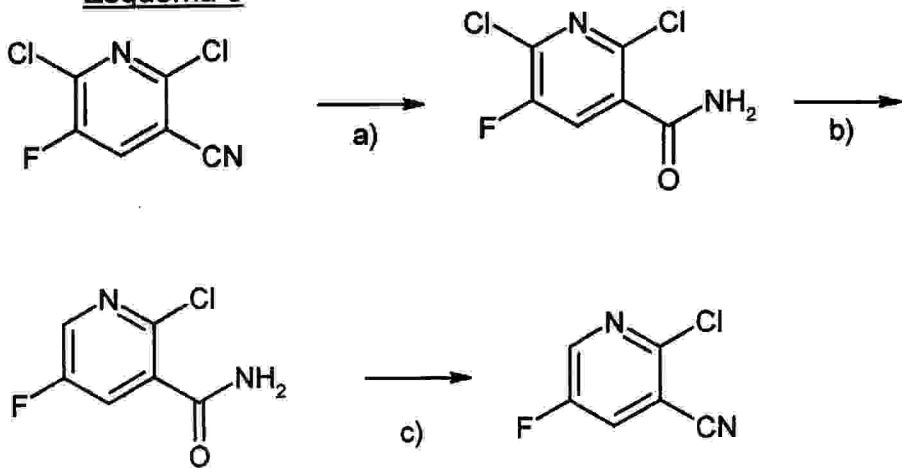
5-flúor-3-iodo-1H-pirazolo[3,4-b]piridina



Os compostos das fórmulas (III) e (XIII) são comercialmente obteníveis, conhecidos da literatura ou podem ser preparados em analogia a processos conhecidos da literatura.

O composto da fórmula (X) é conhecido da literatura [cf., por exemplo, Winn M., *J. Med. Chem.* 1993, **36**, 2676-7688; EP 634 413-A1; CN 1613849-A; EP 1626045-A1; WO 2009/018415] e pode ser preparado em analogia aos processos conhecidos na literatura ou como mostrado no esquema de síntese a seguir (Esquema 5):

Esquema 5



[a): ácido sulfúrico; b): zinco, metanol, ácido acético glacial; c): anidrido de ácido trifluoracético, diclorometano].

Os compostos de acordo com a invenção agem como estimula-

dores de guanilato ciclase solúvel e apresentam um perfil terapêutico igual ou terapêutico aperfeiçoado, se comparado aos compostos conhecidos do estado da técnica como, por exemplo, no que se refere a suas propriedades *in vivo,* tais como, por exemplo, seu comportamento farmacocinético e farmacodinâmico e/ou sua relação dose-atividade e/ou seu perfil de segurança. Eles são portanto apropriados para o tratamento e/ou profilaxia de doenças em homens e em animais.

Os compostos de acordo com a invenção levam a um relaxamento de vasos e a uma inibição da agregação de trombócitos e levam a uma redução da pressão sanguínea, assim como a um aumento da fluxo sanguíneo coronariano. Esses efeitos são induzidos por uma estimulação direta da guanilato ciclase solúvel e um aumento de cGMP intracelular. Além disso, os compostos de acordo com a invenção aumentam o efeito de substâncias aumentando a concentração de cGMP, tais como, por exemplo, EDRF (endothelium-derived relaxing factor), doadores NO, protoporfirina IX, ácido araquidônico ou derivados de fenilhidrazina.

Os compostos de acordo com a invenção são apropriados para o tratamento e/ou profilaxia de distúrbios cardiovasculares, pulmonares, tromboembolicos e fibróticos.

Os compostos de acordo com a invenção podem, portanto, ser usados em medicamentos para o tratamento e/ou profilaxia de distúrbios cardiovasculares, tais como, por exemplo, hipertensão, insuficiência cardíaca aguda e crônica, doença cardíaca coronariana, angina pectoris estável e instável, distúrbios vasculares periféricos e cardíacos, arritmias, arritmias atriais e ventriculares, assim como distúrbios da condução, tal como, por exemplo, bloqueios atrioventriculares de graus I-III (bloqueio AB I-III), taquiarritmia supraventricular, fibrilação atrial, flúter atrial, fibrilação ventricular, flúter ventricular, taquiarritmia ventricular, Torsade de pointes - taquicardia, extra sístoles atriais e ventriculares, extra sístoles juncionais AV, síndrome de Sick-Sinus, síncopes, taquicardia de reentrada nodal AV, síndrome de Wolff-Parkinson-White de síndrome coronária aguda (ACS), distúrbios cardíacos autoimunes (pericardite, endocardite, valvolite, aortite, cardiomiopati-

as), choques, tais como choque cardiogênico, choque séptico e choque anafilático, aneurisma, cardiomiopatia boxer (contração ventricular prematura (PVC)), para o tratamento e/ou profilaxia de distúrbios tromboembólicos e isquemias, tais como isquemia do miocárdio, infarto do miocárdio, derrame (stroke), hipertrofia cardíaca, ataques transientes e isquêmicos, preeclampsia, doenças cardiovasculares inflamatórias, espasmos das artérias coronarianas e artérias periféricas, formação de edemas, tais como, por exemplo, edema pulmonar, edema cerebral, edema renal ou edema causado por insuficiência cardíaca, distúrbios circulatórios periféricos, danos de reperfusão, tromboses arteriais e venosas, microalbuminuria, insuficiência do miocárdio, disfunção endotelial, para evitar restenoses, por exemplo, após terapias contra trombose, angioplastias transluminais percutâneas (PTA), angioplastias coronarianas transluminais (PTCA), transplantes cardíacos e operações de bypass, e também danos microvasculares e danos macrovasculares (vasculite), níveis mais elevados de fibrinogeno e de lipoproteína de baixa densidade (LDL) assim como concentrações aumentadas de inibidor ativador de plasminogênio (PAI-1), assim como para o tratamento e/ou profilaxia da disfunção erétil e disfunção sexual feminina.

No contexto da presente invenção, o termo insuficiência cardíaca também inclui formas de doenças mais específicas ou tipos relativos específicos, tais como insuficiência cardíaca descompensada, insuficiência cardíaca direita, insuficiência cardíaca esquerda, insuficiência global, cardiomiopatia isquêmica, cardiomiopatia dilatativa, cardiomiopatia hipertrófica, cardiomiopatia idiopática, defeitos cardíacos congênitos, defeitos da válvula cardíaca, insuficiência cardíaca associada a defeitos da válvula cardíaca, estenose mitral, insuficiência mitral, estenose aórtica, insuficiência aórtica, estenose tricúspide, insuficiência tricúspide, estenose pulmonar valvular, insuficiência pulmonar valvular, defeitos valvulares cardíacos combinados, inflamação miocardial (miocardite), miocardite crônica, miocardite aguda, miocardite viral, insuficiência cardíaca diabética, cardiomiopatia alcoólica, cardiomiopatia alcoólica, distúrbios de armazenamento cardíaco, e insuficiência cardíaca diastólica e sistólica.

Além disso, os compostos de acordo com a invenção também podem ser usados para o tratamento e/ou profilaxia da arteriosclerose, metabolismo de distúrbios lipídicos, hipolipoproteinemias, dislipidemias, hipertrigliceridemias, hiperlipidemias, hipercolesterolemias, abetalipoproteinemias, sitosterolemia, xantomatose, doença de Tangier, adiposidade, obesidade e de hiperlipidemias combinadas, assim como da síndrome metabólica.

Adicionalmente os compostos de acordo com a invenção também podem ser usados para o tratamento e/ou para a profilaxia de fenômenos de Raynaud primários e secundários, de distúrbios microcirculatórios, claudicação, neuropatias periféricas e autonômas, microangiopatias diabéticas, retinopatia diabética, úlceras diabéticas nas extremidades, gangrena, síndrome de CREST, eritematose, onicomicose, distúrbios reumáticos e para promover a cura de feridas.

Os compostos de acordo com a invenção são além disso apropriados para o tratamento de distúrbios urológicos, tais como, por exemplo, síndrome benigna da próstata (BPS), hiperplasia benigna da próstata (BPH), hipertrofia benigna da próstata (BPE), disfunção miccional (BOO), síndromes do trato urinário inferior (LUTS, incluindo Síndrome Urológica Felina (FUS)), distúrbios do sistema urogenital incluindo bexiga superativa neurogênica (OAB) e (IC), incontinência urinária (UI), como por exemplo, incontinência urinária mista, incontinência urinária de urgência, incontinência urinária de esforço ou incontinência urinária por transbordamento (MUI, UUI, SUI, OUI), dor pélvica, distúrbios benignos e malignos dos órgãos do sistema urogenital masculino e feminino.

Os compostos de acordo com a invenção são além disso apropriados para o tratamento e/ou profilaxia de doenças renais, em particular da insuficiência renal aguda e crônica, assim como da falência renal aguda e crônica. No contexto da presente invenção, o termo insuficiência renal compreende tanto as manifestações agudas da insuficiência renal como também as crônicas, como também doenças renais subjacentes ou relativas, tais como hipoperfusão renal, hipotensão intradialítica, uropatia obstrutiva, glomerulopatias, glomerulonefrites, glomerulonefrite aguda, glomerulo-

esclerose, doenças tubulointersticiais, doenças nefropáticas, tais como doença renal primária e congênita, nefrite, doenças renais imunológicas, tais como rejeição de enxerto renal e doenças renais induzidas por imunocomplexo, nefropatia induzida por substâncias tóxicas, nefropatia induzida por agentes de contraste, nefropatia diabética e não diabética, pielonefrite, cistos renais, nefroesclerose, nefroesclerose hipertensiva e síndrome nefrótica, que pode ser caracterizada por diagnóstico, por exemplo, por creatinina anormalmente reduzida e/ou excreção de água, concentrações de ureia, nitrogênio, potássio e/ou creatinina, no sangue anormalmente elevadas, atividade de enzimas renais modificada, tais como, por exemplo, glutamil sintetase, osmolaridade da urina alterada ou volume de urina, microalbuminureia elevada, macroalbuminureia, lesões em glomérulos e arteríolas, dilatação tubular, hiperfosfatemia e/ou necessidade de diálise. A presente invenção também compreende o uso dos compostos de acordo com a invenção para o tratamento e/ou profilaxia de sequelas de insuficiência renal, por exemplo, edema pulmonar, insuficiência cardíaca, uremia, anemia, distúrbios eletrolíticos (por exemplo, hipercalemia, hiponatremia) e distúrbios no metabolismo dos ossos e carbohidratos.

Além disso, os compostos de acordo com a invenção também são apropriados para o tratamento e/ou profilaxia de doenças asmáticas, hipertensão arterial pulmonar (PAH) e outras formas de hipertensão pulmonar (PH), incluindo doença cardíaca esquerda, HIV, drepanocitose, tromboembolias (CTEPH), sarcoidose, COPD ou hipertensão pulmonar associada a fibrose pulmonar, doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD), síndrome da angústia respiratória aguda (ARDS), lesão pulmonar aguda (ALI), deficiência de alfa-1-antitripsina (AATD), fibrose pulmonar, enfisema pulmonar (por exemplo, enfisema pulmonar induzido por fumaça de cigarro) e fibrose cística (CF).

Os compostos descritos na presente invenção também representam compostos ativos para o controle de doenças do sistema nervoso central, que são caracterizados por distúrbios do sistema NO/cGMP. Eles são especialmente apropriados para o aperfeiçoamento da percepção, ca-

pacidade de concentração, capacidade de aprendizado ou desempenho da memória após distúrbios cognitivos, tais como aqueles que ocorrem especialmente em situações/doenças/síndromes, tais como distúrbios cognitivos leves, aprendizado associado à idade e distúrbios de memória, perdas de memória associadas à idade, demência vascular, trauma cérebro-cranial, acidente vascular cerebral, demência pós AVC (demência pós derrame), trauma cérebro-cranial pós traumático, deficiências de concentração geral, deficiências de concentração em crianças com problemas de aprendizado e memória, doença de Alzheimer, demência com corpúsculos de Lewy, demência com degeneração dos lóbulos frontais incluindo síndrome de Pick, doença de Parkinson, paralisia nuclear progressiva, demência com degeneração corticobasal, esclerose amiolateral (ALS), doença de Huntington, demielinação, esclerose múltipla, degeneração talâmica, demência de Creutzfeld-Jacob, demência por HIV, esquizofrenia com demência ou psicose de Korsakoff. Eles também são apropriados para o tratamento e/ou profilaxia de distúrbios do sistema nervoso central, tais como estados de ansiedade, tensão e depressão, disfunções sexuais relativas ao CNS e distúrbios do sono e substâncias para o controle de distúrbios patológicos de ingestão de comida, de estimulantes e de substâncias que causam dependência.

Além disso, os compostos de acordo com a invenção também são apropriados para o controle da irrigação cerebral e representam assim agentes eficazes para o controle da enxaqueca. Eles também são apropriados para a profilaxia e controle de sequelas do infarto cerebral (Apoplexia cerebri), tais como derrame, isquemias cerebrais e trauma crânio-cerebral. Os compostos de acordo com a invenção podem ser igualmente empregados para o controle de estados de dor e zumbidos.

Além disso, os compostos de acordo com a invenção possuem uma ação anti-inflamatória e podem, portanto, ser usados com agentes anti-inflamatórios para o tratamento e/ou profilaxia da septicemia (SIRS), falência múltipla de órgãos (MODS, MOF), distúrbios inflamatórios dos rins, inflamações intestinais crônicas (IBD, doença de Crohn, UC), pancreatite, peritonite, distúrbios reumatoides, doenças inflamatórias dermatológicas e doenças

inflamatórias oftálmicas.

