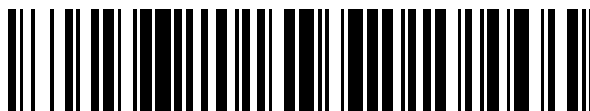


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 549 979**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

A61P 15/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.05.2011 E 11722786 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.06.2015 EP 2576548**

54 Título: **El uso de estimuladores de la sGC, activadores de la sGC, solos y en combinaciones con inhibidores de la PDE5 para el tratamiento de esclerosis sistémica (EcS)**

30 Prioridad:

22.07.2010 EP 10170413

26.05.2010 DE 102010021637

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

03.11.2015

73 Titular/es:

**ADVERIO PHARMA GMBH (100.0%)
Willy-Brandt-Platz 2
12529 Schönefeld, DE**

72 Inventor/es:

**HIRTH-DIETRICH, CLAUDIA;
SANDNER, PETER;
STASCH, JOHANNES-PETER;
KNORR, ANDREAS;
VON DEGENFELD, GEORGES;
HAHN, MICHAEL y
FOLLMANN, MARKUS**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 549 979 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

El uso de estimuladores de la sGC, activadores de la sGC, solos y en combinaciones con inhibidores de la PDE5 para el tratamiento de esclerosis sistémica (EcS)

- 5 El uso de estimuladores de la sGC, activadores de la sGC solos ,o en combinación con inhibidores de la PDE5 para la prevención y el tratamiento de enfermedades fibróticas, tales como esclerosis sistémica, esclerodermia y la fibrosis concomitante de órganos internos.

Antecedentes de la invención

Esclerosis sistémica

- 10 La patogénesis de la esclerosis sistémica (EcS) todavía no está clara y sigue siendo difícil conocer. No obstante, la esclerodermia es una enfermedad no infecciosa no hereditaria y se piensa que es una enfermedad autoinmunitaria. La EcS tiene una amplia variedad de síntomas desencadenados por una deposición excesiva de la matriz extracelular en la dermis que tiene como resultado fibrosis de la piel. En los últimos estadios la EcS se caracteriza por una fibrosis tisular progresiva que afecta a otros órganos internos como el intestino, los pulmones o los riñones. Por tanto la esclerodermia es el rasgo distintivo de la enfermedad que comprende también por ejemplo fibrosis pulmonar, fibrosis renal, fibrosis del corazón, el intestino o los vasos sanguíneos. Se ha sugerido que la inflamación, los trastornos autoinmunitarios o el daño vascular activan los fibroblastos. La fibroproliferación se acompaña de un exceso de producción de matriz extracelular dominado por el colágeno de tipo 1 que tiene como resultado fibrosis tisular progresiva que puede producir insuficiencia orgánica terminal y dar lugar a una elevada morbilidad y mortalidad en pacientes con EcS en estado terminal (Harris y col. 2005 – Kelley's Textbook of Rheumatology 7ª edición. Elsevier Saunders, Filadelfia PA).
- 15
20

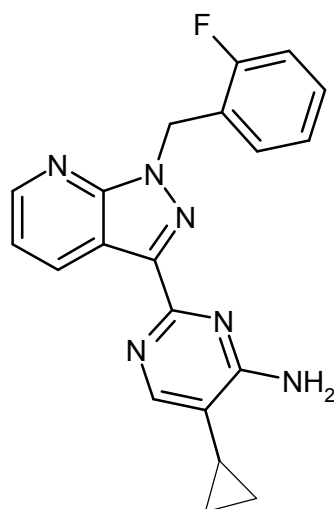
- Todavía no se dispone de un tratamiento de las causas de la esclerosis sistémica (EcS) y el tratamiento actual se basa en la supresión del sistema inmunitario por corticosteroides, ciclofosfamida, metotrexato. Más recientemente, se están investigando los inhibidores de las cinasas como inmunosupresores y agentes antifibróticos en la ES, pero la tolerabilidad en pacientes de EcS es limitada (Khanna y Denton 2010 - Best. Pract. Res. Clin. Rheumatol. 24: 387-400, Ong y Denton 2010 - Curr. Opin. Rheumatol. 22: 264-272, Spiera 2011 - Ann. Rheum. Dis. Epub marzo 2011) Estas terapias bien usadas como tratamientos aislados o bien combinadas son de eficacia limitada y exhibían efectos secundarios considerables. Por tanto se necesitan urgentemente opciones de tratamiento alternativas de la EcS que sean eficaces y seguras.
- 25

Efectos antifibróticos del GMPc

- 30 Los nucleótidos cíclicos, adenosín monofosfato cíclico (AMPc) y guanosín monofosfato cíclico (GMPc) se descubrieron hace décadas y representan una de las vías de segundo mensajero más importantes dentro de las células. Está bien establecido que la regulación de las agrupaciones intracelulares de GPMc tiene un considerable impacto sobre la fisiología y la patofisiología y es un principio básico de la intervención farmacológica (Evgenov y col. 2006 - Nat. Rev. Drug. Discov. 5(9): 755-768). Además del tratamiento de trastornos cardiovasculares, pulmonares o del SNC existe considerable evidencia de que un incremento en los niveles de GPMc es una opción terapéutica muy eficaz también para trastornos urológicos (Sandner y col. 2009 – Handbook Exper. Pharmacol. 191: 507-531). Se ha demostrado que los inhibidores de la PDE5 son el tratamiento de referencia de la disfunción eréctil (DE) pero se ha demostrado que los inhibidores de la PDE5 podrían ser útiles para el tratamiento de la HPB sintomática, que se caracteriza por vejiga hiperactiva (VHA) y síntomas de las vías urinarias inferiores (SVUI) (Porst y col. 2008 - Curr. Urol. Rep. 9: 295-301; .McVary y col., 2007 - J. Urol. 177: 1071-1077, J Urol. 177: 1401-1407, Kaplan y González. 2007 - Rev. Urol. 9: 73-77). Los efectos antifibróticos del vardenafilo, estimuladores de la sGC y activadores de la sGC todavía no se comprenden. Existen algunas descripciones de los efectos antifibróticos del óxido nítrico que presuntamente están mediados por GMPc en otros órganos y los inhibidores de la PDE5 o los estimuladores de la guanilato ciclasa han mostrado eficacia en la fibrosis peneana (enfermedad de Peyronie) (Ferrini y col., 2006 - B. J. Urol. 97: 625-633) y la fibrosis hepática (Knorr y col., 2008 - Arzneimittelforschung 58: 71-80) respectivamente.
- 35
40
45

- No se sabe si el sistema NO/GMPc está implicado en la EcS y si el incremento de GMPc proporciona una opción terapéutica para esta enfermedad. Se ha postulado la hipótesis de que -independientemente de la producción endógena de NNO/GMPc- los estimuladores y los activadores de sGC podrían ser una opción de tratamiento eficaz para la esclerosis sistémica (EcS).
- 50

Por tanto se han investigado estimuladores de sGC y activadores de sGC, es decir el ejemplo 27 de acuerdo con el compuesto de fórmula



(27)

y combinaciones con inhibidores de la PDE5 del mismo in vitro e in vivo en modelos animales de ES. Los experimentos in vivo incluyen estudios de fibrosis pulmonar y cutánea inducida por bleomicina en ratones y estudios de fibrosis cutánea en ratones TSK. Además, el intervalo de dosis analizado sobre el potencial antifibrótico también se analizó en ratones con implantes telemétricos para análisis de la presión sanguínea y la frecuencia cardíaca.

Se han encontrado in vivo en modelos de animales que:

- los estimuladores de sGC o activadores de sGC, es decir ejemplo 27, ejemplo 3, ejemplo 6, reducen significativamente el espesor de la dermis, el contenido en hidroxiprolina de la piel y el número de miofibroblastos dérmicos en la EcS inducida por bleomicina en ratones cuando se administra con una pauta de dosis preventiva. (Ejemplo A: Tabla 1, Tabla 2). Estos datos sugieren un efecto antifibrótico en la esclerosis sistémica cuando estos compuestos se dan de forma preventiva.

- los estimuladores de sGC o activadores de sGC, es decir ejemplo 27, reducen significativamente el espesor de la dermis, el contenido en hidroxiprolina de la piel y el número de miofibroblastos dérmicos en la EcS inducida por bleomicina en ratones cuando se administran con una pauta de dosis terapéutica una vez establecida la fibrosis. (Ejemplo B: Tabla 3). Estos datos sugieren un efecto antifibrótico y regresión de la fibrosis establecida en la esclerosis sistémica cuando los compuestos se administran terapéuticamente.

- los estimuladores de sGC o activadores de sGC, es decir ejemplo 27, reducen significativamente el espesor de la dermis, el contenido en hidroxiprolina de la piel y el número de miofibroblastos dérmicos en ratones TSK. Dado que los ratones TSK ya exhibían fibrosis establecida antes del inicio del tratamiento el ejemplo 27 causó regresión de la fibrosis (ejemplo C: Tabla 4). Estos datos sugieren un efecto antifibrótico y regresión de la fibrosis establecida en la esclerosis sistémica cuando los compuestos se administran terapéuticamente.

- Los estimuladores de sGC y los activadores de sGC, es decir ejemplo 27, ejemplo 3, ejemplo 4, ejemplo 6, se investigaron en ratones conscientes con implantes telemétricos y se monitorizó la presión sanguínea y la frecuencia cardíaca (ejemplo D). El ejemplo 27, el ejemplo 3, el ejemplo 4 y el ejemplo 7 no modificaron, o solo lo hicieron moderadamente, el perfil hemodinámico de los ratones con dosis con propiedades antifibróticas (ejemplo D: Figuras 1, 2A, 2B, 3A, 3B, 4A, 4B). Estos datos sugieren un modo de acción antifibrótico de los estimuladores de sGC y activadores de sGC con independencia de la reducción de la presión sanguínea por estos compuestos.

- Los estimuladores de sGC o activadores de sGC, es decir ejemplo 27, solos y en combinación con inhibidores de la PDE5 (es decir vardenafilo) bloquearon la expresión del gen del colágeno inducida por TGF in vitro en fibroblastos dérmicos humanos (ejemplo E). Estos datos sugieren un efecto antifibrótico directo sobre el nivel de producción de colágeno.

Por tanto, se encontró de forma completamente inesperada y por primera vez que los estimuladores de sGC o activadores de sGC, es decir ejemplo 27, previenen la fibrosis y remiten la fibrosis establecida en diferentes modelos animales de EcS inflamatoria y no inflamatoria, incluidos modelos de fibrosis inducida por bleomicina y el modelo de ratones TSK.