Além disso, os compostos de acordo com a invenção também podem ser usados para o tratamento e/ou profilaxia de doenças autoimunes.

Além disso, os compostos de acordo com a invenção são apropriados para o tratamento e/ou profilaxia de doenças fibróticas dos órgãos internos, tais como, por exemplo, do pulmão, do coração, dos rins, da medula óssea, e em particular do fígado, e também fibroses dermatológicas e doenças fibróticas oftálmicas. No contexto da presente invenção, o termo doenças fibróticas inclui em particular os seguintes termos: fibrose hepática, cirrose hepática, fibrose pulmonar, fibrose endomiocardial, nefropatia, glomerulonefrite, fibrose renal intersticial, dano fibrótico resultante do diabetes, fibrose da medula óssea e doenças fibróticas similares, escleroderma, morfeia, queloides, cicatrizes hipertróficas (também em seguida a procedimentos cirúrgicos), puras, retinopatia diabética, vitreoretinopatia proliferativa e doenças do tecido conjuntivo (por exemplo, sarcoidose).

Além disso, os compostos de acordo com a invenção são apropriados para o controle de cicatrizes pós operatórias, por exemplo, em consequência de operações de glaucoma.

Os compostos de acordo com a invenção também podem ser empregados cosmeticamente em pele envelhecida e queratinizada.

Além do mais, os compostos de acordo com a invenção são apropriados para o tratamento e/ou profilaxia de hepatite, neoplasmas, osteoporose, glaucoma e gastroparese.

Outro objeto da presente invenção é o uso dos compostos de acordo com a invenção para o tratamento e/ou profilaxia de doenças, em particular as doenças mencionadas acima.

Outro objeto da presente invenção é o uso dos compostos de acordo com a invenção para o tratamento e/ou profilaxia da insuficiência cardíaca, angina pectoris, hipertensão, hipertensão pulmonar, isquemias, doenças vasculares, insuficiência renal, doenças tromboembólicas, doenças fibróticas e arteriosclerose.

Outro objeto da presente invenção são compostos de acordo

com a invenção para uso em um método para o tratamento e/ou profilaxia da insuficiência cardíaca, angina pectoris, hipertensão, hipertensão pulmonar, isquemias, doenças vasculares, insuficiência renal, doenças tromboembólicas, doenças fibróticas e arteriosclerose.

Outro objeto da presente invenção é o uso dos compostos de acordo com a invenção para a produção de um medicamento para o tratamento e/ou profilaxia de doenças, em particular as doenças mencionadas.

Outro objeto da presente invenção é o uso dos compostos de acordo com a invenção para a preparação de um medicamento para o tratamento e/ou profilaxia da insuficiência cardíaca, angina pectoris, hipertensão, hipertensão pulmonar, isquemias, doenças vasculares, insuficiência renal, doenças tromboembólicas, doenças fibróticas e arteriosclerose.

Outro objeto da presente invenção é um processo para o tratamento e/ou profilaxia de doenças, em particular das doenças mencionadas anteriormente, usando uma quantidade eficaz de pelo menos um composto de acordo com a invenção.

Outro objeto da presente invenção é um processo para o tratamento e/ou profilaxia da insuficiência cardíaca, da angina pectoris, hipertensão, hipertensão pulmonar, isquemias, distúrbios vasculares, insuficiência renal, doenças tromboembólicas, doenças fibróticas e arteriosclerose usando uma quantidade eficaz de pelo menos um dos compostos de acordo com a invenção.

Os compostos de acordo com a invenção podem ser empregados individualmente ou, caso necessário, em combinação com outros compostos ativos. Outro objeto da presente invenção são medicamentos, contendo pelo menos um dos compostos de acordo com a invenção e um ou mais outros compostos ativos, especialmente para o tratamento e/ou profilaxia das doenças anteriormente mencionadas. Como combinações de compostos ativos apropriados podem ser mencionados como exemplo e de preferência:

- nitratos orgânicos e doadores de NO, por exemplo, nitroprussiato de sódio, nitroglicerina, mononitrato de isosorbida, dinitrato de isosor-

bida, molsidominas ou SIN-1, e NO inalado;

• compostos que inibem a quebra de monofosfato de guanosina (cGMP) cíclico, tais como, por exemplo, inibidores de fosfodiesterases (PDE) 1, 2 e/ou 5, em particular inibidores de PDE 5, tais como sildenafil, vardenafil e tadalafil;

• agentes com efeito antitrombótico, por exemplo, e de preferência do grupo de inibidores da agregação de plaquetas, de anticoagulantes ou de substâncias profibrinolíticas;

• compostos ativos redutores da pressão sanguínea, por exemplo, e de preferência do grupo dos antagonistas de cálcio, antagonistas da angiotensina AII, inibidores de ACE, antagonistas de endotelina, inibidores de renina, bloqueadores dos alfa-receptores, bloqueadores de beta-receptores, antagonistas do receptor de mineralcorticoides e de diuréticos; e/ou

• compostos ativos que alteram o metabolismo de lipídeos, por exemplo, e de preferência do grupo dos agonistas do receptor de tireoide, inibidores da síntese do colesterol, tais como, por exemplo, e de preferência, inibidores de reductase HMG-CoA ou inibidores da síntese de esqualeno, inibidores de ACAT, inibidores de CETP, inibidores de MTP, agonistas de PPAR-alfa, PPAR-gama e/ou PPAR-delta, inibidores de absorção de colesterol, inibidores de lipase, adsorventes do ácido biliático polimérico, inibidores de reabsorção de ácido biliático e antagonistas da lipoproteína (a);

Compreende-se por agentes com atividade antitrombótica de preferência compostos do grupo dos inibidores de agregação de trombócitos, de anticoagulantes ou de substâncias profibrinolíticas.

Em uma forma de execução preferida da invenção, os compostos de acordo com a invenção são administrados em combinação com um inibidor de agregação de trombócitos, como por exemplo, e de preferência aspirina, clopidogrel, ticlopidina ou dipiridamol.

Em uma forma de execução preferida da invenção os compostos de acordo com a invenção são administrados em combinação com um inibidor de trombina como por exemplo, e de preferência ximelagatran, dabi-

gatran, melagatran, bivalirudina ou clexano.

Em uma forma de execução preferida da invenção os compostos de acordo com a invenção são administrados em combinação com um antagonista de GPIIb/IIIa, como por exemplo, e de preferência tirofiban ou abciximab.

Em uma forma de execução preferida da invenção, os compostos de acordo com a invenção são administrados em combinação com um inibidor de fator Xa como por exemplo, e de preferência, rivaroxaban (BAY 59-7939), DU-176b, apixaban, otamixaban, fidexaban, razaxaban, fondaparinux, idraparinux, PMD-3112, YM-150, KFA-1982, EMD-503982, MCM-17, MLN-1021, DX 9065a, DPC 906, JTV 803, SSR-126512 ou SSR-128428.

Em uma forma de execução preferida da invenção os compostos de acordo com a invenção são administrados em combinação com heparina ou um derivado de heparina de baixo peso molecular (LMW).

Em uma forma de execução preferida da invenção os compostos de acordo com a invenção são administrados em combinação com um antagonista da vitamina K, como por exemplo, e de preferência coumarina.

Agentes que reduzem a pressão sanguínea são de preferência compostos do grupo dos antagonistas de cálcio, antagonistas de angiotensina AII, inibidores de ACE, antagonistas de endotelina, inibidores de renina, bloqueadores de receptores alfa, bloqueadores de receptores beta, antagonistas de receptor de mineralocorticoides, e os diuréticos.

Em uma forma de execução preferida da invenção os compostos de acordo com a invenção são administrados em combinação com um antagonista de cálcio, como por exemplo, e de preferência nifedipina, amlodipina, verapamil ou diltiazem.

Em uma forma de execução preferida da invenção os compostos de acordo com a invenção são administrados em combinação com um bloqueador de receptor alfa – 1, como por exemplo, e de preferência prazosina.

Em uma forma de execução preferida da invenção os compostos de acordo com a invenção são administrados em combinação com um

bloqueador de receptor beta, como por exemplo, e de preferência propranolol, atenolol, timolol, pindolol, alprenolol, oxprenolol, penbutolol, bupranolol, metipranolol, nadolol, mepindolol, carazalol, sotalol, metoprolol, betaxolol, celiprolol, bisoprolol, carteolol, esmolol, labetalol, carvedilol, adaprolol, landiolol, nebivolol, epanolol ou bucindolol.

Em uma forma de execução preferida da invenção os compostos de acordo com a invenção são administrados em combinação com um antagonista de angiotensina AII, como por exemplo, e de preferência losartan, candesartan, valsartan, telmisartan ou embusartan.

Em uma forma de execução preferida da invenção os compostos de acordo com a invenção são administrados em combinação com um inibidor da ACE, tal como, por exemplo, e de preferência enalapril, captopril, lisinopril, ramipril, delapril, fosinopril, quinopril, perindopril ou trandopril.

Em uma forma de execução preferida da invenção os compostos de acordo com a invenção são administrados em combinação com um antagonista de endotelina, como por exemplo, e de preferência bosentan, darusentan, ambrisentan ou sitaxsentan.

Em uma forma de execução preferida da invenção os compostos de acordo com a invenção são administrados em combinação com um inibidor da renina, como por exemplo, e de preferência aliskiren, SPP-600 ou SPP-800.

Em uma forma de execução preferida da invenção os compostos de acordo com a invenção são administrados em combinação com um antagonista de receptor de mineralocorticóide, como por exemplo, e de preferência espironolactona ou eplerenona.

Em uma forma de execução preferida da invenção os compostos de acordo com a invenção são administrados em combinação com um loop diurético, tal como, por exemplo, furosemida, torasemida, bumetanida e piretanida, com diuréticos poupadores de potássio, tais como, por exemplo, amilorida e triamterena, com antagonistas de aldosterona, como, por exemplo, espironolactona, canrenoato de potássio e eplerenona assim como diuréticos de tiazida, como, por exemplo, hidroclorotiazida, clorotalidona, xipa-

mida e indapamida.

Por agentes modificadores do metabolismo de lipídeos estão compreendidos, de preferência, compostos do grupo dos inibidores de CETP, agonistas do receptor de tireóide, inibidores da síntese do colesterol, tais como inibidores da HMG-CoA redutase ou inibidores da síntese de esqualeno, de inibidores da ACAT, inibidores da MTP, agonistas dos PPAR-alfa, PPAR-gama e/ou PPAR-delta, inibidores da absorção de colesterol, adsorventes do ácido biliático polimérico, inibidores da reabsorção do ácido biliático, inibidores de lipase e antagonistas da lipoproteína(s).

Em uma forma de execução preferida da invenção os compostos de acordo com a invenção são administrados em combinação com um inibidor de CETP, como por exemplo, e de preferência dalcetrapib, BAY 60-5521, anacetrapib ou vacina CETP (CETi-1).

Em uma forma de execução preferida da invenção os compostos de acordo com a invenção são administrados em combinação com um agonista de receptor de tireoide tal como, por exemplo, e de preferência, D-tiroxina, 3,5,3'-triiodotironina (T3), CGS 23425 ou axitirome (CGS 26214).

Em uma forma de execução preferida da invenção os compostos de acordo com a invenção são administrados em combinação com um inibidor da HMG-CoA redutase da classe das estatinas, como por exemplo, e de preferência lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, rosuvastatina ou pitavastatina.

Em uma forma de execução preferida da invenção os compostos de acordo com a invenção são administrados em combinação com um inibidor da síntese de esqualeno, como por exemplo, e de preferência BMS-188494 ou TAK-475.

Em uma forma de execução preferida da invenção os compostos de acordo com a invenção são administrados em combinação com um inibidor de ACAT, como por exemplo, e de preferência avasimibe, melinamida, pactimibe, eflucimibe ou SMP-797.

Em uma forma de execução preferida da invenção os compostos de acordo com a invenção são administrados em combinação com um

inibidor de MTP, como por exemplo, e de preferência implitapide, BMS-201038, R-103757 ou JTT-130.

Em uma forma de execução preferida da invenção os compostos de acordo com a invenção são administrados em combinação com um agonista de PPAR-gama, como por exemplo, e de preferência pioglitazona ou rosiglitazona.

Em uma forma de execução preferida da invenção os compostos de acordo com a invenção são administrados em combinação com um agonista de PPAR-delta, como por exemplo, e de preferência GW 501516 ou BAY 68-5042.

Em uma forma de execução preferida da invenção os compostos de acordo com a invenção são administrados em combinação com um inibidor de absorção de colesterol como por exemplo, e de preferência ezetimibe, tiqueside ou pamaqueside.

Em uma forma de execução preferida da invenção os compostos de acordo com a invenção são administrados em combinação com um inibidor de lipase, como por exemplo, orlistato.

Em uma forma de execução preferida da invenção os compostos de acordo com a invenção são administrados em combinação com um adsorvente de ácido biliático polimérico, como por exemplo, e de preferência colestiramina, colestipol, colesolvam, CholestaGel ou colestimida.

Em uma forma de execução preferida da invenção os compostos de acordo com a invenção são administrados em combinação com um inibidor de reabsorção de ácido biliático, como por exemplo, e de preferência inibidores de ASBT (= IBAT), por exemplo, AZD-7806, S-8921, AK-105, BARI-1741, SC-435 ou SC-635

Em uma forma de execução preferida da invenção os compostos de acordo com a invenção são administrados em combinação com um antagonista da lipoproteína(s) como por exemplo, e de preferência, gemcabene cálcio (CI-1027) ou ácido nicotínico.

A presente invenção ainda fornece medicamentos que compreendem pelo menos um composto de acordo com a invenção, tipicamente

junto com um ou mais excipientes farmaceuticamente apropriados ou mais inertes, não tóxicos, e os seus usos para os propósitos anteriormente mencionados.

Os compostos de acordo com a invenção podem agir sistemicamente e/ou localmente. Para este propósito eles podem ser administrados de uma maneira apropriada, por exemplo, por via oral, parenteral, pulmonar, nasal, sublingual, lingual, bucal, retal, dermal, transdermal, conjuntival, ótica, ou como um implante ou stent.

Os compostos de acordo com a invenção podem ser administrados em formas de administração apropriadas para essas vias de administração.

Para a aplicação oral são apropriadas, de acordo com a técnica anterior, formas de administração que desprendem rapidamente os compostos de acordo com a invenção e/ou, de uma maneira modificada, que contêm os compostos de acordo com a invenção na forma cristalina e/ou amorfa e/ou forma dissolvida, por exemplo, comprimidos (comprimidos revestidos ou não revestidos, por exemplo, com dissolução resistente a suco gástrico ou retardada, ou revestimentos insolúveis que controlam o desprendimento do composto de acordo com a invenção), comprimidos ou filmes/wafers que desintegram rapidamente na cavidade oral, filmes/liofilizatos ou cápsulas (por exemplo, cápsulas de gelatina duras ou macias), comprimidos revestidos de açúcar, grânulos, pelotas, pós, emulsões, suspensões, aerossóis ou soluções.

A aplicação parenteral pode ocorrer através de um desvio de uma etapa de reabsorção (p.ex. intravenosamente, intra-arterialmente, intracardialmente, intraespinalmenteou intralumbalmente) ou por manutenção de uma reabsorção (por exemplo, intramuscularmente, subcutaneamente, intracutaneamente, percutaneamente ou intraperitonealmente). Para a administração parenteral são apropriados como formas de aplicação, entre outros, os preparados de injeção e de infusão na forma de soluções, suspensões, emulsões, liofilizados ou pós estéreis.

Para as demais vias de aplicação, são apropriadas as formas de

medicamentos inaláveis, exemplos apropriadas são formas de medicamentos inaláveis (incluindo inaladopres em pó, nebulizadores), gotas nasais, soluções ou sprays, comprimidos, filmes / wafers ou cápsulas para administração lingual, sublingual ou bucal, supositórios, preparados para os ouvidos ou olhos, cápsulas vaginais, suspensões aquosas (loções, misturas de agitação), suspensões lipofílicas, unguentos, cremes, sistemas terapêuticos transdérmicos (p.ex. curativos), leite, pastas, espumas, pós borrifáveis, implantes ou stents.

São preferidas a aplicação oral ou parenteral, em particular a aplicação oral.

Os compostos de acordo com a invenção podem ser convertidos nas formas de aplicação já mencionadas. Isto pode ser feito de uma maneira propriamente conhecida por misturação com excipientes farmaceuticamente apropriados, inertes, não tóxicos. Pertencem a esses excipientes, entre outros, carreadores (por exemplo, celulose microcristalina, lactose, manitol), solventes (p.ex. polietilenoglicol líquido), emulsificantes e dispersantes ou umectantes (por exemplo, dodecilsulfato de sódio, oleato de polioxissorbitano), aglutinantes (por exemplo, polivinilpirrolidona), polímeros sintéticos e naturais (por exemplo, albumina), estabilizantes (p.ex. antioxidantes, por exemplo, ácido ascórbico), corantes (p.ex. pigmentos inorgânicos, como por exemplo, óxido de ferro) e aromatizantes e/ou corretores de odor.

Em geral verificou-se ser vantajoso, no caso da administração parenteral, administrar quantidades de aproximadamente 0,001 até 1 mg/kg, de preferência de aproximadamente 0,01 até 0,5 mg/kg, de peso corporal para obtenção de resultados eficazes. Na aplicação oral a dosagem é de aproximadamente 0,01 até 100 mg/kg, de preferência aproximadamente 0,01 até 20 mg/kg, e muito particularmente preferentemente de 0,1 até 10 mg/kg de peso corporal.

Não obstante pode ser necessário, caso apropriado, diferir das quantidades estabelecidas, especificamente como uma função do peso corporal, via de adminstração, resposta individual ao composto ativo, tipo de preparação e tempo e/ou intervalo no qual a administração ocorre. Assim,

em alguns casos, pode ser suficiente lidar com uma quantidade menor do que a mínima anteriormente mencionada, enquanto em outros casos o limite superior mencionado deve ser excedido. No caso da administração de quantidades maiores, pode ser aconselhável dividir as mesmas em diversas doses individuais durante o dia.

Os exemplos de execução que seguem ilustram a invenção. A invenção não está limitada aos exemplos.

As porcentagens nos testes e exemplos que se seguem são, a menos que indicado diferentemente, porcentagens em peso; as partes são partes em peso. Porcentagens de solvente, porcentagens de diluição e dados de concentração para soluções líquido/líquido são baseadas respectivamente no volume.

A. Exemplos

Abreviações e acrônimos:

aq.	solução aquosa
calc.	calculado
br s	singleto amplo (em RMN)
DCI	ionização química direta (em MS)
dec.	ponto de decomposição
DMF	dimetilformamida
DMSO	sulfóxido de dimetila
DSC	calorimetria diferencial dinâmica
eq.	equivalente(s)
ESI	ionização por eletroborrifo (em MS)
Et	etila
gef.	observado
h	hora(s)
HPLC	cromatografia líquida de alto desempenho e alta pressão
HRMS	espectrometria de massa de alta resolução
conc.	concentrado
LC-MS	espectrometria de massa acoplada a cromatografia líquida
LiHMDS	hexametildisilazida de lítio

Me	metila
min	minuto(s)
MS	espectrometria de massa
RMN	espectrometria de ressonância nuclear magnética
Pd_2dba_3	tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio
Ph	fenila
PLM	microscópio de luz polarizada
RT	temperatura ambiente
R_t	tempo de retenção (em HPLC)
TGA	análise termogravimétrica
THF	tetra-hidrofurano
UV	espectrometria ultravioleta
v/v	proporção volume /volume (de uma solução)

Processos LC/MS:

Processo 1: Tipo de instrumento MS: Waters ZQ; tipo de aparelho HPLC: Agilent série 1100; UV DAD; coluna: Thermo Hypersil GOLD 3 µ 20 mm x 4 mm; fase móvel A: 1 l de água + 0,5 ml de ácido fórmico 50%, fase móvel B: 1 l de acetonitrila + 0,5 ml de ácido fórmico 50%; gradiente: 0,0 min 100% A → 3,0 min 10% A → 4,0 min 10% A → 4,1 min 100% A (taxa de escoamento 2,5 ml/min); forno: 55°C; taxa de escoamento: 2 ml/min; detecção de UV: 210 nm.

Processo 2: Instrumento: Waters ACQUITY SQD UPLC System; coluna: Waters Acquity UPLC HSS T3 1.8 µ 50 × 1 mm; fase móvel A: 1 l de água + 0,25 ml de ácido fórmico 99%, fase móvel B: 1 l de acetonitrila + 0,25 ml de ácido fórmico 99%; gradiente: 0,0 min 90% A → 1,2 min 5% A → 2,0 min 5% A forno: 50 °C; taxa de escoamento: 0,40 ml/min; detecção de UV: 210 – 400 nm.

Processo 3: Instrumento: Micromass Quattro Premier with Waters UPLC Acquity; coluna: Thermo Hypersil GOLD 1,9 µ 50 mm x 1 mm; fase móvel A: 1 l de água+ 0,5 ml de ácido fórmico 50%, fase móvel B: 1 l de acetonitrila + 0,5 ml de ácido fórmico 50%; gradiente: 0,0 min 90% A

→0,1 min 90% A →1,5 min 10% A →2,2 min 10% A; forno 50°C; taxa de escoamento: 0,33 ml/min; detecção de UV: 210 nm.

Processos Gerais:

PLM: Microscopoia por luz polarizada foi realizada com um sistema de tamanho de partículas por microscópio de luz polarizada Clemex PS3 com um microscópio Leica DM equipado com lentes de 50X, 100X, 200X, e 500X, uma câmara digital monocromática de alta resolução de 1600x1200 pixel e uma estação motorizada X-Y Marzhauser (controlada por um controlador Clemex ST-2000). As amostras do material cristalino foram medidas em um slide de vidro (76x26 mm) em uma gota de óleo, sendo que a amostra foi coberta com uma tampa de vidro (22x40 mm).

DSC: A calorimetria diferencial dinâmica foi utilizada para determinação dos pontos de fusão. A determinação foi realizada empregando-se um instrumento Mettler-Toledo 823^e DSC, equipado com um robô de amostras TSO801RO e software STAR^e. Pesou-se cerca de 1,5 até 3 mg da amostra em uma pequena panela de alumínio, e fechou-se com as tampas perfuradas. O fluxo de calor foi medido em uma faixa de temperatura de 30 até 400°C a uma taxa de aquecimento de 10°C/min e sob um fluxo de argônio de 30 ml/min.

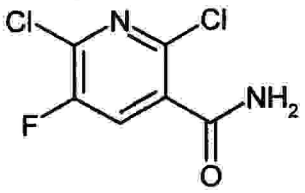
TGA: A análise termogravimétrica foi realizada com um aparelho Mettler-Toledo TGA/SDTA851^e TGA fornecido com um robô de amostras TSO801RO e um software STAR^e. Cerca de 1,5 até 3 mg da amostra foram pesados em uma pequena panela aberta de alumínio (100 µl). O peso da amostra foi medido em uma faixa de temperatura de 30 até 400°C a uma taxa de aquecimento de 10°C/min e sob um fluxo de argônio de 30 ml/min.

As análises elementares foram realizadas segundo os métodos conhecidos pelo especialista de acordo com a norma industrial DIN-ISO 17025 da Currenta GmbH & Co.

Materiais de partida e intermediários:

Exemplo 1A

2,6-dicloro-5-fluornicotinamida



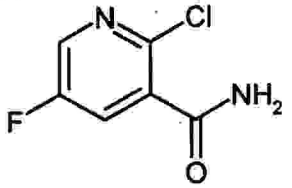
Uma suspensão de 25 g (130,90 mmol) de 2,6-dicloro-5-flúor-3-cianopiridina em ácido sulfúrico conc. (125 ml) foi agitada a 60-65°C por 1 h. Após o resfriamento à TA, o conteúdo do frasco foi entornado em água gelada e extraído três vezes com etiléster de ácido acético (100 ml cada vez). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com água (100 ml) e em seguida com solução aquosa de hidrogenocarbonato de sódio (100 ml), secadas e concentradas em um evaporador rotativo. O material obtido foi secado a vácuo.

Rendimento: 24,5 g (90% do teórico)

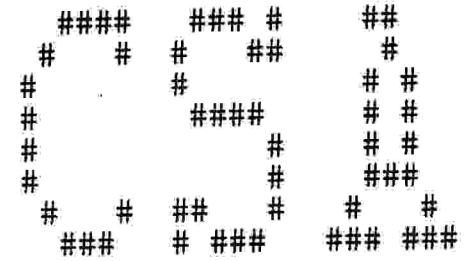
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7,95 (br s, 1H), 8,11 (br s, 1H), 8,24 (d, 1H).

Exemplo 2A

2-cloro-5-fluornicotinamida



A uma suspensão de 21,9 g (335,35 mmol) de zinco em metanol (207 ml) adicionou-se, à TA, 44 g (210,58 mmol) de 2,6-dicloro-5-fluornicotinamida. Em seguida adicionou-se ácido acético (18,5 ml), e aqueceu-se sob agitação sob refluxo por 24 h. Depois disso o conteúdo do frasco foi decantado do zinco e adicionou-se etiléster de ácido acético (acetato de etila) (414 ml) assim como solução saturada de hidrogenocarbonato de sódio aquosa (414 ml), e agitou-se intensamente. Subsequentemente filtrou-se por sucção através de sílica gel e lavou-se posteriormente três vezes com etiléster de ácido acético (acetato de etila) (517 ml cada vez). A fase orgânica foi separada e a fase aquosa foi lavada com acetato de etila (258 ml). As fases orgânicas combinadas foram lavadas uma vez com solução saturada de hidrogenocarbonato de sódio aquosa (414 ml), secadas e concentradas



Job : 198
Date: 11/23/2012
Time: 1:45:10 PM

sob pressão reduzida. Os cristais assim obtidos foram reagidos com diclorometano (388 ml) e agitados por 20 min. A mistura foi mais uma vez filtrada com sucção, e pós-lavada com dietil éter e aspirada seca.

Rendimento: 20,2 g (53% do teórico)

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

Exemplo 3A

2-cloro-5-fluornicotinonitrila



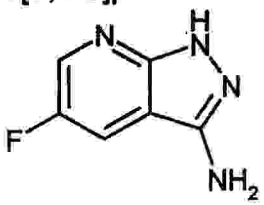
Uma suspensão de 46,2 g (264,66 mmol) de 2-cloro-5-fluornicotinamida em diclorometano (783 ml) foi reagida com 81,2 ml (582,25 mmol) de trietilamina e resfriada a 0°C. Gotejou-se então sob agitação 41,12 ml (291,13 mmol) de anidrido trifluoracético lentamente, e a mistura foi agitada a 0°C por 1,5 h. A solução de reação foi subsequentemente lavada duas vezes com solução saturada aquosa de hidrogenocarbonato de sódio (391 ml cada vez), secada e concentrada sob pressão reduzida.