Además no se observaron efectos significativos sobre la presión sanguínea sistémica que, por primera vez, muestra que estos estimuladores de sGC tienen propiedades antifibróticas directas en la EcS con independencia de la reducción de la presión sanguínea.

Además, los estimuladores de sGC y activadores de sGC podrían bloquear la síntesis de colágeno inducida por TGF-beta, lo que implica un amplio efecto antifibrótico en otros trastornos fibróticos además de la ES.

En conjunto, estos datos indican por primera vez que los estimuladores de sGC y activadores de sGC, es decir ejemplo 27, ejemplo 3, ejemplo 4 y ejemplo 6, podrían representar una futura opción terapéutica para la ES.

5 Divulgación de la invención

Los trastornos fibróticos abordados por los agentes terapéuticos de la invención que en particular y con una ventaja sustancial se pueden tratar con los estimuladores de sGC o los activadores de sGC mencionados anteriormente solos o en combinación con inhibidores de la PDE5, comprenden pero no están limitados a esclerosis sistémica (EcS), fibrosis concomitante con esclerosis sistémica (EcS) y enfermedades fibróticas.

- 10 La esclerosis sistémica (EcS) hace referencia pero no está limitada a esclerosis sistémica difusa (EcSd), esclerosis sistémica limitada (EcSl), esclerosis sistémica de tipo solapado, esclerosis sistémica de tipo indiferenciado, esclerosis sistémica sine esclerodermia, fibrosis cutánea, esclerodermia, dermatopatía fibrosante nefrogénica (DPN), fibrosis sistémica nefrogénica (FSN), formación de queloides.

- 15 La fibrosis concomitante con EcS se refiere a fibrosis de órganos internos, que comprende, entre otros, el intestino, los pulmones, los riñones y los vasos sanguíneos.

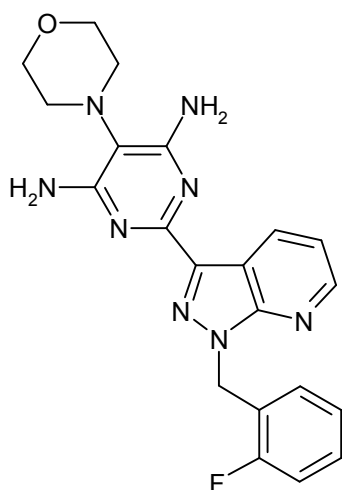
Las enfermedades fibróticas comprenden pero no están limitadas a una afección en la que el exceso de colágeno, con independencia de la etiología, es decir trastornos autoinmunitarios, radioterapia, intoxicaciones, diabetes, cirugía, conducen a fibrosis de la piel, intestino, hígado, pulmón, corazón, vejiga urinaria, próstata, vasos sanguíneos o cualquier otra afección fibrótica localizada o generalizada en los tejidos.

- 20 Una realización preferida de la invención es los compuestos de acuerdo con las fórmulas (1)-(27) para la prevención y el tratamiento de enfermedades fibróticas, tales como esclerosis sistémica, esclerodermia y la fibrosis concomitante de órganos internos, como se muestra más adelante:

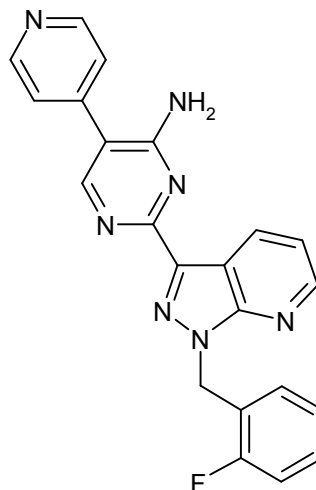
- 2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-(4-morfolinil)-4,6-pirimidin-diamina (1), divulgada como el ejemplo 16 en el documento WO 00/06569,
- 25 • 2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-(4-piridinil)-4-pirimidin-amina (2), divulgada como el ejemplo 1 en el documento WO 02/42301,
- metil-4,6-diamino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-pirimidinil-(metil)carbamato (3), divulgado como el ejemplo 8 en el documento WO 03/095451,
- metil-4,6-diamino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-pirimidinil-carbamato (4), divulgado como el ejemplo 5 en el documento WO 03/095451
- 30 • ácido 4-((4-carboxibutil)[2-(2-{4-(2-feniletíl)bencil}oxi)fenil]etil)amino)metil)carboxílico (5), divulgado como el ejemplo 8a en el documento WO 01/019780,
- metil-{4,6-diamino-2-[5-fluoro-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pirimidin-5-il}carbamato (6),
- metil-{4,6-diamino-2-[5-fluoro-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pirimidin-5-il}metilcarbamato (7),
- 35 • metil-{4,6-diamino-2-[5-fluoro-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pirimidin-5-il}(2,2,2-trifluoroetil)carbamato (8),
- sal de sodio de 5-cloro-2-(5-clorotiofen-2-sulfonilamino-N-(4-(morfolin-4-sulfonil)-fenil)-benzamida (9) divulgada en el documento WO 00/02851,
- 40 • 2-(4-cloro-fenilsulfonilamino)-4,5-dimetoxi-N-(4-(tiomorfolin-4-sulfonil)-fenil)-benzamida (10) divulgada en el documento WO 00/02851,
- ácido 1-{6-[5-cloro-2-((4-[trans-4]-trifluorometil)ciclohexil)bencil}oxi)fenil]piridin-2-il}-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico (11), divulgado en el documento WO 2009/032249,
- ácido 1-[6-(2-(2-metil-4-(4-trifluorometoxifenil)benciloxi)-fenil)piridin-2-il]-5-trifluorometil-pirazol-4-carboxílico (12), divulgado en el documento WO 2009/071504,
- 45 • ácido 1-[6-(3,4-diclorofenil)-2-piridinil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico (13), divulgado en el documento WO 2009/068652,
- ácido 1-((2-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-metil-1,3-tiazol-4-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxílico (14), ácido 4-

({2-[3-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-4-il}metil)benzoico (15) y ácido 1-({2-[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-5-metil-1,3-tiazol-4-il}metil)-1H-pirazol-4-carboxílico (16) divulgados en el documento WO 2009/123316,

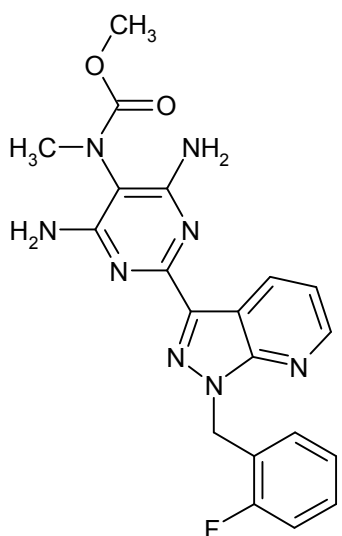
- 4-amino-2-[5-cloro-3(3,3,3-trifluoropropil)-1H-indazol-1il]-5,5-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-6-ona (17), 4-amino-2[5-cloro-3-(2,3,6-trifluorobencil)-1H-indazol-1il]-5,5-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-6-ona (18), 4-amino-5,5-dimetil-2-[3-(2,3,6-trifluorobencil)1H-tieno[3,4-c]pirazol-1-il]-5,7-dihidro-6H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-6-ona (19), 4-amino-5,5-dimetil-2-[3-(2,3,6-trifluorobencil)-1H-tieno[2,3-d]pirazol-1-il]-5,5-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-6-ona (20), 4-amino-5,5-dimetil-2-[7-(2,3,6-trifluorobencil)imidazo[1,5-b]piridazin-5-il]-5,7-dihidro-6H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-6-ona (21), 4-amino-2-[6-cloro-3-(2,3,6-trifluorobencil)imidazo[1,5-a]piridin-1-il]-5,5-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-6-ona (22), 4-amino-2-[6-fluoro-3-(2,3,6-trifluorobencil)imidazo[1,5-a]piridin-1-il]-5,5-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-6-ona (23), 4-amino-2-[6-fluoro-3-(2,3,6-trifluorobencil)6-fluoroimidazo[1,5-a]piridin-1-il]-5,5-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-6-ona (24), 4-amino-5,5-dimetil-2-[3-(2,4,6-trifluorobencil)imidazo[1,5-a]piridin-1-il]-5,7-dihidro-6H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-6-ona (25), 4-amino-2-[3-(2-ciclopentiletil)imidazo[1,5-a]piridin-1-il]-5,5-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-6-ona (26), divulgadas en el documento WO 2010/065275,
- 15 • 3-(4-amino-5-ciclopropilpirimidin-2-il)-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (27), conocida como BAY 41-2272, divulgada como el ejemplo 1 en el documento WO 00/06568.



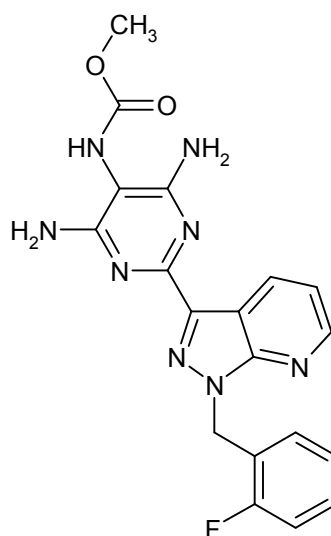
(1)



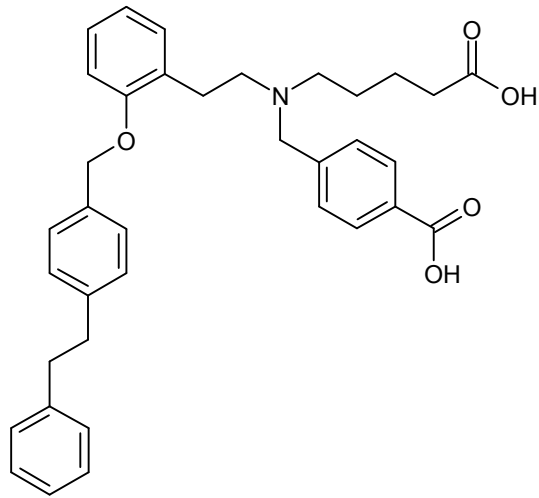
(2)



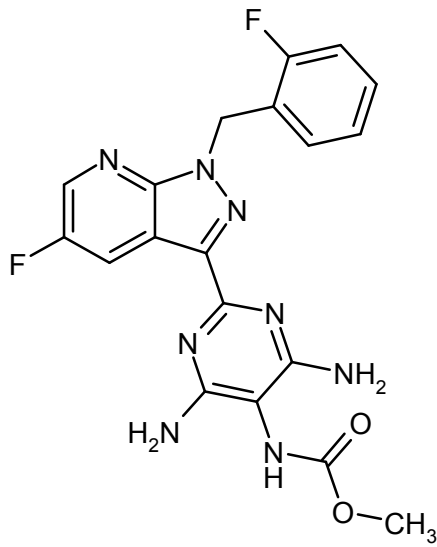
(3)



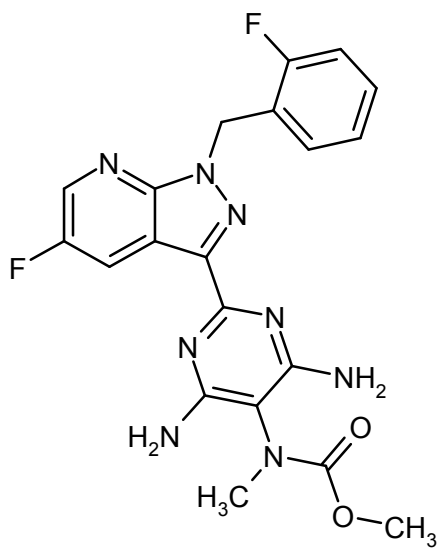
(4)



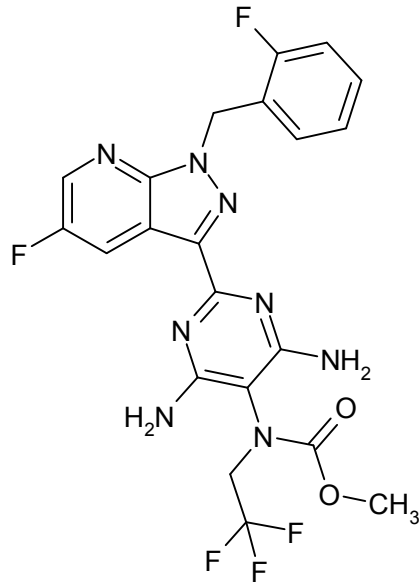
(5)



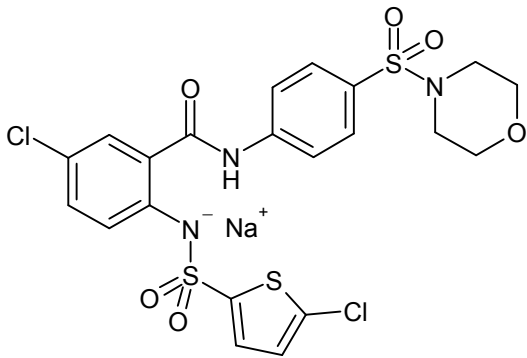
(6)



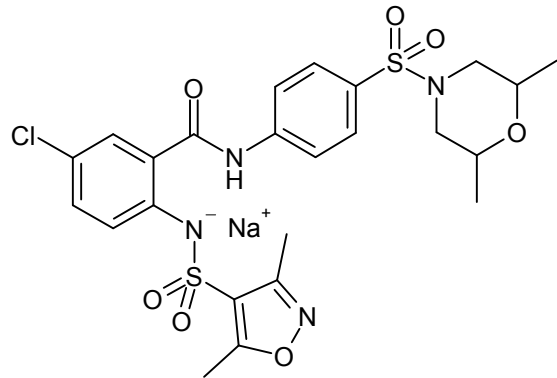
(7)



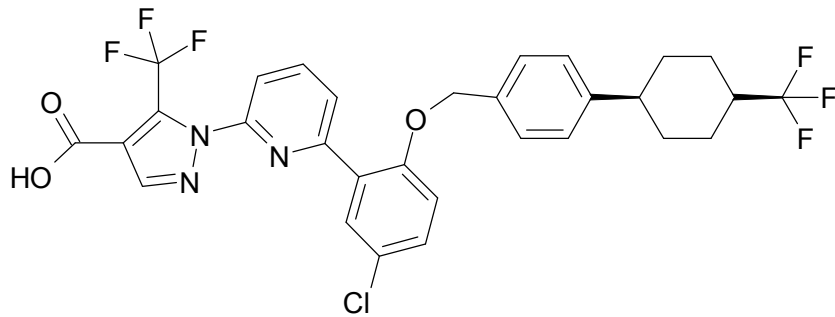
(8)



(9)

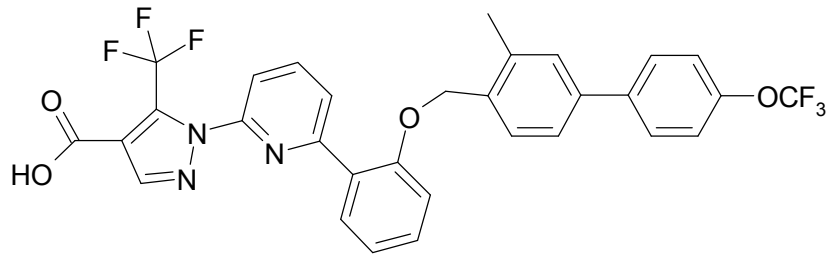


(10)

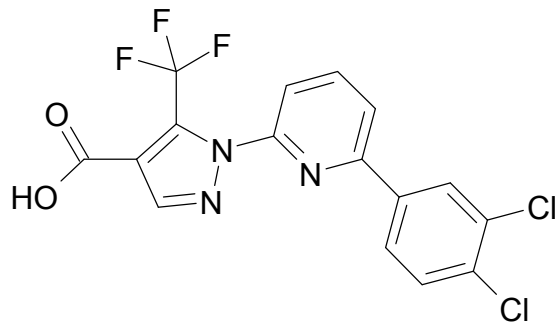


(11)

AA

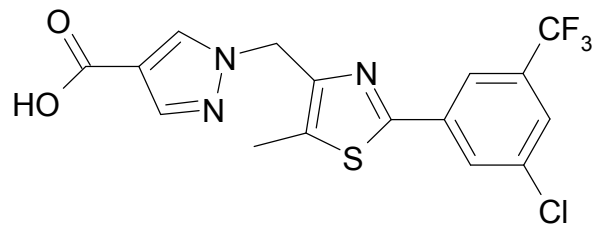


(12)

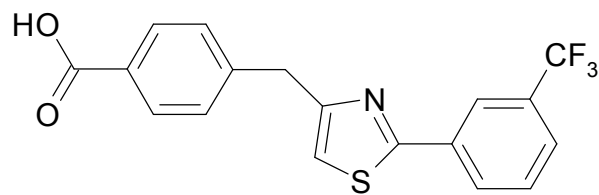


(13)

AA

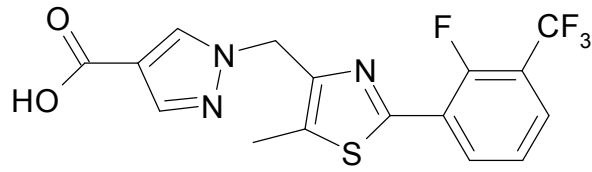


(14)

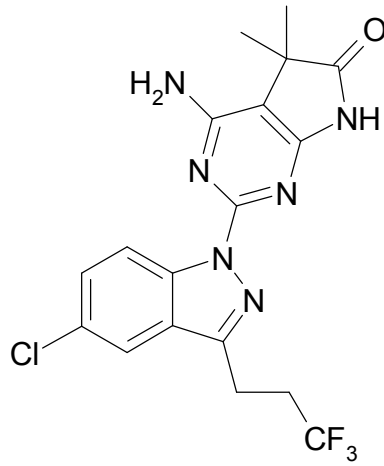


(15)

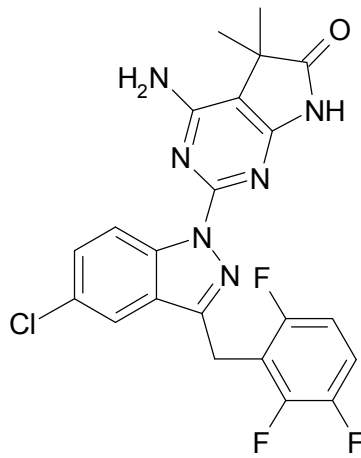
AA



(16)

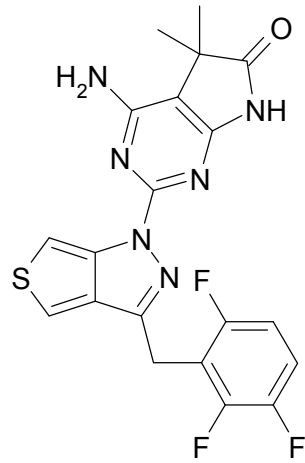


(17)

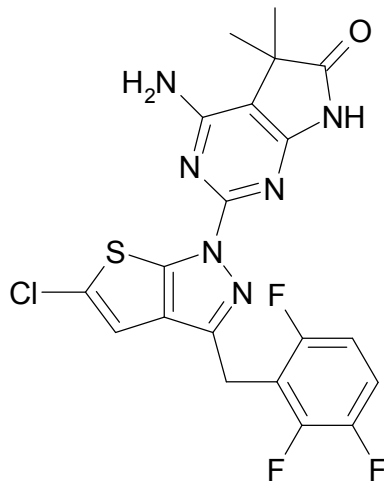


(18)

AAA

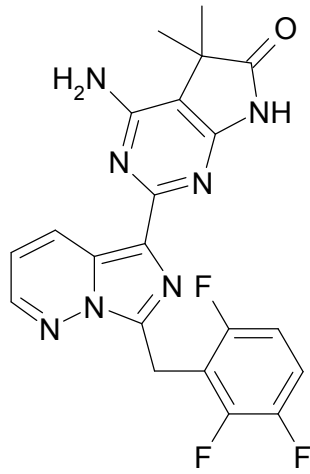


(19)

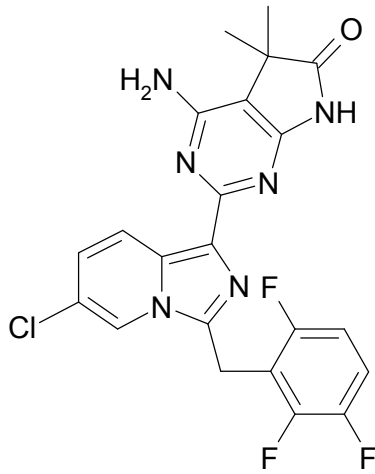


(20)