Rendimento: 42,1 g (90% do teórico)

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

Exemplo 4A

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



Introduziu-se uma suspensão de 38,5 g (245,93 mmol) de 2-cloro-5-fluornicotinonitrila em 1,2-etanodiol (380 ml), e reagiu-se depois com hidrato de hidrazina (119,6 ml, 2,459 mol). Aqueceu-se sob agitação por 4 h sob refluxo. Durante o resfriamento o produto precipitou. Os cristais amarelos foram reagidos com água (380 ml) e agitados por 10 minutos à TA. Em seguida a suspensão foi filtrada por sucção em uma frita, posteriormente

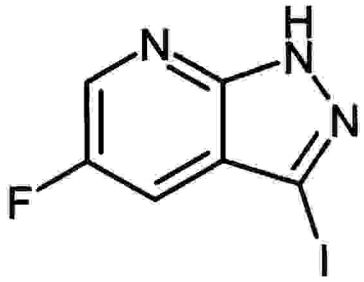
lavada com água (200 ml) e com THF (200 ml) a -10°C. O resíduo foi seco sob alto vácuo em pentóxido de fósforo.

Rendimento: 22,8 g (61% do teórico)

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

Exemplo 5A

5-flúor-3-iodo-1H-pirazolo[3,4-b]piridina

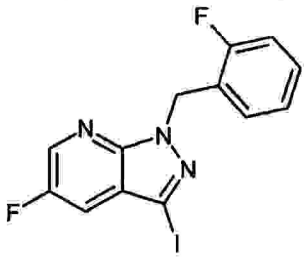


Introduziu-se em THF (329 ml) 10 g (65,75 mmol) de 5-flúor-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-amina e resfriou-se a 0°C. Em seguida adicionou-se lentamente 16,65 ml (131,46 mmol) do complexo de dietiléter-trifluoreto de boro. A mistura de reação foi resfriada ainda mais a -10°C. Depois disso adicionou-se lentamente uma solução de 10,01 g (85,45 mmol) de nitreto de isopentila em THF (24,39 ml), e a mistura foi posteriormente agitada por mais 30 min. A mistura foi diluída com dietil éter frio (329 ml) e o sólido resultante foi filtrado. O sal de diazônio assim preparado foi adicionado em porções em uma solução fria (0°C) de 12,81 g (85,45 mmol) de iodeto de sódio em acetona (329 ml), e a mistura foi agitada a RT por 30 min. A mistura de reação foi colocada em água fria (1,8 l) e extraída duas vezes com etiléster de ácido acético (acetato de etila) (487 ml a cada vez). As fases orgânicas reunidas foram lavadas com solução aquosa saturada de cloreto de sódio (244 ml), secadas, filtradas e concentradas. Obteve-se 12,1 g (86% pureza, 60% do teórico) do composto desejado na forma de um sólido marrom. O produto bruto foi reagido sem posterior purificação.

LC-MS (processo 1): Tr = 1,68 min; MS (ESIpos): m/z = 264 $(M+H)^+$.

Exemplo 6A

5-flúor-1-(2-fluorbenzil)-3-iodo-1H-pirazolo[3,4-b]piridina

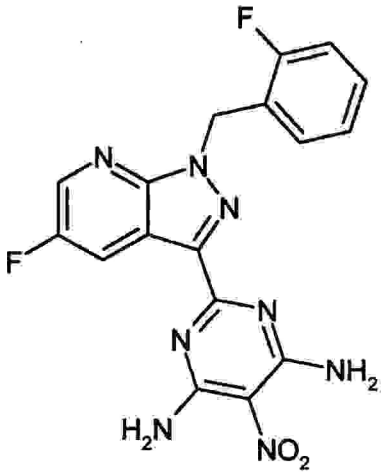


Introduziu-se em DMF (2538 ml) 141 g (462,11 mmol) do composto do Exemplo 5A e em seguida acrescentou-se 96,09 g (508,32 mmol) de brometo de 2-fluorbenzila e 165,62 g (508,32 mmol) de carbonato de césio. A mistura foi agitada por duas horas à TA. Em seguida a mistura de reação foi entornada em solução saturada aquosa de cloreto de sódio (13670 ml) e extraída duas vezes com acetato de etila (5858 ml). As fases orgânicas reunidas foram lavadas com solução aquosa saturada de cloreto de sódio (3905 ml), secadas, filtradas e concentradas. O resíduo foi cromatografado em sílica gel (fase móvel: éter de petróleo/ acetato de etila 97:3) e as frações do produto foram concentradas. O sólido resultante foi dissolvido em diclorometano e lavado uma vez com solução saturada aquosa de tiosulfato de sódio (500 ml). Concentrou-se até a secagem e o resíduo foi suspenso em dietil éter, isolado por filtração com sucção e secado sob alto vácuo. Obteve-se 106,6 g (62% do teórico) do composto desejado.

^{1}H RMN (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).

Exemplo 7A

2-[5-flúor-1-(2-fluorbenzil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-nitropirimidina-4,6-diamina



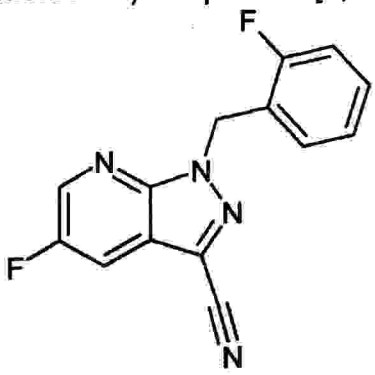
Introduziu-se em 1,4-dioxano (86 ml) 860 mg (2,32 mmol) do composto do Exemplo 6A sob argônio, e a mistura de reação foi enxaguada com argônio por 10 min. Depois acrescentou-se 3,51 ml (6,95 mmol) de hexabutildiestanho e 483 mg (2,55 mmol) de 2-cloro-5-nitropirimidina-4,6-diamina (preparado pelo processo *Helvetica Chimica Acta* (1951), **34**, 835-40). Subsequentemente adicionou-se 860 mg (0,744 mmol) de tetra-cis(trifenilfosfina)paládio(0) e aqueceu-se a mistura de reação durante a noite até o refluxo. Depois resfriou-se à TA, reagiu-se com água e extraiu-se duas vezes com etiléster de ácido acético (acetato de etila). As fases orgânicas reunidas foram secadas em sulfato de sódio, filtradas e concentradas. O resíduo foi agitado, o sólido foi filtrado e secou-se a alto vácuo. Obteve-se 355 mg (62% pureza, 24% do teórico) do composto desejado. O produto bruto foi reagido sem posterior purificação.

LC-MS (processo 2): Tr = 1,03 min

MS (ESIpos): m/z = 399 $(M+H)^+$

Exemplo 8A

5-flúor-1-(2-fluorbenzil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-carbonitrila



Uma suspensão de 16,03 g (43,19 mmol) de 5-flúor-1-(2-fluorbenzil)-3-iodo-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (Exemplo 6A) e 4,25 g (47,51 mmol) de cianeto de cobre foi introduzida em DMSO (120 ml) e agitada a 150°C por 2 h. Após resfriamento o conteúdo do frasco foi resfriado a cerca de 40°C e entornado em uma solução de amônia aquosa concentrada (90 ml) e água (500 ml), acetato de etila (200 ml), reagida com etiléster de ácido acético (acetato de etila) (200 ml) e brevemente agitada. A fase aquosa foi separada e extraída ainda duas vezes mais com acetato de etila

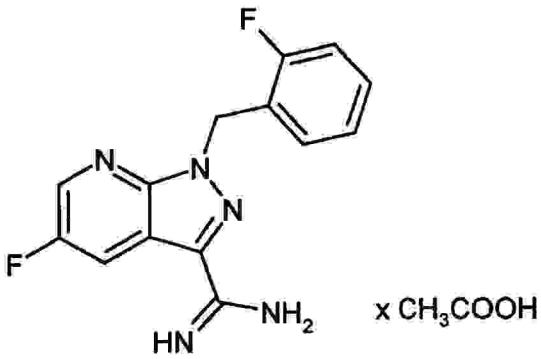
(200 ml a cada vez). As fases orgânicas reunidas foram lavadas duas vezes com solução de cloreto de sódio 10% aquoso (100ml cada vez), secadas e concentradas sob vácuo. O produto bruto foi reagido sem posterior purificação.

Rendimento: 11,1 g (91% do teórico)

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

Exemplo 9A

Acetato de 5-flúor-1-(2-fluorbenzil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-carboximidamida



x CH_3COOH

Adicionou-se a 2,22 g (41,07 mmol) de metóxido de sódio em metanol (270 ml) 11,1 g (41,07 mmol) de 5-flúor-1-(2-fluorbenzil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-carbonitrila (Exemplo 8A), e agitou-se por 2 h à TA. Em seguida adicionou-se 2,64 g (49,29 mmol) de cloreto de amônio e ácido acético (9,17 ml) e aqueceu-se durante a noite sob refluxo. Depois concentrou-se até a secagem, e o resíduo foi extraído em água (100 ml) e etiléster de ácido acético (acetato de etila) (100 ml) e ajustou-se ao pH 10 com uma solução de hidróxido de sódio 2N aquosa. Agitou-se intensamente por cerca de 1 hora à TA. A suspensão obtida foi filtrada com sucção e novamente pós lavada com etiléster de ácido acético (acetato de etila (100 ml), com água (100 ml) e uma vez mais com etiléster de ácido acético (acetato de etila) (100 ml). O resíduo foi secado em pentóxido de fósforo sob vácuo.

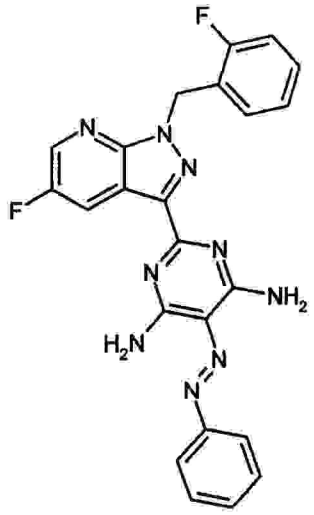
Rendimento: 9,6 g (78% do teórico)

MS (ESIpos): m/z = 288 $(M+H)^+$

^{1}H RMN (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).

Exemplo 10A

2-[5-flúor-1-(2-fluorbenzil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-[(E)-fenildiazenil]pirimidina-4,6-diamina



Adicionou-se sob agitação a água (40 ml) e ácido clorídrico conc. (7,07 ml), 3,85 g (41,34 mmol) de anilina e resfriou-se a 0°C. Em seguida gotejou-se em uma solução de 2,85 g (41,34 mmol) de nitreto de sódio em água (21 ml) entre 0°C e 5°C, e agitou-se posteriormente por 15 minutos a 0°C. Depois disso, gotejou-se rapidamente a 0°C uma solução de 4,28 g (52,25 mmol) de acetato de sódio em água (19 ml) e depois gotejou-se sob boa agitação uma solução de 2,73 g (41,34 mmol) de malononitrila em etanol (10 ml). Após 2 h a 0°C, o precipitado originado foi aspirado e lavado três vezes com água (50 ml a cada vez) e com éter de petróleo (50 ml). O resíduo ainda úmido foi dissolvido em DMF (46 ml) e adicionado gota a gota precisamente a 85°C a uma solução de 9,5 g (33,07 mmol) de acetato de 5-flúor-1-(2-fluorbenzil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-carboximidamida (Exemplo 9A) em DMF (46 ml) e trietilamina (5,76 ml). Em seguida agitou-se a 100°C por 4 h e deixou-se resfriar durante a noite à TA. A mistura foi entornada em água (480 ml) e agitada por 1 h à TA. Após a aspiração do precipitado esse foi lavado posteriormente duas vezes com água (100 ml a cada vez) e duas vezes com metanol (50 ml a cada vez) e em seguida secado sob alto vácuo.

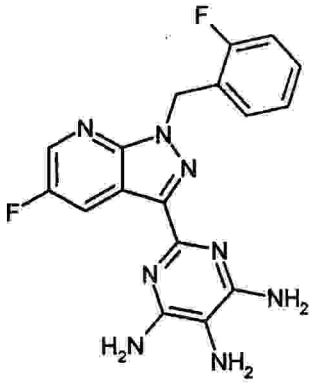
Rendimento: 9,6 g (59% do teórico)

LC-MS (processo 2): Tr = 1,21 min

MS (ESIpos): m/z = 458 $(M+H)^+$

Exemplo 11A

2-[5-flúor-1-(2-fluorbenzil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pirimidina-4,5,6-triamina



Variante A: Preparação partindo do Exemplo 7A:

Introduziu-se em piridina (30 ml), 378 mg (0,949 mmol) do composto do Exemplo 7A e em seguida adicionou-se 143 mg (0,135 mmol) de paládio (10% em carbono). A mistura foi hidrogenada durante a noite à TA sob pressão normal de hidrogênio. A suspensão foi então filtrada através de terra diatomácea e a torta filtrada foi posteriormene lavada com etanol. O produto filtrado foi concentrado e rendeu 233 mg (81% de pureza, 51% do teórico) do composto desejado, que foi reagido sem posterior purificação.

Variante B: Preparação partindo do Exemplo 10A:

Introduziu-se em DMF (800 ml), 39,23 g (85,75 mmol) do composto do Exemplo 10A e em seguida acrescentou-se a 4 g de paládio (10% em carbono). A mistura foi hidrogenada com agitação durante a noite sob pressão normal de hidrogênio. O preparado foi filtrado em terra diatomácea e com pouco DMF e depois disso posteriormente lavado com pouco metanol e concentrado até a secagem. O resíduo foi reagido com etiléster de ácido acético (acetato de etila) e fortemente agitado, o precipitado foi aspirado, posteriormente lavado com etiléster de ácido acético (acetato de etila) e di-isopropiléter e secado sob alto vácuo com Sicapent.

Rendimento: 31,7 g (100% do teórico)

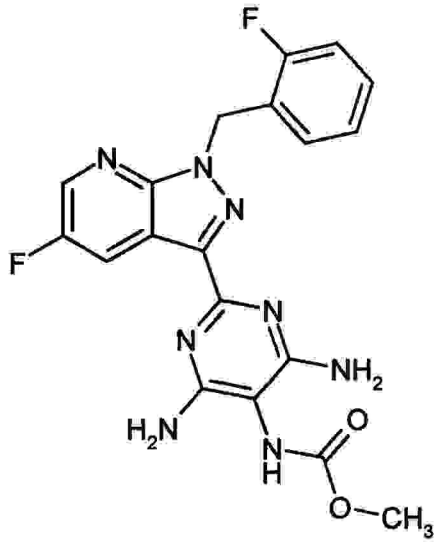
LC-MS (processo 2): Tr = 0,78 min

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

Exemplos de execução:

Exemplo 1:

{4,6-diamino-2-[5-flúor-1-(2-fluorbenzil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pirimidin-5-il} carbamato de metila



Em piridina (600 ml), 31,75 g (86,20 mmol) do composto do exemplo 11A foram introduzidos sob argônio e resfriados a 0°C. Então adicionou-se gota a gota uma solução de 6,66 ml (86,20 mmol) de cloroformiato de metila em diclorometano (10 ml) e a mistura foi agitada a 0°C por 1 hora. Em seguida a mistura de reação foi trazida à TA (temperatura ambiente), concentrada sob pressão reduzida e codestilada repetidamente com tolueno. O resíduo foi agitado com água/etanol e então filtrado em uma frita, após o que ele foi lavado com etanol e acetato de etila. Subsequentemente o resíduo foi novamente agitado com éter dietílico, isolado por filtração com sucção e então secado sob um alto vácuo.

Rendimento: 24,24 g (65 % do teórico)

LC-MS (processo 2): Tr = 0,79 minuto

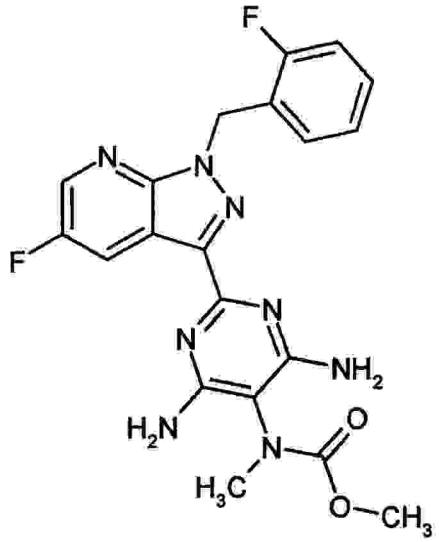
MS (ESIpos): m/z = 427 $(M+H)^+$

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 3,62 (br. s, 3H), 5,79 (s, 2H), 6,22 (br. s, 4H), 7,10 – 7,19 (m, 2H), 7,19 – 7,26 (m, 1H), 7,32 – 7,40 (m, 1H), 7,67 e 7,99 (2 br. s, 1H), 8,66 (m, 1H), 8,89 (dd, 1H).

Exemplo 2:

{4,6-diamino-2-[5-flúor-1-(2-fluorbenzil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-

3-il]pirimidin-5-il}metilcarbamato de metila



Uma quantidade de 200 mg (0,469 mmol) de 4,6-diamino-2-[5-flúor-1-(2-fluorbenzil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pirimidin-5-ilcarbamato de metila (exemplo 1) foi introduzida em THF (5 ml) a 0°C. Então 0,704 ml (0,704 mmol) de solução de hexametildissilazano de lítio (1M em THF) foi adicionada e a mistura foi agitada a essa temperatura por 20 minutos. Subsequentemente 43,8 µl (0,704 mmol) de iodometano foram adicionados e a mistura foi aquecida à TA. Após 1 hora a essa temperatura, a reação foi interrompida com água (1 ml) e a mistura de reação foi concentrada, o resíduo sendo separado por meio de RP-HPLC preparatório (gradiente de água (+ácido fórmico 0,05%)-acetonitrila).

Rendimento: 90 mg (44 % do teórico)

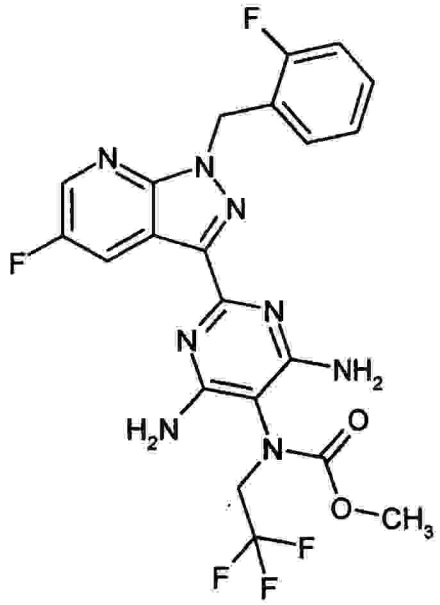
LC-MS (processo 2): Tr = 0,85 minuto

MS (ESIpos): m/z = 441 $(M+H)^+$

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 3,00 (s, 3H), 3,53 e 3,66 (2s, 3H), 5,81 (s, 2H), 6,57 (br. s, 4H), 7,13 (m, 2H), 7,22 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 8,67 (m, 1H), 8,87 (dd, 1H).

Exemplo 3:

{4,6-diamino-2-[5-flúor-1-(2-fluorbenzil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pirimidin-5-il}(2,2,2-trifluoretil)carbamato de metila



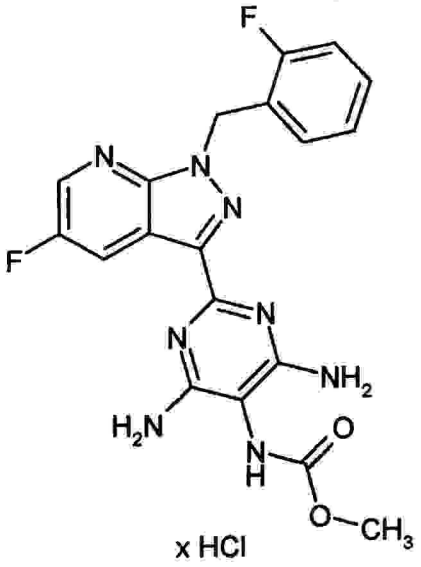
Uma quantidade de 3,470 g (8,138 mmol) do composto do exemplo 1 foi suspensa em 35 ml de THF, misturada por adição a 0°C de 358 mg (8,952 mmol) de hidreto de sódio (60% suspensão em óleo mineral) e agitada a 0°C por 90 minutos, durante o que uma solução se formou. Uma quantidade de 2,519 g (8,952 mmol) de triclorometanossulfonato de 2,2,2-trifluoretila foi adicionada e a mistura foi agitada à TA por 48 horas. Ela foi então agitada com água e concentrada em um evaporador rotatório. O resíduo foi absorvido em acetato de etila, e a fase orgânica foi lavada duas vezes com água e secada sobre sulfato de sódio. Isso forneceu 5,005 g do composto alvo (79% do teórico, pureza por HPLC 65%). Uma quantidade de 250 mg do resíduo foi purificada por meio de HPLC preparatório (fase móvel: metanol/água, gradiente 30:70 → 90:10).

LC-MS (processo 2): Tr = 0,97 minuto; MS (Elpos): m/z = 509 $(M+H)^+$.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3,63 (s, 3H), 4,06-4,15 (m, 2H), 5,80 (s, 2H), 6,46 (br s, 4H) 7,11-7,15 (m, 2H), 7,20-7,25 (m, 1H), 7,33-7,38 (m, 1H), 8,66 (dd, 1H), 8,91 (dd, 1H).

Exemplo 4:

{4,6-diamino-2-[5-flúor-1-(2-fluorbenzil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pirimidin-5-il}carbamato hidrocloreto de metila



x HCl

Uma solução de 100 mg (0,235 mmol) de exemplo 1 em 2 ml de 1,4-dioxano foi preparada em uma garrafa de vidro marrom de 5 ml. Adicionou-se sucessivamente 2 ml de isopropanol e 235 µl (0,235 mmol) de ácido clorídrico 1M a essa solução, e a solução foi agitada à TA até que o solvente tenha evaporado. Secagem a ar forneceu 102 mg (94% do teórico) do composto do título.

PLM (100x): cristalino

DSC: 224°C (dec., ΔH = 189 J/g)

TGA: 1% de perda de peso a 80°C

LC-MS (processo 3): Tr = 0,91 minuto

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

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3,35 e 3,65 (2 s, 3H), 5,92 (s, 2H), 7,15 (dd, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,37 (m, 1H), 7,75 (br s, 4H), 8,08 e 8,39 (2 s, 1H), 8,82 (m, 2H), 13,2 (br s, 1H).

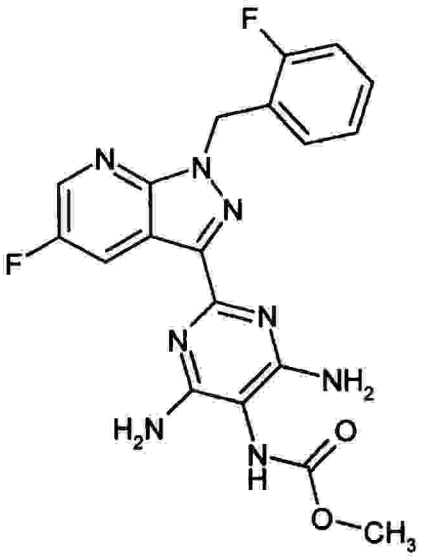
Análise elementar para $C_{19}H_{16}F_2N_8O_2$ + HCl:

calculado: %C 49,31; %H 3,70; %N 24,21;

observado: %C 49,5; %H 3,7; %N 24,3.

Exemplo 5:

{4,6-diamino-2-[5-flúor-1-(2-fluorbenzil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pirimidin-5-il}carbamato sulfato de metila



x H_2SO_4

Uma solução de 100 mg (0,235 mmol) de exemplo 1 em 2 ml de 1,4-dioxano foi preparada em uma garrafa de vidro marrom de 5 ml. Adicionou-se sucessivamente 2 ml de isopropanol e uma solução de 938 µl (0,235 mmol) de ácido sulfúrico 0,25M a essa solução, e a solução foi agitada à TA até que o solvente tenha evaporado. Secagem a ar forneceu 103 mg (83,7% do teórico) do composto do título.

PLM (100x): cristalino

DSC: 242°C (dec., ΔH = 115 J/g)

TGA: nenhuma perda de peso antes de uma decomposição

LC-MS (processo 3): Tr = 0,91 min

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

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3,56 e 3,66 (2 s, 3H), 5,93 (s, 2H), 7,16 (m, 2H), 7,25 (dd, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,59 (br s, 4H), 8,03 e 8,32 (2 s, 1H), 8,82 (m, 2H), 13,0 (br s, 1H).

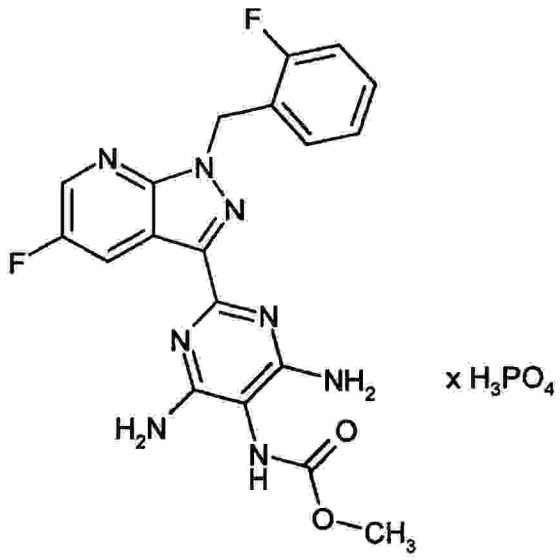
Análise elementar para $C_{19}H_{16}F_2N_8O_2 + H_2SO_4$:

calculado: %C 43,51; %H 3,46; %N 21,37;

observado: %C 43,6; %H 3,4; %N 21,2.

Exemplo 6:

{4,6-diamino-2-[5-flúor-1-(2-fluorbenzil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pirimidin-5-il}carbamato fosfato de metila



Uma solução de 100 mg (0,235 mmol) de exemplo 1 em 2 ml de 1,4-dioxano foi preparada em uma garrafa de vidro marrom de 5 ml. Adicionou-se sucessivamente 2 ml de THF e uma solução de 16 µl (0,235 mmol) de ácido fosfórico 85% em 0,3 ml de água a essa solução, e a solução foi agitada à TA até que o solvente tenha evaporado. Secagem a ar forneceu 105 mg (85,4% do teórico) do composto do título.

PLM (100x): cristalino

DSC: 183°C (dec., ΔH = 65 J/g)

TGA: 6% de perda de peso antes de uma decomposição

LC-MS (processo 3): Tr = 0,91 minuto

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

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3,57 e 3,62 (2 s, sinal de metila superposto pelo sinal de água, 3H), 5,79 (s, 2H), 6,22 (br s, 4H), 7,15 (m, 2H), 7,22 (dd, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,67 e 7,99 (2 s, 1H), 8,66 (m, 1H), 8,90 (m, 1H).