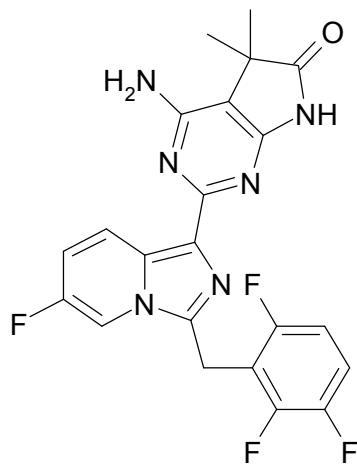
Ä



(21)

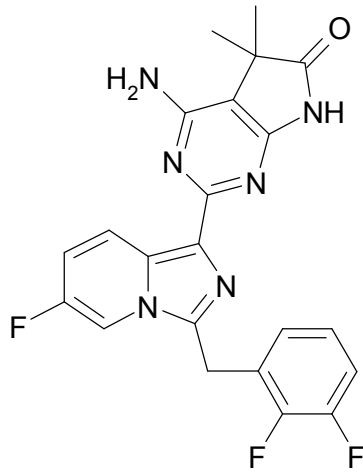


(22)

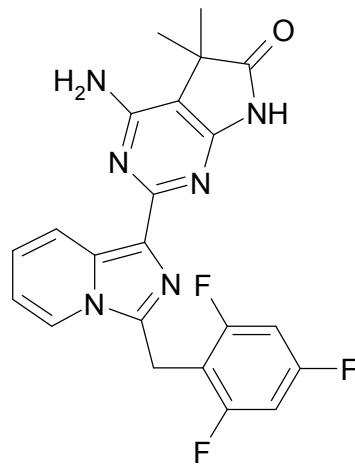


(23)

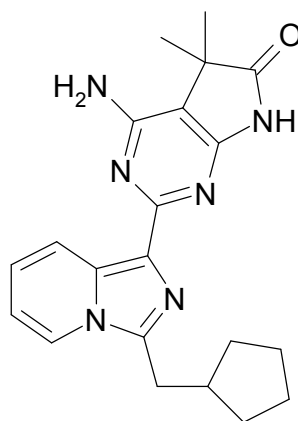
Ä



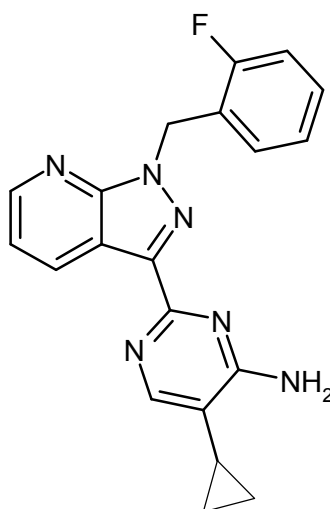
(24)



(25)



(26)



(27).

Los compuestos de acuerdo con las fórmulas 1), (2), (3), (4), (6)-(8) y (17)-(27) se conocen como estimuladores de la sGC. Se prefieren los compuestos de acuerdo con las fórmulas (1), (2), (3), (4), (6), (7) y (27). Especialmente preferidos son los compuestos de acuerdo con las fórmulas (3), (4), (6) y (7).

Los compuestos de acuerdo con las fórmulas (5) y (9) - (16), se conocen como activadores de la sGC. Se prefiere el compuesto de acuerdo con la fórmula (5).

Una realización adicional de la invención es la combinación de estimuladores y/o activadores de la guanilato ciclasa soluble con inhibidores de la PDE5 para la prevención y el tratamiento de enfermedades fibróticas, tales como esclerosis sistémica, esclerodermia y la fibrosis concomitante de órganos internos. Los siguientes inhibidores de la PDE 5 se prefieren para la combinación con los estimuladores y/o activadores de la sGC:

Tadalafilo ((6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahidro-2-metil-6-(3,4-metilen-dioxifenil)pirazino(1',2':1,6)pirido(3,4-b)indol-1,4-diona), *Vardenafilo* (2-(2-etoxi-5-(4-etilpiperazin-1-il-1-sulfonil)fenil)-5-metil-7-propil-3H-imidazo(5,1)(1,2,4)triazin-4-ona), *Sildenafil* (3-[2-etoxi-5-(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil-fenil]-7-metil-1-9-propil-1-2,4,7,8-tetrazabicyclo[4.3.0]nona-3,8,10-trien-5-ona), *Udenafilo* 5-[2-propiloxi-5-(1-metil-2-pirrolidiniletilamidossulfonil)fenil]-metil-3-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo(4,3-d)pirimidin-7-ona, *Dasantafilo* 7-(3-bromo-4-metoxibencil)-1-etil-8-[[[(1,2)-2-hidroxiciclopentil]amino]-3-(2-hidroxietil)-3,7-dihidro-1-purin-2,6-diona], *Avanafilo* 4-[[[(3-cloro-4-metoxifenil)metil]amino]-2-[(2S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]-N-(pirimidin-2-ilmetil)pirimidin-5-carboxamida, *Mirodenafilo*, *Lodenafilo*, UK 369.003, UK 371.800, *SLx 2101* de Surface Logix, *LAS 34179* triazolo[1,2-]xantina, 6-metil-4-propil-2-[2-propoxi-5-(4-metilpiperazino)sulfonil]fenilo, o sales, hidratos o hidratos de las sales.

Especialmente preferidas son las combinaciones de compuestos de acuerdo con las fórmulas (1), (2), (3), (4), (6), (7), (27) y/o (5) con vardenafilo y/o sildenafil.

Especialmente preferidas son las combinaciones de compuestos de acuerdo con las fórmulas (3), (4), (6), (7) y/o (5) con vardenafilo y/o sildenafil, para su uso en la prevención y/o tratamiento de la esclerosis sistémica (EcS).

Especialmente preferidos son los compuestos de acuerdo con las fórmulas 3, 4, 6 y/o 7 para su uso en la prevención y/o tratamiento de la esclerosis sistémica (EcS).

Especialmente preferidos son los compuestos de acuerdo con las fórmulas 3, 4 y/o 6 para su uso en la prevención y/o tratamiento de la esclerosis sistémica (EcS).

Especialmente preferido es al menos un compuesto de acuerdo con las fórmulas 3, 4, 6, y/o 7 en combinación con vardenafilo o sildenafil, para su uso en la prevención y/o tratamiento de la esclerodermia.

Una realización adicional de la invención es la combinación de estimuladores y/o activadores de la guanilato ciclasa soluble con terapia inmunosupresora (es decir, ciclofosfamida CYP, metotrexato MTX), con inhibidores de la cinasa (es decir, sorafenib, regorafenib, imatinib, dasatinib), con glucocorticoides (es decir, prednisolona, metilprednisolona), con anticuerpos anti-CD20, con P144 beta-glicano, con abatacept.

Una realización adicional de la invención es la combinación de estimuladores y/o activadores de la guanilato ciclasa soluble con inhibidores de la ECA (es decir, captopril, enalapril), bloqueantes de los canales de calcio (es decir, nifedipina), prostanoides (es decir, ilprost), antagonistas de la endotelina (es decir, bosentano).

5 Otra realización preferida de la invención son los compuestos y/o las combinaciones indicados anteriormente para su uso en la prevención y/o el tratamiento de esclerosis sistémica (EcS), esclerosis sistémica difusa (EcSd), esclerosis sistémica limitada (EcSI), esclerosis sistémica de tipo solapante, esclerosis sistémica de tipo indiferenciado, esclerosis sistémica sine esclerodermia, fibrosis cutánea, esclerodermia, dermatopatía fibrosante nefrogénica (DFN), formación de queloides.

Otra realización preferida de la invención son los compuestos y/o las combinaciones indicados anteriormente para su uso en la prevención y/o el tratamiento de la esclerodermia.

10 Otra realización preferida de la invención son los compuestos y/o las combinaciones indicados anteriormente para su uso en la prevención y/o el tratamiento de la fibrosis de órganos internos concomitante con esclerosis sistémica EcS, que comprenden el intestino, el pulmón, el riñón y los vasos sanguíneos.

Otra realización preferida de la invención es el uso para la producción de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de la esclerosis sistémica (EcS) que comprende una cantidad eficaz de un compuesto y/o una combinación como se ha indicado anteriormente.

15 Otra realización preferida de la invención es el uso para la producción de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de la esclerodermia que comprende una cantidad eficaz de un compuesto y/o una combinación como se ha indicado anteriormente.

20 Otra realización preferida de la invención es el uso para la producción de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de esclerosis sistémica (EcS), esclerosis sistémica difusa (EcSd), esclerosis sistémica limitada (EcSI), esclerosis sistémica de tipo solapante, esclerosis sistémica de tipo indiferenciado, esclerosis sistémica sine esclerodermia, fibrosis cutánea, esclerodermia, dermatopatía fibrosante nefrogénica (DFN), formación de queloides, que comprende una cantidad eficaz de un compuesto y/o una combinación como se ha indicado anteriormente.

25 Otra realización preferida de la invención es el uso para la producción de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de la fibrosis de órganos internos que comprenden el intestino, el pulmón, el riñón y los vasos sanguíneos concomitante con esclerosis sistémica (EcS) que comprende una cantidad eficaz de un compuesto y/o una combinación como se ha indicado anteriormente.

Otra realización preferida de la invención es la formulación farmacéutica que comprende al menos un compuesto o una combinación como se ha indicado anteriormente para su uso en la prevención y/o el tratamiento de la esclerosis sistémica (EcS).

30 Otra realización preferida de la invención es la formulación farmacéutica que comprende al menos un compuesto o una combinación como se ha indicado anteriormente para su uso en la prevención y/o el tratamiento de esclerosis sistémica (EcS), esclerosis sistémica difusa (EcSd), esclerosis sistémica limitada (EcSI), esclerosis sistémica de tipo solapante, esclerosis sistémica de tipo indiferenciado, esclerosis sistémica sine esclerodermia, fibrosis cutánea, esclerodermia, dermatopatía fibrosante nefrogénica (DFN), formación de queloides.

35 Otra realización preferida de la invención es la formulación farmacéutica que comprende al menos un compuesto o una combinación como se ha indicado anteriormente para su uso en la prevención y/o el tratamiento de la esclerosis sistémica (EcS).