^{31}P-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = -1.1

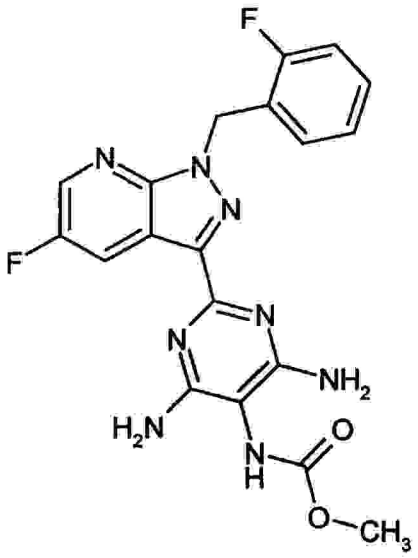
Análise elementar para $C_{19}H_{16}F_2N_8O_2 + H_3PO_4 + 2\ H_2O$:

calculado: %C 40,72; %H 4,14; %N 19,99;

observado: %C 40,5; %H 4,0; %N 19,5.

Exemplo 7:

{4,6-diamino-2-[5-flúor-1-(2-fluorbenzil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pirimidin-5-il}carbamato mesilato de metila



x H_3CSO_3H

Uma solução de 100 mg (0,235 mmol) de exemplo 1 em 2 ml de 1,4-dioxano foi preparada em uma garrafa de vidro marrom de 25 ml. Adicionou-se sucessivamente 2 ml de etanol e uma solução de 22,5 mg (0,235 mmol) de ácido metanossulfônico em 0,3 ml de água a essa solução, e a solução foi agitada à TA até que o solvente tenha evaporado. Secagem a ar forneceu 103 mg (84% do teórico) do composto do título.

PLM (100x): cristalino

DSC: 154°C (ΔH = 11,7 J/g), 167°C (ΔH = -5 J/g), 215,2°C (dec, ΔH = 56,1 J/g)

TGA: perda de peso gradual durante a medição

LC-MS (processo 3): Tr = 0,91 minuto

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

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 2,31 (s, 3H), 3,57 e 3,66 (2 s, 3H), 5,93 (s, 2H), 7,17 (m, 2H), 7,25 (dd, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,66 (s br, 4H), 8,06 e 8,34 (2 s, 1H), 8,81 (dd, 1H), 8,83 (s, 1H), 13,0 (br s, 1H).

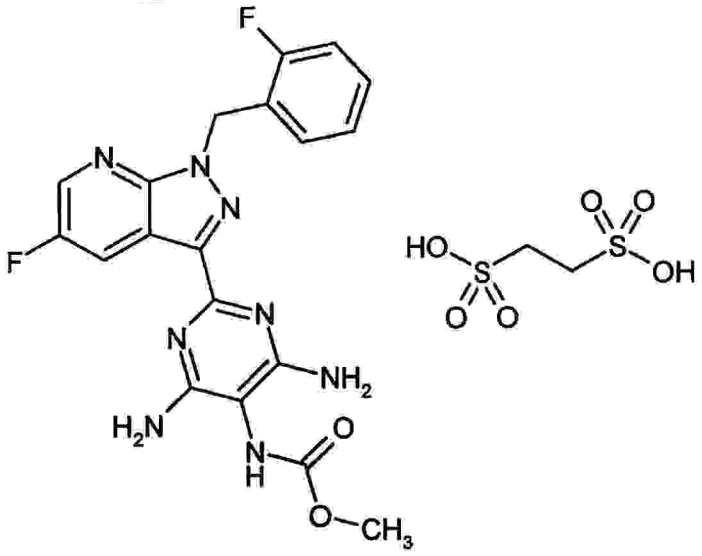
Análise elementar para $C_{19}H_{16}F_2N_8O_2 + CH_4O_3S + H_2O$:

calculado: %C 44,44; %H 4,14; %N 20,7;

observado: %C 44,3; %H 4,1; %N 20,2.

Exemplo 8:

{4,6-diamino-2-[5-flúor-1-(2-fluorbenzil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pirimidin-5-il}carbamato etano-1,2-dissulfonato de metila



Uma solução de 100 mg (0,235 mmol) de exemplo 1 em 2 ml de 1,4-dioxano foi preparada em uma garrafa de vidro marrom de 25 ml. Adicionou-se sucessivamente 2 ml de isopropanol e 44,6 mg (0,235 mmol) de ácido etano-1,2-disulfônico a essa solução, e a solução foi agitada à TA até que o solvente tenha evaporado. Secagem a ar forneceu 111 mg (73,7% do teórico) do composto do título.

PLM (100x): predominantemente cristalino

DSC: 97°C (dec., ΔH = 103 J/g)

TGA: perda de peso gradual durante a medição

LC-MS (processo 3): Tr = 0,90 minuto

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

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 2,66 (s, 4H), 3,57 e 3,66 (2 s, sinal de metila superposto pelo sinal de água, 3H), 5,93 (s, 2H), 7,17 (m, 2H), 7,25 (m, 1H), 7,39 (m, 1H), 8,05 e 8,35 (2 s, 1H), 8,80 (dd, 1H), 8,84 (s, 1H).

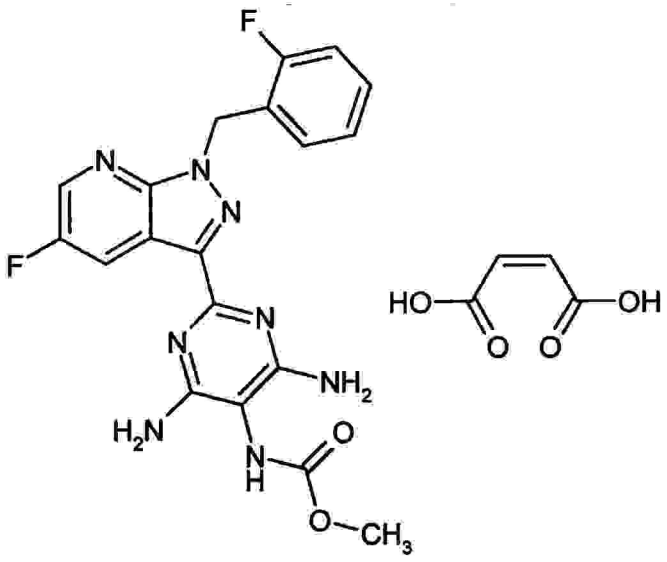
Análise elementar para $C_{19}H_{16}F_2N_8O_2$ + $C_2H_6O_6S_2$ + 0,25 H_2O + 0,25 $C_4H_8O_2$:

calculado: %C 41,09; %H 3,84; %N 17,42;

observado: %C 41,2; %H 4,2; %N 17,6.

Exemplo 9:

{4,6-diamino-2-[5-flúor-1-(2-fluorbenzil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pirimidin-5-il}carbamato maleato de metila



Uma solução de 100 mg (0,235 mmol) de exemplo 1 em 2 ml de 1,4-dioxano foi preparada em uma garrafa de vidro marrom de 25 ml. Adicionou-se sucessivamente 2 ml de isopropanol e 27,2 mg (0,235 mmol) de ácido maleico a essa solução, e a solução foi agitada à TA até que o solvente tenha evaporado. Secagem a ar forneceu 108 mg (84,9% do teórico) do composto do título.

PLM (100x): cristalino

DSC: 192°C (dec., ΔH = 173 J/g)

TGA: 3% de perda de peso antes de uma decomposição

LC-MS (processo 3): Tr = 0,91 minuto

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

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3,56 e 3,64 (2 s, superposto pelo sinal de dioxano, 3H), 5,85 (s, 2H), 6,16 (s, 2H), 6,9 (br s, 4H), 7,15 (m, 2H), 7,23 (dd, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,85 e 8,13 (2 s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,86 (dd, 1H).

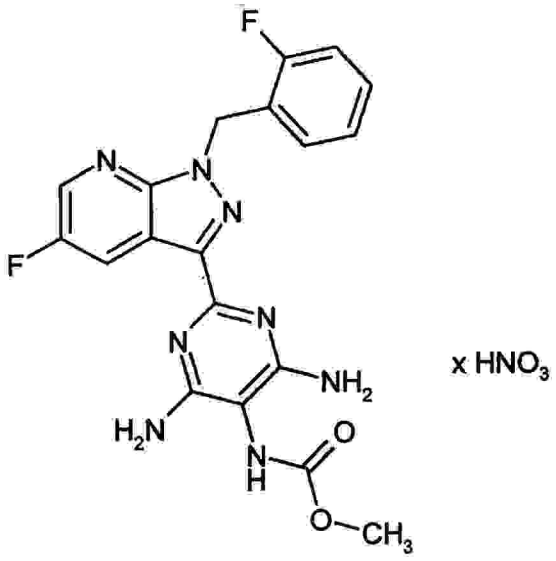
Análise elementar para $C_{19}H_{16}F_2N_8O_2 + C_4H_4O_4 + 0,5\ H_2O + 0,5\ C_4H_8O_2$:

calculado: %C 50,42; %H 4,23; %N 18,82;

observado: %C 50,7; %H 3,9 ; %N 18,8.

Exemplo 10:

{4,6-diamino-2-[5-flúor-1-(2-fluorbenzil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pirimidin-5-il}carbamato nitrato de metila



x HNO_3

Uma solução de 100 mg (0,235 mmol) de exemplo 1 em 2 ml de isopropanol foi preparada em uma garrafa de vidro marrom de 25 ml. Adicionou-se sucessivamente 2 ml de isopropanol e 0,235 µl (0,235 mmol) de ácido nítrico 1M a essa solução, e a solução foi agitada à TA até que o solvente tenha evaporado. Secagem a ar forneceu 103 mg (89,7% do teórico) do composto do título.

PLM (100x): cristalino

DSC: 175°C (dec., ΔH = -224 J/g)

TGA: 3% de perda de peso antes de uma decomposição

LC-MS (processo 3): Tr = 0,91 minuto

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

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3,57 e 3,66 (2 s, 3H), 5,93 (s, 2H), 7,16 (m, 2H), 7,25 (dd, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,65 (br s, 4H), 8,02 e 8,32 (2 s, 1H), 8,80 (dd, 1H), 8,83 (s, 1H), 13,0 (br s, 1H).

Análise elementar para $C_{19}H_{16}F_2N_8O_2 + HNO_3 + 0,75\ H_2O$:

calculado: %C 45,38; %H 3,71; %N 25,07;

observado: %C 45,4; %H 3,7; %N 25,0.

B. <u>Avaliação da eficácia farmacológica</u>

O efeito farmacológico dos compostos de acordo com a invenção pode ser demonstrado nos ensaios seguintes:

B-1. Efeito <u>vasorrelaxante *in vitro*</u>

Coelhos são entorpecidos por um golpe no pescoço e exsangui-

nados. A aorta é removida, liberada de tecido aderente e dividida em anéis de uma largura de 1,5 mm. Os anéis são colocados individualmente sob uma tensão inicial em banhos de órgão de 5 ml com solução de Krebs-Henseleit que está a 37°C, gaseificada com carbogênio e com a seguinte composição (em cada caso em mM): cloreto de sódio: 119; cloreto de potássio: 4,8; cloreto de cálcio dihidratado: 1; sulfato de magnésio heptahidratado: 1,4; di-hidrogenofosfato de potássio: 1,2; bicarbonato de sódio: 25; glucose: 10. A força de contração é detectada com células Statham UC2, amplificada e digitalizada via conversores A/D (DAS-1802 HC, Keithley Instruments, Munique) e registrada em paralelo em um registrador de linhas. Para gerar uma contração, fenilefrina é adicionada ao banho cumulativamente em concentração crescente. Após diversos ciclos de controle, a substância a ser investigada é adicionada a cada outra passagem em dosagem crescente em cada caso, e a altura da contração alcançada é comparada com a altura da contração alcançada na última passagem precedente. A concentração necessária para reduzir a altura do valor de controle em 50% é calculada a partir disso (valor IC_{50}). O volume de administração padrão é 5 µl e a proporção de DMSO na solução de banho corresponde a 0,1%.

Valores IC_{50} representativos para os compostos de acordo com a invenção são mostrados na tabela abaixo (tabela 1):

Tabela 1:

Exemplo No.	IC_{50} [nM]
1	958
2	251
3	515

B-2. Efeito em uma linha celular repórter recombinante de guanilato ciclase

A atividade celular dos compostos de acordo com a invenção é determinada usando uma linha celular repórter recombinante de guanilato ciclase, como descrita em F. Wunder et al., *Anal. Biochem.* **339**, 104-112 (2005).

Valores representativos (MEC = concentração mínima efetiva)

para os compostos de acordo com a invenção são mostrados na tabela abaixo (Tabela 2):

Tabela 2:

Exemplo No.	MEC [µM]
1	0,3
2	0,1
3	0,03

B-3. Medição de pressão sanguínea por radiotelemetria em ratos despertos, espontaneamente hipertensos

Um sistema de telemetria comercialmente disponível da DATA SCIENCES INTERNATIONAL DSI, USA, descrito abaixo, é empregado para medições de pressão sanguínea em ratos despertos.

O sistema consiste de 3 componentes principais:

– transmissores implantáveis (transmissor por telemetria Physiotel®)

– receptores (receptor Physiotel®) que estão ligados via um multiplexador (DSI Data Exchange Matrix) a um

– computador para aquisição de dados.

O equipamento de telemetria possibilita um registro contínuo da pressão sanguínea, batimentos cardíacos e movimentação corporal de animais despertos em seu habitat usual.