40 Otra realización preferida de la invención es la formulación farmacéutica que comprende al menos un compuesto o una combinación como se ha indicado anteriormente para su uso en la prevención y/o el tratamiento de la fibrosis de órganos internos concomitante con esclerosis sistémica EcS, que comprenden el intestino, el pulmón, el riñón y los vasos sanguíneos.

Otra realización preferida de la invención es un kit que comprende al menos un estimulador y/o activador de la sGC como se ha indicado anteriormente o una combinación como se ha indicado anteriormente para su uso en la prevención y/o el tratamiento de la esclerosis sistémica (EcS).

45 Otra realización preferida de la invención es un kit como se ha indicado anteriormente para su uso en la prevención y/o el tratamiento de esclerosis sistémica (EcS), esclerosis sistémica difusa (EcSd), esclerosis sistémica limitada (EcSI), esclerosis sistémica de tipo solapante, esclerosis sistémica de tipo indiferenciado, esclerosis sistémica sine esclerodermia, fibrosis cutánea, esclerodermia, dermatopatía fibrosante nefrogénica (DFN), formación de queloides.

50 Otra realización preferida de la invención es un kit que comprende al menos un estimulador y/o activador de la sGC como se ha indicado anteriormente o una combinación como se ha indicado anteriormente para su uso en la prevención y/o el tratamiento de la esclerodermia.

Otra realización preferida de la invención es un kit como se ha indicado anteriormente para su uso en la prevención y/o el tratamiento de la fibrosis de órganos internos concomitante con esclerosis sistémica EcS, que comprenden el intestino, el pulmón, el riñón y los vasos sanguíneos.

Una composición farmacéutica de la invención se formula para que sea compatible con su vía de administración

deseada. Ejemplos de vías de administración incluyen administración parenteral por ejemplo intravenosa, intradérmica, subcutánea, oral (p. ej., inhalación), transdérmica (tópica), transmucosa y rectal. Las composiciones farmacéuticas adecuadas para uso inyectable incluyen soluciones o dispersiones acuosas estériles (cuando sean hidrosolubles) y polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables estériles. El vehículo puede ser un disolvente o medio de dispersión que contenga, por ejemplo, agua, etanol, un poliol farmacéuticamente aceptable como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol líquido y mezclas adecuadas de los mismos. Se puede mantener la fluidez apropiada, por ejemplo, por el uso de un recubrimiento tal como lecitina, por el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersión y por el uso de tensioactivos. La prevención de la acción de microorganismos se puede lograr por diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido ascórbico, timerosal y similares. En muchos casos, será preferible incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, cloruro de sodio, o polialcoholes tales como manitol y sorbitol en la composición.

Las composiciones orales incluyen en general un diluyente inerte o un vehículo comestible. Se pueden encerrar en cápsulas de gelatina o comprimir en comprimidos. Para el fin de la administración terapéutica oral, el compuesto activo se puede incorporar con excipientes y usar en forma de comprimidos, trociscos o cápsulas. Las composiciones orales también se pueden preparar usando un vehículo fluido para usar como un colutorio, en el que el compuesto en el vehículo fluido se aplica por vía oral y se enjuaga y se expectora o se traga.

Se pueden incluir como parte de la composición compuestos de unión, y/o materiales coadyuvantes farmacéuticamente compatibles. Los comprimidos, píldoras, cápsulas, trociscos y similares pueden contener cualquiera de los siguientes ingredientes, o compuestos de naturaleza similar: un aglutinante tal como celulosa microcristalina, goma de tragacanto o gelatina; un excipiente tal como almidón o lactosa, un agente disgregante tal como ácido alginico, Primogel, o almidón de maíz; un lubricante tal como estearato de magnesio o Sterotex; un deslizante tal como dióxido de silicio coloidal; un agente edulcorante tal como sacarosa o sacarina; o un agente aromatizante, tal como menta, salicilato de metilo, o aromatizante de naranja.

Para la administración por inhalación, los compuestos se liberan en forma de un pulverizador en aerosol a partir de un recipiente o dispensador presurizado que contiene un propelente adecuado, por ejemplo un gas tal como dióxido de carbono, o un nebulizador.

La administración sistémica también puede ser por medios transmucosales o transdérmicos. Para la administración transmucosal o transdérmica, en la formulación se usan penetrantes apropiados para la barrera que se va a permear. En general estos penetrantes se conocen en la técnica e incluyen, por ejemplo, para administración transmucosal, detergentes, sales biliares y derivados de ácido fusídico. La administración transmucosal se puede conseguir por el uso de pulverizadores nasales o supositorios. Para administración transdérmica, los compuestos activos se formulan en ungüentos, bálsamos, geles, o cremas como en general se conocen en la técnica.

Los compuestos también se pueden preparar en forma de supositorios (p. ej., con bases de supositorio convencionales tales como manteca de cacao y otros glicéridos) o enemas de retención para liberación rectal. En una realización, los compuestos activos se preparan con vehículos que protegerán al compuesto frente a la rápida eliminación del cuerpo, tales como una formulación de liberación controlada, incluyendo implantes y sistemas de liberación microencapsulada. Se pueden usar polímeros biodegradables, biocompatibles, tales como acetato de etilenvinilo, polianhídridos, ácido poliglicólico, colágeno, poliortoésteres y ácido poliláctico.

40 Figuras:

Figura 1: efectos del ejemplo 27 sobre la presión arterial media (izquierda) y la frecuencia cardíaca (derecha).

Figura 2A y Figura 2B: efectos del ejemplo 3 sobre la presión sanguínea sistólica (2A) y la frecuencia cardíaca (2B)

Figura 3A y Figura 3B: efectos del ejemplo 4 sobre la presión sanguínea sistólica (3A) y la frecuencia cardíaca (3B)

Figura 4A y Figura 4B: efectos del ejemplo 7 sobre la presión sanguínea sistólica (4A) y la frecuencia cardíaca (4B)

45 Parte experimental:

A. Ejemplos

Abreviaturas y acrónimos:

ac.	solución acuosa
calc.	calculado
DCI	ionización química directa (en EM)
DMF	dimetilformamida

DMSO	dimetilsulfóxido
de te.	de teoría (en rendimiento)
eq.	equivalente(s)
ESI	ionización por electropulverización (en EM)
Et	etilo
hall.	hallado
h	hora(s)
HPLC	cromatografía de líquidos de alto rendimiento, de presión alta
EMAR	espectrometría de masas de alta resolución
conc.	concentrado
CL/EM	espectroscopia de masas acoplada a cromatografía de líquidos
LiHMDS	Hexametildisilazida de litio
Me	metilo
min	minuto(s)
EM	espectrometría de masas
RMN	Espectrometría con resonancia magnética nuclear
Pd ₂ dba ₃	tris(dibencilidenacetona)dipaladio
Ph	fenilo
TA	temperatura ambiente
T _r	tiempo de retención (en HPLC)
THF	tetrahidrofurano
UV	espectrometría con ultravioleta
v/v	proporción volumen/volumen (de una solución)
XPHOS	diciclohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfina

Procedimientos de CL/EM:

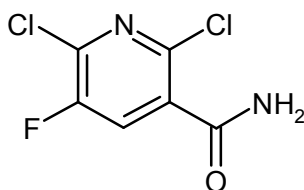
5 Procedimiento 1: Instrumento de EM: Waters ZQ; Instrumento de HPLC: Agilent 1100 Series; UV DAD; Columna: Thermo Hypersil GOLD 3 μ 20 mm \times 4 mm; Eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; Gradiente: 0,0 min A al 100 % \rightarrow 3,0 min A al 10 % \rightarrow 4,0 min A al 10 % A \rightarrow 4,1 min A al 100 % A (caudal 2,5 ml/min); Horno: 55 °C; Caudal: 2 ml/min; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 2: Instrumento: Waters ACQUITY SQD UPLC System; Columna: Waters Acquity UPLC HSS T3 1,8 μ 50 \times 1 mm; Eluyente A: 1 l de agua + 0,25 ml de ácido fórmico al 99 %; eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,25 ml de ácido fórmico al 99 %; Gradiente: 0,0 min A al 90 % \rightarrow 1,2 min A al 5 % \rightarrow 2,0 min A al 5 %; Horno: 50 °C; Caudal: 0,40 ml/min; detección UV: 210–400 nm.

10 Compuestos de partida e intermedios:

Ejemplo 1A

2,6-dicloro-5-fluoronicotinamida



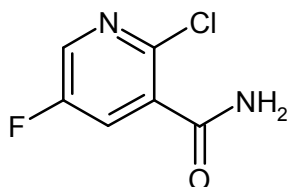
Una suspensión de 25 g (130,90 mmol) de 2,6-dicloro-5-fluoro-3-cianopiridina en ácido sulfúrico concentrado (125 ml) se agitó a 60-65 °C durante 1 hora. Después de enfriar hasta la TA, los contenidos del matraz se vertieron en agua helada y se extrajeron tres veces con acetato de etilo (100 ml cada vez).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

Rendimiento: 24,5 g (90 % de teoría)

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

Ejemplo 2A

10 2-cloro-5-fluoronicotinamida



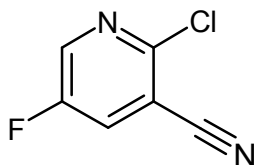
Una suspensión de 21,9 g (335,35 mmol) de cinc en metanol (207 ml) se mezcló a TA con 44 g (210,58 mmol) de 2,6-dicloro-5-fluoronicotinamida. Después se añadió ácido acético (18,5 ml) y la mezcla se calentó con agitación a reflujo durante 24 horas. A partir de ahí los contenidos del matraz se decantaron del cinc y se añadieron acetato de etilo (414 ml) y una solución de hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado (414 ml), seguido de agitación extractiva intensa. Posteriormente la mezcla de reacción se filtró con succión en una tierra de diatomeas y el producto filtrado se lavó tres veces con acetato de etilo (517 ml cada vez). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se lavó con acetato de etilo (258 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron una vez con solución de hidrógeno carbonato sódico acuoso saturado (414 ml), se secaron y se concentraron a presión reducida. Los cristales resultantes se mezclaron con diclorometano (388 ml) y se agitaron de forma extractiva durante 20 minutos. Se llevó a cabo filtración con succión de nuevo y el producto del filtro se lavó con éter etílico y se secó por succión.

Rendimiento: 20,2 g (53 % de teoría)

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 7.87 (s a., 1H). 7.99 (dd, 1H). 8.10 (s a., 1H). 8.52 (d, 1H).