Material animal

Os testes são executados em ratos adultos fêmeas espontaneamente hipertensas (SHR Okamoto) com um peso corporal de >200 g. SHR/NCrl da Escola de Medicina Okamoto Kyoto, 1963 eram um cruzamento de ratos machos Wistar Kyoto com pressão sanguínea muito elevada e ratos fêmeas com uma pressão sanguínea levemente elevada e entregues ao U.S. National Institutes of Health em F13.

Após implantação do transmissor, os animais de teste são alojados individualmente em gaiolas Makrolon tipo 3. Eles têm acesso livre a alimentação padrão e água.

O ritmo dia/noite no laboratório experimental é alterado por ilu-

minação do ambiente às 6:00 horas e às 19:00 horas.

Implantação do transmissor

Os transmissores de telemetria empregados TA11 PA – C40 são implantados cirurgicamente sob condições assépticas nos animais de teste pelo menos 14 dias antes do primeiro uso experimental. Os animais instrumentados dessa maneira podem ser empregados repetidamente após as feridas terem sido curadas e os implantes estarem estabelecidos.

Para a implantação, os animais em jejum são anestesiados com pentobarbital (Nembutal, Sanofi: 50 mg/kg i.p.) e barbeados e desinfetados ao longo de uma área grande em seus abdomens. Após a abertura de sua cavidade abdominal ao longo da linea alba, o cateter de medição preenchido de fluido do sistema é inserido na aorta descendente na direção do crânio acima da bifurcação e é fixado com cola de tecido (VetBonD®, 3M). A carcaça do transmissor é fixada intraperitonealmente na musculatura da parede abdominal, e o ferimento é fechado em camadas.

Um antibiótico (Tardomyocel COMP, Bayer, 1 ml/kg s.c.) é administrado em pós-operação para profilaxia contra infecção.

Substâncias e soluções

A menos que indicado de outra forma, as substâncias a serem investigadas são administradas oralmente por gavagem (sonda faringeal) em cada caso a um grupo de animais (n = 6). As substâncias de teste são dissolvidas em misturas apropriadas de solventes, ou suspensas em Tilose 0,5%, apropriada para um volume de administração de 5 ml/kg de peso corporal.

Um grupo de animais tratados com solvente é empregado como grupo de controle.

Procedimentos de teste

O equipamento de medição por telemetria presente é configurado para 24 animais. Cada teste é registrado sob um número de teste (V_ano mês dia).

A cada um dos ratos vivos instrumentados na instalação é designada uma antena receptora separada (1010 Receiver, DSI).

Os transmissores implantados podem ser ativados externamente por meio de um comutador magnético incorporado e são ligados para transmissão durante o teste. Os sinais emitidos podem ser detetados online por um sistema de aquisição de dados (Dataquest® A.R.T. por Windows, DSI) e podem ser apropriadamente processados. Os dados são armazenados em cada caso em um arquivo criado para esse propósito e que leva o número do teste.

Em um procedimento-padrão, os seguintes dados são registrados para cada período de 10 segundos em cada caso:

- pressão sanguínea sistólica (SBP)
- pressão sanguínea diastólica (DBP)
- pressão arterial média (MAP)
- batimento cardíaco (HR)
- atividade (ACT).

A aquisição de valores de medição é repetida em intervalos de 5 minutos com controle de computador. Os dados-fonte obtidos como valores absolutos são corrigidos no diagrama com a pressão barométrica instantânea medida (Ambient Pressure Reference Monitor; APR-1) e são armazenados como dados individuais. Outros detalhes técnicos são fornecidos na documentação extensiva da companhia fabricante (DSI).

A menos que indicado de outra forma, as substâncias de teste são administradas às 9:00 horas da manhã no dia do teste. Em seguida à administração, os parâmetros descritos acima são medidos ao longo de 24 horas.

Avaliação

Após o término do teste, os dados individuais registrados são tratados usando o software de análise (Dataquest® A.R.T. ® Analysis). O valor de base aqui é assumido como sendo 2 horas antes da administração da substância, de modo que o conjunto de dados selecionados inclui o período de 7:00 horas no dia do teste até 9:00 horas do dia seguinte.

Os dados são arredondados ao longo de um tempo predeterminável por determinação de médias (médias de 15 minutos) e são transferi-

dos como um arquivo texto para um meio de armazenamento. Os valores medidos assim tratados e comprimidos são transferidos para planilhas Excel e são tabulados. Para cada dia de teste, os dados obtidos são armazenados em um arquivo dedicado com o número do teste. Os resultados e protocolos de teste são arquivados em forma de papel e classificados por número.

Valores representativos para os compostos de acordo com a invenção são mostrados na tabela abaixo (Tabela 3):

Tabela 3:

Exemplo 1:				**Exemplo 2:**		
	Veículo	**Dosagem 0,3 mg/kg p.o.**	**Dosagem 3,0 mg/kg p.o.**		**Veículo**	**Dosagem 0,3 mg/kg p.o.**
Horas após administração da substância	Pressão sanguínea média (mm Hg)	Pressão sanguínea média (mm Hg)	Pressão sanguínea média (mm Hg)	Horas após administração da substância	Pressão sanguínea média (mm Hg)	Pressão sanguínea média (mm Hg)
0	153,6	151,0	149,0	0	149,0	161,3
1	164,5	148,4	129,3	1	158,2	145,7
2	146,7	136,4	111,1	2	142,2	130,5
3	145,4	130,6	106,0	3	149,2	121,5
4	149,6	129,1	107,8	4	152,3	123,1
5	149,9	132,8	109,3	5	155,8	121,6
6	151,6	125,6	106,8	6	147,3	123,8
7	147,6	131,9	110,9	7	147,3	124,4
8	147,5	131,8	109,8	8	149,3	128,7
9	150,8	138,5	114,3	9	151,0	133,7
10	149,8	138,3	114,5	10	152,5	139,2
11	154,0	138,9	115,6	11	150,3	137,9
12	145,3	137,7	118,8	12	146,2	143,0
13	141,1	142,9	120,4	13	143,2	146,0

Exemplo 1:				Exemplo 2:		
	Veículo	**Dosagem 0,3 mg/kg p.o.**	**Dosagem 3,0 mg/kg p.o.**		**Veículo**	**Dosagem 0,3 mg/kg p.o.**
Horas após administração da substância	Pressão sanguínea média (mm Hg)	Pressão sanguínea média (mm Hg)	Pressão sanguínea média (mm Hg)	Horas após administração da substância	Pressão sanguínea média (mm Hg)	Pressão sanguínea média (mm Hg)
14	147,8	144,5	122,8	14	146,4	149,2
15	151,0	143,8	125,8	15	150,5	152,3
16	151,3	146,3	131,5	16	145,3	155,5
17	148,8	141,8	124,7	17	143,9	156,3
18	149,2	138,4	129,6	18	150,3	157,3
19	151,2	149,2	135,6	19	147,7	156,9
20	152,6	145,1	135,2	20	153,4	156,3
21	146,3	142,1	129,3	21	148,6	149,3
22	146,3	141,8	128,3	22	153,3	147,1
23	150,3	143,6	130,2	23	151,1	153,1
24	147,4	135,1	130,8	24	154,1	152,3

Literatura

Klaus Witte, Kai Hu, Johanna Swiatek, Claudia Mussig, Georg Ertl e 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. Determinação de parâmetros farmacocinéticos em seguida à administração intravenosa e oral:

Os parâmetros farmacocinéticos das substâncias são determi-

nados em camundongos macho CD-1, ratos macho Wistar e cadelas beagle. O volume de administração é 10 ml/kg por camundongo, 5 ml/kg por rato e 0,5 ml/kg por cadela. Administração intravenosa ocorre por meio de uma formulação de plasma específico da espécie /DMSO (99/1) para camundongos e ratos e por meio de água/PEG400/etanol (50/40/10) no caso de cadelas. Para remoção mais fácil de sangue, um cateter de silicone é inserido na *Vena jugularis externa* direita dos ratos antes da administração da substância. A intervenção cirúrgica ocorre um dia antes do teste com anestesia por isofluran e administração de um analgésico (atropina/rimadil (3/1) 0,1 ml s.c.). A administração da substância ocorre como bolus i.v. no caso de camundongos, como bolus i.v. ou via uma infusão por 15 minutos no caso de ratos e via uma infusão por 15 minutos no caso de cadelas. A remoção de sangue ocorre após 0,033, 0,083, 0,17, 0,5, 1, 2, 3, 4, 6, 7 e 24 horas no caso de camundongos e, após uma infusão por 15 minutos, após 0,083, 0,25, 0,28, 0,33, 0,42, 0,75, 1, 2, 3, 4, 6, 7 e 24 horas no caso de cadelas e ratos e após uma administração de bolus i.v., após 0,033, 0,083, 0,17, 0,5, 1, 2, 3, 4, 6, 7 e 24 horas no caso de ratos. Para todas as espécies, a administração oral da substância dissolvida via sonda faringeal é executada com base em uma formulação de água/PEG400/etanol (50/40/10). Aqui, a remoção de sangue dos ratos e cadelas ocorre após 0,083, 0,17, 0,5, 0,75, 1, 2, 3, 4, 6, 7 e 24 horas. O sangue é removido para tubos com heparina. O plasma sanguíneo é então obtido por centrifugação; se necessário, ele pode ser armazenado a -20°C até processamento posterior.

Um padrão interno (ZK 228859) é adicionado às amostras desconhecidas, às amostras de calibração e QCs, e ocorre a precipitação de proteína sob excesso de acetonitrila. Após adição de um tampão de acetato de amônio (0,01 M, pH 6,8 (exemplo 1/3) ou pH 3,0 (exemplo 2)) e subsequente vórtice, a mistura é centrifugada a 1000 g e o sobrenadante é examinado por LC-MS/MS (API 4000, AB Sciex). A separação cromatográfica é executada em um Agilent 1100-HPLC. O volume de injeção é 10 µl. A coluna de separação usada é uma Phenomenex Luna 5µ C8(2) 100A 50x2mm, ajustada a uma temperatura de 40°C. Para o exemplo 1 é empregada uma

fase móvel binária com gradiente a 400 µl/min (A: tampão de acetato de amônio 0,01M com pH 6,8; B: ácido fórmico 0,1% em acetonitrila): 0 min (90% A), 1 min (90% A), 3,5 min (15% A), 4,5 min (15% A), 4,6 min (90% A), 7 min (90% A). Para o exemplo 2, é empregada ao invés uma fase móvel binária com gradiente a 500 µl/min (A: tampão de acetato de amônio 0,01M com pH 3,0; B: ácido fórmico 0,1% em acetonitrila): 0 min (90% A), 1,5 min (90% A), 3,5 min (10% A), 4,5 min (10% A), 5 min (90% A), 7 min (90% A). Para o exemplo 3, um solvente móvel binário a 500 µl/min é empregado ao invés (A: tampão de acetato de amônio 0,01M com pH 6,8; B: ácido fórmico 0,1% em acetonitrila): 0 min (90% A), 1 min (90% A), 3 min (10% A), 4 min (10% A), 4,5 min (90% A), 6 min (90% A). A temperatura da fonte de íons Turbo V é 500°C. Os seguintes parâmetros de instrumento MS são empregados: gás de colchão: 20 unidades (exemplo 1), 16 unidades (exemplo 2) ou 15 unidades (exemplo 3), voltagem de borrifo de íons: 5 kV (exemplo 1/2) ou 4,5 unidades (exemplo 3), gas 1 35 unidades (exemplo 1/3) ou 25 unidades (exemplo 2), gás 2 30 unidades, CAD gas 4 unidades (exemplo 1/3) ou 3 unidades (exemplo 2). As substâncias são quantificadas pelas alturas ou áreas de picos usando cromatogramas de íons extraídos de testes específicos de MRM.

As curvas de concentração de plasma /tempo determinadas são usadas para calcular os parâmetros farmacocinéticos, tais como AUC, C_{max}, MRT (tempo de residência médio), $t_{1/2}$ (meia-vida) e CL (clearance) empregando os programas validados para cálculos farmacocinéticos KinEx (Vers. 2.5 e 3).

Visto que a quantificação de substâncias ocorre em plasma, é necessário determinar a distribuição de sangue /plasma da substância a fim de ajustar os parâmetros farmacocinéticos de uma forma apropriada. Para esse fim, uma quantidade definida de substância é incubada em sangue pleno heparinizado da espécie em questão em um misturador de rolos agitados por 20 minutos. Após centrifugação a 1000g, a concentração do plasma é medida (ver acima) e é determinada pelo cálculo do quociente dos valores c_b/c_p.

Em seguida à administração intravenosa de 0,3 mg/kg dos com-

postos de acordo com a invenção em ratos, os seguintes valores foram levantados:

Exemplo	1.*	2.**	3.**
AUC_{norma} [kg·h/l]	4,36	1,79	1,36
CL_{sangue} [lh/kg]	0,29	0,53	1,02
MRT [h]	4,1	2,3	2,3
$t_{1/2}$ [h]	3,4	1,7	1,9

* infusão por 15 minutos

** administração de bolo i.v.

B-5. **Perfil de segurança**

As substâncias de acordo com a invenção mostram um perfil de segurança surpreendentemente favorável in vivo, o qual foi estabelecido por estudos não-clínicos de acordo com a OECD (OECD guidelines for testing of chemicals, No. 407) e diretrizes ICH (3BS2A)

C: **Exemplos de execução para composições farmacêuticas**

Os compostos de acordo com a invenção podem ser convertidos em formulações farmacêuticas da seguinte forma:

Comprimidos:

Composição:

100 mg do composto de acordo com a invenção, 50 mg de lactose (monohidrato), 50 mg de amido de milho (nativo), 10 mg de polivinilpirrolidona (PVP 25) (BASF, Ludwigshafen, Alemanha) e 2 mg de estearato de magnésio.