Ejemplo 3A

25 2-cloro-5-fluoronicotinonitrilo

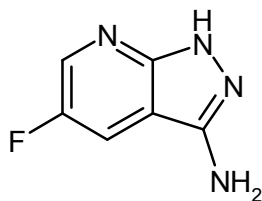


Una suspensión de 46,2 g (264,66 mmol) de 2-cloro-5-fluoronicotinamida en diclorometano (783 ml) se mezcló con 81,2 ml (582,25 mmol) de trietilamina y se enfrió hasta 0 °C. Después, con agitación, lentamente y gota a gota se añadieron 41,12 ml (291,13 mmol) de anhídrido trifluoroacético y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1,5 horas. La solución de reacción se lavó posteriormente dos veces con solución de hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado (391 ml cada vez), se secó y se concentró a presión reducida.

Rendimiento: 42,1 g (90 % de teoría)

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

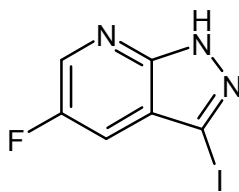
Ejemplo 4A

5-fluoro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina

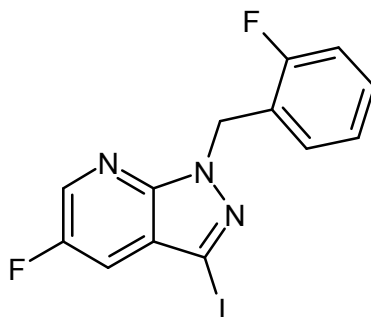
- 5 Una suspensión de 38,5 g (245,93 mmol) de 2-cloro-5-fluoronicotinonitrilo se introdujo en 1,2-etanodiol (380 ml) y se mezcló después con hidrato de hidracina (119,6 ml, 2,459 mol). La mezcla se calentó a reflujo con agitación durante 4 horas. Con enfriamiento, el producto precipitó. Los cristales amarillos se mezclaron con agua (380 ml) y se sometieron a agitación extractiva a TA durante 10 minutos. Después la suspensión se filtró con succión sobre una frita y el producto del filtro se lavó con agua (200 ml) y con THF frío a -10 °C (200 ml). El residuo se secó en alto vacío sobre pentóxido de fósforo.

Rendimiento: 22,8 g (61 % de teoría)

- 10 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 5,54 (s, 2H), 7,96 (dd, 1H), 8,38 (m, 1H), 12,07 (m, 1H).

Ejemplo 5A**5-fluoro-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-b]piridina**

- 15 En THF (329 ml), se introdujeron 10 g (65,75 mmol) de 5-fluoro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina y se enfriaron hasta 0 °C. Después se añadieron lentamente 16,65 ml (131,46 mmol) del complejo de éter dietílico de trifluoruro de boro. La mezcla de reacción se enfrió adicionalmente hasta -10 °C. Después se añadió lentamente una solución de 10,01 g (85,45 mmol) de nitrito de isopentilo en THF (24,39 ml), seguido de agitación durante 30 minutos adicionales. La mezcla se diluyó con éter dietílico (329 ml) y el sólido resultante se aisló por filtración. La sal de diazonio preparada de este modo se añadió en porciones a una solución fría a 0 °C de 12,81 g (85,45 mmol) de yoduro sódico en acetona (329 ml) y la mezcla se agitó a TA durante 30 minutos. La mezcla de reacción se vertió en agua helada (1,8 l) y se extrajo dos veces con acetato de etilo (487 ml cada vez). Las fases orgánicas recolectadas se lavaron una vez con solución de cloruro sódico saturado (244 ml), se secaron, se filtraron y se concentraron. Esto dio 12,1 g (86 % de pureza, 60 % de teoría) del compuesto deseado en forma de un sólido marrón. El producto en bruto se hizo reaccionar sin purificación adicional.
- 20
- 25 CL-EM (Procedimiento 1): T_r = 1,68 min; EM (ESIpos): m/z = 264 (M+H)⁺

Ejemplo 6A**5-fluoro-1-(2-fluorobencil)-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-b]piridina**

- 30 En DMF (2538 ml) se introdujeron 141 g (462,11 mmol) del compuesto del ejemplo 5A y después, 96,09 (508,32 mmol) de bromuro de 2-fluorobencilo y 165,62 g (508,32 mmol) de carbonato de cesio. La mezcla se agitó a TA durante dos horas. La mezcla de reacción se vertió después en una solución de cloruro sódico acuoso saturado (13670 ml) y se extrajo dos veces con acetato de etilo (5858 ml). Las fases orgánicas recolectadas se lavaron con

una solución de cloruro sódico acuoso saturado (3905 ml), se secaron, se filtraron y se concentraron. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo 97:3) y las fracciones del producto se concentraron. El sólido resultante se disolvió en diclorometano y se lavó una vez con una solución de tiosulfato sódico acuoso saturado (500 ml) y después con una solución de cloruro sódico acuoso saturado (500 ml).

5 El producto se concentró hasta sequedad y el residuo se suspendió con éter dietílico, se aisló por filtración con succión y se secó en alto vacío. Esto dio 106,6 g (62 % de teoría) del compuesto deseado.

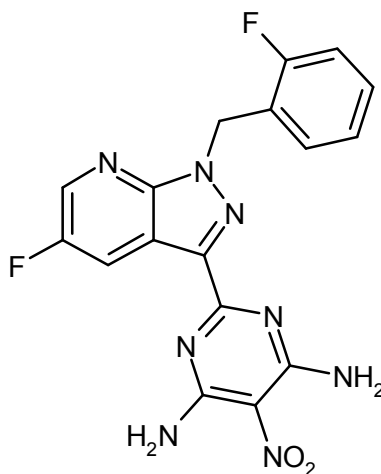
CL EM (Procedimiento 1): Tr = 2,57 min.

EM (ESIpos): m/z = 372 (M+H)⁺

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

Ejemplo 7A

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



15 En 1,4-dioxano (86 ml), se introdujeron 860 mg (2,32 mmol) del compuesto del ejemplo 6A en argón y la mezcla de reacción se lavó con argón durante 10 minutos. Después se añadieron 3,51 ml (6,95 mmol) de hexabutildiestaño y 483 mg (2,55 mmol) de 2-cloro-5-nitropirimidin-4,6-diamina (preparada por el procedimiento de *Helvetica Chimica Acta* (1951), 34, 835-40). Posteriormente se añadieron 860 mg (0,744 mmol) de tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante la noche. Después se enfrió hasta la temperatura ambiente, se mezcló con agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas recolectadas se secaron sobre

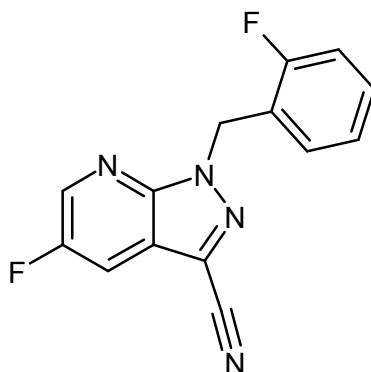
20 sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El residuo se sometió a agitación extractiva en acetato de etilo y el sólido se aisló por filtración y se secó en alto vacío. Esto dio 355 mg (62 % de pureza, 24 % de teoría) del compuesto deseado. El producto en bruto se hizo reaccionar sin purificación adicional.

CL - EM (Procedimiento 2): T_r = 1,03 min.

EM (ESIpos): m/z = 399 (M+H)⁺

25 Ejemplo 8A

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



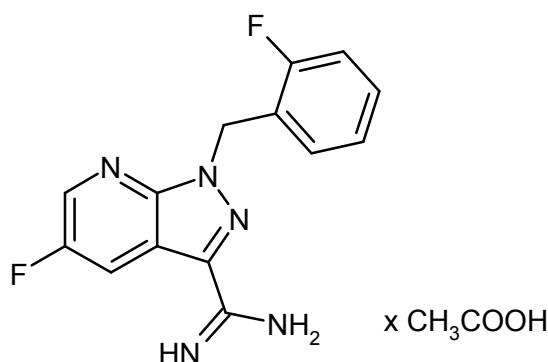
Se introdujo una suspensión de 16,03 g (43,19 mmol) de 5-fluoro-1-(2-fluorobencil)-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (ejemplo 6A) y 4,25 g (47,51 mmol) de cianuro de cobre en DMSO (120 ml) y se agitó a 150 °C durante 2 horas. Después de enfriar, se enfriaron los contenidos del matraz hasta aproximadamente 40 °C, se vertieron en una solución de amoníaco acuoso concentrado (90 ml) y agua (500 ml), se mezclaron con acetato de etilo (200 ml) y se sometieron a agitación extractiva corta. La fase acuosa se separó y se extrajo dos veces más con acetato de etilo (200 ml cada vez). Las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con solución de cloruro sódico acuoso a concentración del 10 % (100 ml cada vez), se secaron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se hizo reaccionar sin purificación adicional.

Rendimiento: 11,1 g (91 % de teoría)

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

Ejemplo 9A

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



15 A 2,22 g (41,07 mmol) de metóxido sódico en metanol (270 ml) se añadieron 11,1 g (41,07 mmol) de 5-fluoro-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carbonitrilo (ejemplo 8A) y la mezcla se agitó a TA durante 2 horas. Después se añadieron 2,64 g (49,29 mmol) de cloruro amónico y ácido acético (9,17 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante la noche. Después se concentró hasta sequedad y el residuo se suspendió en agua (100 ml) y acetato de etilo (100 ml) y se ajustó hasta un pH de 10 usando una solución de hidróxido sódico acuoso 2N. Se agitó intensamente a TA durante 1 hora. La suspensión resultante se filtró con succión y el producto del filtro se lavó con acetato de etilo (100 ml), con agua (100 ml) y de nuevo con acetato de etilo (100 ml). El residuo se secó en alto vacío sobre pentóxido de fósforo.

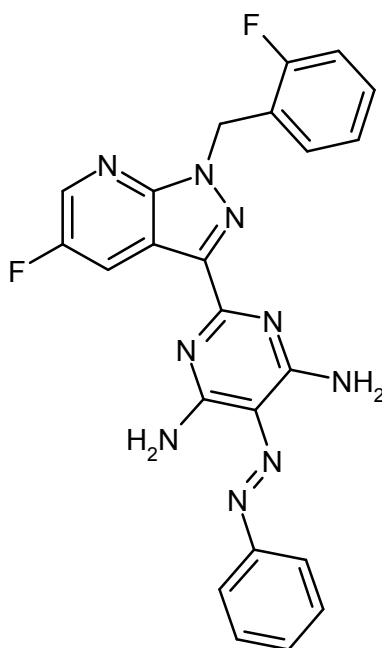
Rendimiento: 9,6 g (78 % de teoría)

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

25 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,85 (s, 3H), 5,80 (s, 2H), 7,14-7,25 (m, 3H), 7,36 (m, 1H), 8,42 (dd, 1H), 8,72 (dd, 1H).