Peso do tablete 212 mg, diâmetro 8 mm, raio de curvatura 12 mm.

Preparação:

A mistura do composto de acordo com a invenção, lactose e amido é granulada com uma solução 5% (p/p) do PVP em água. Após secagem, os grânulos são misturados com o estearato de magnésio por 5 minutos. Essa mistura é prensada com uma prensa convencional para formar comprimidos (para dimensões dos comprimidos ver acima). O valor guia empregado para a prensagem é de uma força de prensagem de 15 kN.

Suspensão para administração oral:

Composição:

1000 mg do composto de acordo com a invenção, 1000 mg de etanol (96%), 400 mg de Rhodigel® (goma xantânica da FMC, Pennsylvania, USA) e 99 g de água.

Uma dose individual de 100 mg do composto de acordo com a invenção corresponde a 10 ml de suspensão oral.

Preparação:

O Rhodigel é suspenso em etanol e o composto de acordo com a invenção é adicionado à suspensão. A água é adicionada durante a agitação. A mistura é agitada por aproximadamente 6 horas até que o inchamento do Rhodigel tenha terminado.

Solução para administração oral:

Composição:

500 mg do composto de acordo com a invenção, 2,5 g de polissorbato e 97 g de polietileno glicol 400. Uma dose individual de 100 mg do composto de acordo com a invenção corresponde a 20 g de solução oral.

Preparação:

O composto de acordo com a invenção é suspenso na mistura de polietileno glicol e polissorbato durante agitação. A operação de agitação é continuada até a dissolução completa do composto de acordo com a invenção.

Solução i.v.:

O composto de acordo com a invenção é dissolvido em uma concentração abaixo da solubilidade de saturação em um solvente fisiologicamente compatível (por exemplo, solução salina isotônica, solução de glicose 5% e/ou solução de PEG 400 30%). A solução é submetida a uma filtração estéril e é preenchida em frascos de injeção estéreis e livres de pirogênio.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto da fórmula (I)



(I),

na qual

R^1 representa hidrogênio ou (C_1-C_4)-alquila,

onde (C_1-C_4)-alquila pode ser substituída por um ou dois substituintes independentemente um do outro selecionados do grupo flúor e trifluormetila,

assim como seus *N*-óxidos, sais, solvatos, sais dos *N*-óxidos e solvatos dos *N*-óxidos e sais.

2. Composto da fórmula (I) de acordo com a reivindicação 1, no qual

R^1 representa hidrogênio ou metila,

onde metila pode ser substituída por um substituinte trifluormetila,

assim como seus sais, solvatos e solvatos dos sais.

3. Composto da fórmula (I) de acordo com a reivindicação 1 ou 2, selecionado do grupo:

{4,6-diamino-2-[5-flúor-1-(2-fluorbenzil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pirimidin-5-il}carbamato de metila

{4,6-diamino-2-[5-flúor-1-(2-fluorbenzil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pirimidin-5-il}metilcarbamato de metila

metil {4,6-diamino-2-[5-flúor-1-(2-fluorbenzil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pirimidin-5-il}(2,2,2-trifluoretil)carbamato de metila

{4,6-diamino-2-[5-flúor-1-(2-fluorbenzil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-

3-il]pirimidin-5-il}carbamato hidrocloreto de metila

{4,6-diamino-2-[5-flúor-1-(2-fluorbenzil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pirimidin-5-il}carbamato sulfato de metila

{4,6-diamino-2-[5-flúor-1-(2-fluorbenzil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pirimidin-5-il}carbamato fosfato de metila

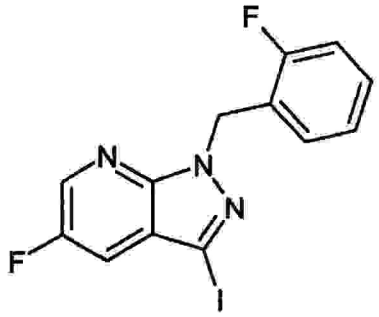
{4,6-diamino-2-[5-flúor-1-(2-fluorbenzil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pirimidin-5-il}carbamato mesilato de metila

{4,6-diamino-2-[5-flúor-1-(2-fluorbenzil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pirimidin-5-il}carbamato etano-1,2-dissulfonato

{4,6-diamino-2-[5-flúor-1-(2-fluorbenzil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pirimidin-5-il}carbamato maleato de metila

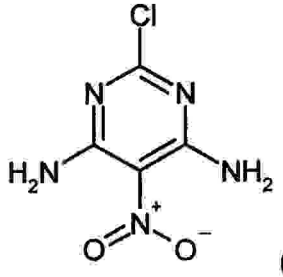
{4,6-diamino-2-[5-flúor-1-(2-fluorbenzil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pirimidin-5-il}carbamato nitrato de metila.

4. Processo para preparação de compostos da fórmula (I), conforme definido nas reivindicações 1 até 3, caracterizado pelo fato de que o composto da fórmula (II)



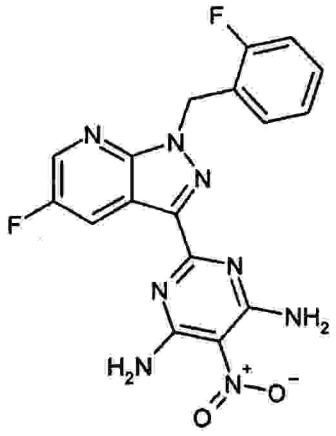
(II)

[A] é reagido em um solvente inerte na presença de hexabutilestanho e um catalisador de paládio apropriado, com formação intermediária de uma espécie de estanho, com o composto da fórmula (III)



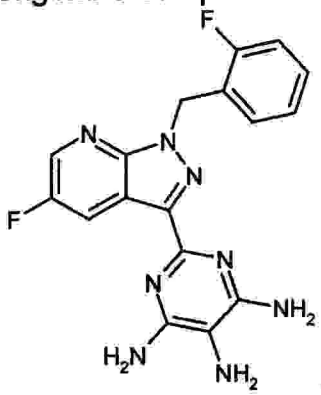
(III),

para originar o composto da fórmula (IV)



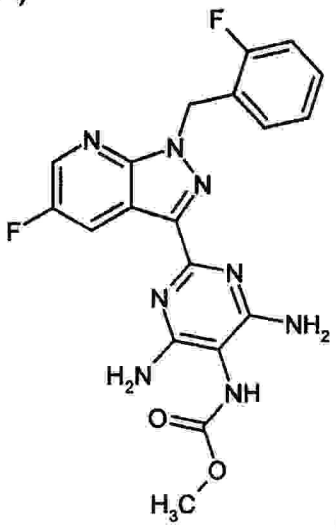
(IV),

este é então reduzido em um solvente inerte com um agente de redução apropriado para originar o composto da fórmula (V)



(V)

este em seguida é reagido na presença de uma base apropriada com ou sem solvente com metiléster de ácido clorofórmico para formar o composto da fórmula (I-A)

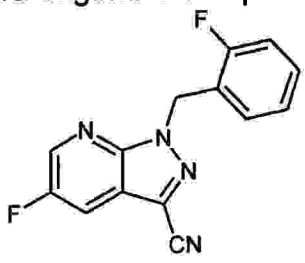


(I-A),

ou

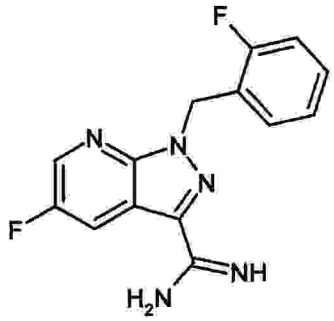
[B] o composto da fórmula (II) é reagido em um solvente inerte

com cianeto de cobre para originar o composto da fórmula (VI)



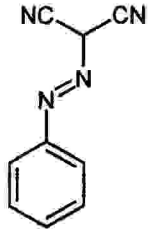
(VI),

este é então convertido, sob condições ácidas, no composto da fórmula (VII),



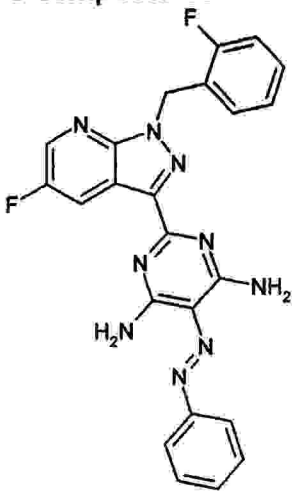
x H_3CCO_2H (VII),

este é subsequentemente reagido em um solvente inerte na presença de uma base apropriada com o composto da fórmula (VIII)



(VIII)

para originar o composto da fórmula (IX)



(IX),

e este é em seguida reduzido em um solvente inerte na presen-

ça de um agente de redução apropriado para originar o composto (V), e esse é em seguida reagido de acordo com o processo [A] para formar o composto (I-A),

ou

[C] o composto da fórmula (I-A) é reagido em um solvente inerte na presença de uma base apropriada com um composto da fórmula (X)

$R^{1A}—X^1$ (X),

na qual

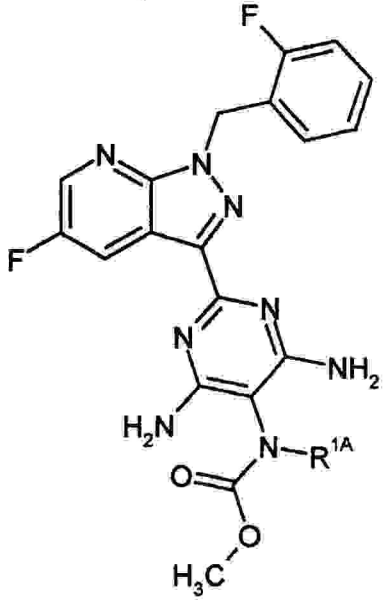
R^{1A} representa (C_1-C_4)-alquila,

sendo que (C_1-C_4)-alquila pode ser substituída por um ou dois substituintes, independentes entre si, selecionados do grupo do flúor e trifluormetila,

e

X^1 representa um grupo de partida tal como, por exemplo, halogênio, em particular bromo ou iodo, triclorometanossulfonato, metilato ou tosilato,

para formar um composto da fórmula (I-B)



(I-B)

na qual R^{1A} tem o significado dado acima,

e os compostos resultantes das fórmulas (I-A) e (I-B) são, se apropriado, convertidos (i) com os solventes e/ou (ii) ácidos ou bases corres-

pondentes, em seus solvatos, sais e/ou solvatos dos sais.

5. Composto da fórmula (I) conforme definido em quaisquer das reivindicações 1 até 3, para o tratamento e/ou profilaxia de doenças.

6. Composto da fórmula (I) conforme definido em quaisquer das reivindicações 1 até 3, para uso em um método para o tratamento e/ou profilaxia da insuficiência cardíaca, angina pectoris, hipertensão, hipertensão pulmonar, isquemias, distúrbios vasculares, insuficiência renal, distúrbios tromboembólicos, doenças fibróticas e arteriosclerose.

7. Uso de um composto da fórmula (I) conforme definido em quaisquer das reivindicações de 1 até 3, para a preparação de um medicamento para o tratamento e/ou profilaxia da insuficiência cardíaca, angina pectoris, hipertensão, hipertensão pulmonar, isquemias, distúrbios vasculares, insuficiência renal, distúrbios tromoembólicos, distúrbios fibróticos e arteriosclerose.

8. Medicamento compreendendo um composto da fórmula (I) conforme definido em quaisquer das reivindicações de 1 até 3, em combinação com um excipiente inerte, não tóxico, farmaceuticamente apropriado.

9. Medicamento compreendendo um composto da fórmula (I) conforme definido em quaisquer das reivindicações de 1 até 3, em combinação com um outro composto ativo selecionado do grupo que consiste de nitratos orgânicos, doadores de NO, inibidores de cGMP-PDE, agentes contendo atividade antitrombótica, agentes que abaixam a pressão sanguínea, e agentes que alteram o metabolismo de lipídeos.

10. Medicamento de acordo com a reivindicação 7 ou 8, para o tratamento e/ou profilaxia da insuficiência cardíaca, angina pectoris, hipertensão, hipertensão pulmonar, isquemias, distúrbios vasculares, insuficiência renal, doenças tromboembólicos, doenças fibróticas e arteriosclerose.

11. Método para o tratamento e/ou profilaxia de insuficiência cardíaca, angina pectoris, hipertensão, hipertensão pulmonar, isquemias, distúrbios vasculares, insuficiência renal, distúrbios tromboembólicos, distúrbios fibróticos e arteriosclerose em humanos e animais por administração de uma quantidade eficaz de pelo menos um composto da fórmula (I) conforme

definido em quaisquer das reivindicações 1 até 3, ou de um medicamento conforme definido em quaisquer das reivindicações 8 até 10.

RESUMO

Patente de Invenção: **"5-FLÚOR-1H-PIRAZOLOPIRIDINAS SUBSTITUÍDAS E SEU USO".**

O presente pedido de patente refere-se a novas 5-flúor-1H-pirazolopiridinas substituídas, a processos para sua preparação, ao seu uso sozinhas ou em combinações para o tratamento e/ou profilaxia de doenças, assim como seu uso para preparação de medicamentos para o tratamento e/ou profilaxia de doenças, em particular para o tratamento e/ou profilaxia de distúrbios cardiovasculares.