Ejemplo 10A

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



Se mezclaron agua (40 ml) y ácido clorhídrico concentrado (7,07 ml) con agitación con 3,85 g (41,34 mmol) de anilina y esta mezcla se enfrió hasta 0 °C. La solución de 2,85 g (41,34 mmol) de nitrito sódico en agua (21 ml) se añadió gota a gota a entre 0 °C y 5 °C, seguido de agitación a 0 °C durante 15 min. A partir de ahí, a 0 °C, se añadió rápidamente gota a gota una solución de 4,28 g (52,25 mmol) de acetato sódico en agua (19 ml) y después, con agitación cuidadosa, se añadió gota a gota una solución de 2,73 g (41,34 mmol) de malononitrilo en etanol (10 ml). Después de 2 horas a 0 °C, el precipitado resultante se aisló por filtración con succión y se lavó tres veces con agua (50 ml cada vez) y con éter de petróleo (50 ml). El residuo, todavía húmedo, se disolvió en DMF (46 ml) y se añadió gota a gota a exactamente 85 °C a una solución de 9,5 g (33,07 mmol) de acetato de fluoro-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carboximidamida (ejemplo 9A) en DMF (46 ml) y trietilamina (5,76 ml). La mezcla se agitó después a 100 °C durante 4 horas y se dejó enfriar hasta TA durante toda una noche. La mezcla se vertió en agua (480 ml) y se sometió a agitación extractiva a TA durante 1 hora. Después de que se hubo aislado el precipitado por filtración con succión, se lavó dos veces con agua (100 ml cada vez) y dos veces con metanol (50 ml cada vez) y después se secó en alto vacío.

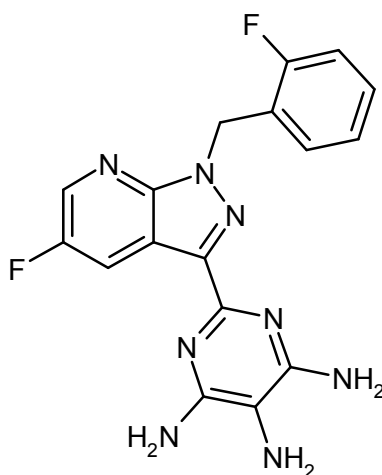
15 Rendimiento: 9,6 g (59 % de teoría)

CL-EM (Procedimiento 2): $T_r = 1,21$ min.

EM (ESIpos): $m/z = 458$ (M+H)⁺

Ejemplo 11A

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



Variante A: Preparación a partir del ejemplo 7A:

En piridina (30 ml) se introdujeron 378 mg (0,949 mmol) del compuesto del ejemplo 7A y después se añadieron 143 mg (0,135 mmol) de paladio (al 10 % sobre carbono). La mezcla se hidrogenó durante la noche a TA a presión de hidrógeno estándar. La suspensión se filtró después por tierra de diatomeas y la torta del filtro se lavó con etanol. El filtrado se concentró y proporcionó 233 mg (81 % de pureza, 51 % de teoría) del compuesto deseado, que se hizo reaccionar sin purificación adicional.

Variante B: Preparación a partir del ejemplo 10A:

En DMF (800 ml) se introdujeron 39,23 g (85,75 mmol) del compuesto del ejemplo 10A y después se añadieron 4 g de paladio (al 10 % sobre carbono). La mezcla se hidrogenó con agitación durante la noche a presión de hidrógeno estándar. El lote se filtró sobre tierra de diatomeas y el producto del filtro se lavó con un poco de DMF y después con un poco de metanol y se concentró hasta sequedad. El residuo se mezcló con acetato de etilo y se agitó enérgicamente y el precipitado se filtró con succión, se lavó con acetato de etilo y éter diisopropílico y se secó en alto vacío sobre Sicapent.

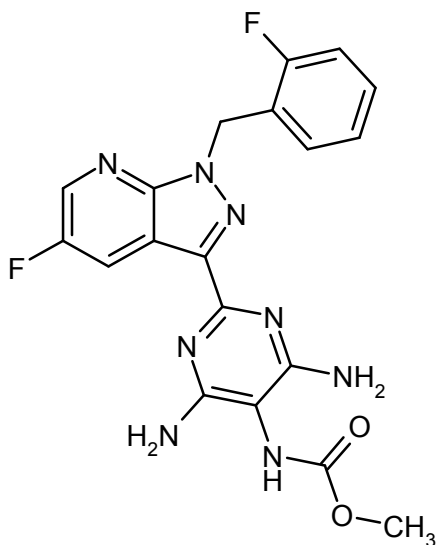
Rendimiento: 31,7 g (100 % de teoría)

15 CL-EM (Procedimiento 2): $T_r + = 0,81$ min.

EM (ESIpos): $m/z = 369$ (M+H)⁺

Ejemplos de trabajo:**Ejemplo 1**

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



20 En piridina (600 ml) se introdujeron 31,75 g (86,20 mmol) del compuesto del ejemplo 11A en argón y se enfriaron hasta 0 °C. Después se añadió una solución gota a gota de 6,66 ml (86,20 mmol) de cloroformato de metilo en diclorometano (10 ml) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora. A partir de ahí la mezcla de reacción se llevó hasta la TA, se concentró a presión reducida y se destiló conjuntamente repetidamente con tolueno. El residuo se agitó con agua/etanol y después se filtró en una frita, tras lo que se lavó con etanol y acetato de etilo. Posteriormente el residuo se agitó de nuevo con éter dietílico, se aisló por filtración con succión y se secó en alto vacío.

Rendimiento: 24,24 g (65 % de teoría)

CL - EM (Procedimiento 2): $T_r = 0,79$ min.

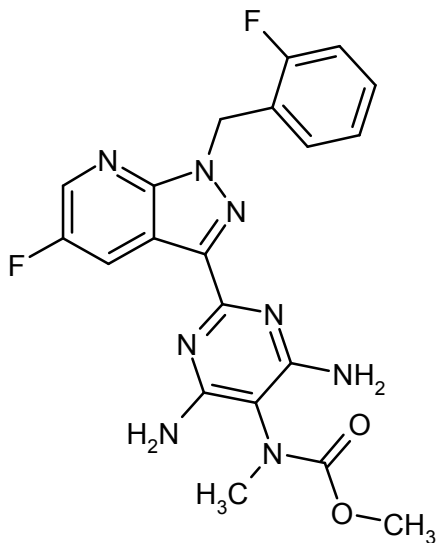
EM (ESIpos): $m/z = 427$ (M+H)⁺

30 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 3,62$ (s a, 3H), 5,79 (s, 2H), 6,22 (s a, 4H), 7,10-7,19 (m, 2H), 7,19-7,26 (m, 1H), 7,32-7,40 (m, 1H), 7,67 (s a, 0,2H), 7,99 (s a, 0,8H), 8,66 (m, 1H), 8,89 (d, 1H).

Ejemplo 2

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

metilo



5 Una cantidad de 200 mg (0,469 mmol) de {4,6-diamino-2-[5-fluoro-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pirimidin-5-il}carbamato de metilo (ejemplo 1) se introdujo en THF (5 ml) a 0 °C. Después se añadió 0,704 ml (0,704 mmol) de solución de hexametildisilazano de litio (1M en THF) y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 20 minutos. Posteriormente se añadieron 43,8 µl (0,704 mmol) de yodometano y la mezcla se calentó hasta la TA. Después de 1 hora a esta temperatura, la reacción se terminó con agua (1 ml) y la mezcla de reacción se concentró, separándose el residuo por medio de RP-HPLC preparativa (gradiente de agua + (0,05 % de ácido fórmico)-acetonitrilo).

10 Rendimiento: 90 mg (44 % de teoría)

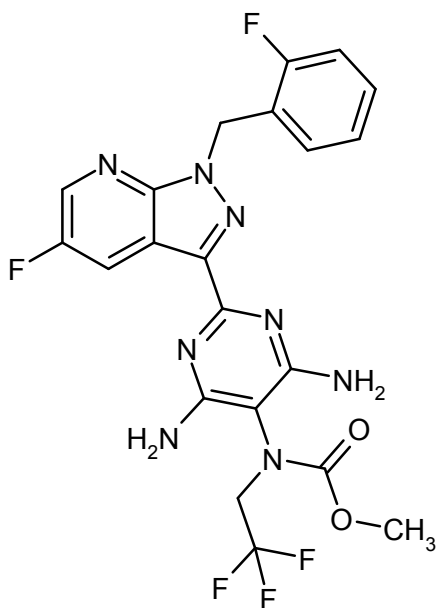
CL-EM (Procedimiento 2): $T_r = 0,85$ min.

EM (ESIpos): $m/z = 441$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 3,00$ (s, 3H), 3,53 (s, 2,2H), 3,66 (s, 0,8H), 5,81 (s, 2H), 6,57 (s a, 4H), 7,13 (m, 2H), 7,22 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 8,67 (m, 1H), 8,87 (dd, 1H).

15 Ejemplo 3

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



Una cantidad de 3,470 g (8,138 mmol) del compuesto del ejemplo 1 se suspendió en 35 ml de THF, se mezcló a 0 °C con 358 mg (8,952 mmol) de hidruro sódico (suspensión al 60 % en aceite mineral) y se agitó a 0 °C durante 90 minutos, en el curso de los que se formó una solución. Se añadió una cantidad de 2,519 g (8,952 mmol) de 2,2,2-trifluoroetil-triclorometanosulfonato y la mezcla se agitó a TA durante 48 horas. Después se agitó con agua y se concentró en un evaporador rotatorio. El residuo se aceptó en acetato de etilo y la fase orgánica se lavó dos veces con agua y se secó sobre sulfato sódico. Esto dio 5,005 g del compuesto objetivo (79 % de teoría, pureza por HPLC del 65 %). Una cantidad de 250 mg del residuo se purificó por HPLC preparativa (Eluyente: gradiente de metanol/agua de 30:70 → 90:10).

CL-EM (Procedimiento 2): $T_r = 0,97$ min; EM (ESIpos): $m/z = 509$ [M+H]⁺.

10 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 3,63 (s, 3H), 4,06-4,15 (m, 2H), 5,80 (s, 2H), 6,46 (s a, 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).

Ejemplo A

Fibrosis cutánea inducida por bleomicina

15 Se indujo fibrosis cutánea local en ratones DBA/2 sin patógenos, hembras, de 6 semanas de edad (Charles River, Sulzfeld, Alemania) por inyecciones subcutáneas repetidas (en días alternos) de bleomicina (0,5 mg/ml en solución salina) en un área definida de la parte superior del dorso. Los ratones control se inyectaron del mismo modo solo con solución salina y sirvieron como referencia. Para todos los grupos el volumen de inyección fue 100 μ l. Al mismo tiempo que con el tratamiento con bleomicina, los ratones se trataron oralmente con el fármaco de ensayo o con vehículo. Se trató a los ratones a) con vehículo b) con 1 mg/kg del ejemplo 27 y c) con 3 mg/kg del ejemplo 27, dos veces al día por sonda durante 21 días. Después de este periodo de tratamiento de 3 semanas los animales se sacrificaron y se obtuvieron muestras de piel para análisis.

Análisis histológico

25 Las áreas de piel inyectadas se fijaron en formalina al 4 % y se incrustaron en parafina. Las secciones histológicas se tiñeron con hematoxilina y eosina para la determinación del espesor dérmico. El espesor dérmico se determinó midiendo la distancia más grande entre la unión epidérmica-dérmica y la unión de grasa dérmica-subcutánea. Las mediciones las realizó un investigador ciego respecto al tratamiento de los ratones.

Ensayo de hidroxiprolina

30 Analizando el contenido en colágeno en muestras de piel se realizó un ensayo con hidroxiprolina. Tras la digestión con biopsias por punción (\varnothing 3mm) en HCl 6M durante tres horas a 120 °C, se añadió cloramina T (0,06 M) y las muestras se mezclaron y se incubaron durante 20 minutos a temperatura ambiente. Se añadió ácido perclórico 3,15 M y p-dimetilaminobenzaldehído al 20 % y las muestras se incubaron durante 20 minutos adicionales a 60 °C. La absorbancia se determinó a 557 nm.

Inmunohistoquímica para la α -actina de músculo liso

35 La expresión de la actina α de músculo liso (α SMA) se analizó en secciones incrustadas en parafina. Después de la desparafinización, las muestras se incubaron con seroalbúmina bovina al 3 % seguido de incubación con H₂O₂ al 3 %. Las células positivas a α SMA en secciones de ratón se detectaron por incubación con anticuerpos anti- α SMA monoclonales (clon 1A4, Sigma-Aldrich, Steinheim, Alemania). Como control se usaron anticuerpos de isotipo irrelevante a la misma concentración (Santa Cruz Biotechnology, Santa Cruz, CA, EE.UU.). Como anticuerpos secundarios se usaron anticuerpos marcados con peroxidasa de rábano picante (Dako, Hamburgo, Alemania). La expresión de NICD y α SMA se visualizó con una solución de sustrato de DAB peroxidasa (Sigma-Aldrich). El número de miofibroblastos se contó a partir de 4 secciones diferentes de piel dañada para cada ratón por un investigador ciego con respecto al tratamiento de los ratones.

Tabla 1: Efectos del ejemplo 27 sobre el desarrollo de fibrosis cutánea inducida por bleomicina.

	a) Bleomicina + vehículo	b) Bleomicina + 1 mg/kg del ejemplo 27	c) Bleomicina + 3 mg/kg del ejemplo 27
Espesor dérmico	1,70	1,37	1,19
Contenido en colágeno	1,31	1,19	1,11
Recuento de miofibroblastos	3,72	3,23	1,90

Parámetros de fibrosis expresados como el número de cambios con respecto al control tratado con vehículo

Estos efectos significativos y dependientes de la dosis se observaron con otros ejemplos, es decir el ejemplo 3, el ejemplo 6 de un modo similar.

Parámetros de fibrosis expresados como el número de cambios con respecto al control tratado con vehículo

- 5 Tabla 2: **Efectos del ejemplo 3 y el ejemplo 6 sobre el desarrollo de fibrosis cutánea inducida por bleomicina.** Parámetros de fibrosis expresados como el número de cambios con respecto al control tratado con vehículo

	a) Bleomicina + vehículo	b) Bleomicina + 1,0 mg/kg Ejemplo 3	c) Bleomicina + 0,3 mg/kg Ejemplo 6	d) Bleomicina + 1 mg/kg Ejemplo 6	e) Bleomicina + 3 mg/kg Ejemplo 6
Espesor dérmico	1,71	1,38	1,41	1,24	1,19
Contenido en colágeno	1,56	1,38	1,41	1,28	1,20
Recuento de miofibroblastos	3,86	2,55	3,13	2,05	1,49

Ejemplo B

Fibrosis cutánea inducida por bleomicina

- 10 Se indujo fibrosis cutánea local en ratones DBA/2 hembras, sin patógenos, de 6 semanas de edad (Charles River, Sulzfeld, Alemania) por inyecciones subcutáneas repetidas (en días alternos) de bleomicina (0,5 mg/ml en solución salina) en un área definida de la parte superior del dorso. Los ratones control se inyectaron de la misma manera con solo solución salina. Para todos los grupos, el volumen de inyección fue 100 µl. El estudio comprende 4 ramas con

a) ratones que reciben inyección de solución salina durante 6 semanas (que sirve como referencia)

b) ratones que reciben inyección de bleomicina durante 6 semanas

- 15 c) ratones que reciben inyección de bleomicina durante 6 semanas y tratamiento adicional con el ejemplo 27 (3 mg/kg) dos veces al día por sonda durante las últimas 3 semanas

d) ratones que reciben las primeras 3 semanas inyecciones de bleomicina y las segundas 3 semanas inyección de solución salina.

Tras 6 semanas se sacrificaron los animales y se obtuvieron muestras de piel para análisis.

- 20 Los análisis histológicos, el ensayo de hidroxiprolina y la inmunohistoquímica para la α -actina de músculo liso se realizaron como se describe en la sección del ejemplo 1.

Tabla 3: **Efectos del ejemplo 27 (3 mg/kg v.o.) sobre la fibrosis cutánea inducida por bleomicina.** Parámetros de fibrosis expresados como el número de cambios con respecto al control tratado con vehículo (grupo a)

	b) Bleomicina 6 semanas	c) Bleomicina 6 semanas + 3 semanas del ejemplo 27	d) Bleomicina 3 semanas + 3 semanas de NaCl		
Espesor dérmico	1,71	1,38	1,41	1,24	1,19
Recuento de miofibroblastos	3,86	2,55	3,13	2,05	1,49

Ejemplo C

- 25 **Modelo de ratón con piel tirante**

Además del modelo de ratón de fibrosis dérmica inducida por bleomicina, el modelo de ratón (Tsk-1) de piel tirante de esclerosis sistémica se usó evaluando el potencial antifibrótico de los fármacos de ensayo. Debido a una mutación dominante en la fibrilina-1, el fenotipo de Tsk-1 se caracteriza por un espesor hipodérmico incrementado. Se realizó el genotipado de ratones Tsk-1 por PCR con los cebadores siguientes: fibrilina mutada-1/cebador directo

de Tsk-1: 5'-GTTGGCAACTATACCTGCAT-3', cebador inverso: 5'-CCTTTCCTGGTAACATAGGA-3'. Los ratones Tsk-1 fueron tratados a diario con el fármaco de ensayo o vehículo, respectivamente, por sonda oral. Además, se trató con vehículo a un grupo de los correspondientes ratones silvestres (pa/pa). El tratamiento se inició a una edad de cinco semanas. Tras 5 semanas de tratamiento, los ratones se sacrificaron por dislocación cervical y se obtuvieron muestras de piel para análisis.

Los análisis histológicos, el ensayo de hidroxiprolina y la inmunohistoquímica para la α -actina de músculo liso se realizaron como se describe en la sección del ejemplo 1.

Tabla 4: **Efectos del ejemplo 27 sobre fibrosis cutánea establecida en ratones Tsk** Parámetros de fibrosis expresados como el número de cambios con respecto a los ratones silvestres tratados con vehículo

	Tsk-1 + vehículo	Tsk-1 + 1 mg/kg del ejemplo 27	Tsk-1 + 3 mg/kg del ejemplo 27
Espesor hipodérmico	5,03	3,46	2,88
Contenido en colágeno	2,46	1,61	1,67
Recuento de miofibroblastos	2,64	2,12	1,70

10 Ejemplo D

Los ejemplos hemodinámicas de ejemplo, es decir, el ejemplo 3, el ejemplo 4, el ejemplo 6, se analizaron en ratones conscientes. Se usaron implantes telemétricos (DSI®). Las señales se recibieron con placas receptoras RMC1-DSI®, se recopilaron y se analizaron con un software de plataforma fisiológica PONEMAH®.

Los ratones recibieron placebo (tilosa), 0,3 mg/kg del ejemplo 27, 1 mg/kg del ejemplo 27, 3 mg/kg del ejemplo 27 (Figura 1), 1,0 mg/kg del ejemplo 3, 3,0 mg/kg del ejemplo 3, 10,0 mg/kg del ejemplo 3 (Figura 2A,2B), 1,0 mg/kg del ejemplo 4, 3,0 mg/kg del ejemplo 4, 10,0 mg/kg del ejemplo 4 (figura 3A/3B), 0,3 mg/kg del ejemplo 6, 1,0 mg/kg del ejemplo 6, 3,0 mg/kg, 10,0 mg/kg del ejemplo 6 (figura 4A/4B). La presión sanguínea y la frecuencia cardíaca se monitorizaron antes y después de la aplicación de placebo o de los compuestos. La Figura 1 muestra los efectos del ejemplo 27 sobre la presión sanguínea (izquierda) y la frecuencia cardíaca (derecha), la figura 2 muestra el efecto del ejemplo 3 sobre la presión sanguínea (Figura 2A) y la frecuencia cardíaca (Figura 2B), la figura 3 muestra los efectos del ejemplo 4 sobre la presión sanguínea (Figura 3A) y la frecuencia cardíaca (Figura 3B), la figura 4 muestra el efecto del ejemplo 6 sobre la presión sanguínea (Figura 4A) y la frecuencia cardíaca (figura 4B).

Ejemplo E

Los efectos del ejemplo 27 y vardenafilo como monoterapia y en combinación se analizaron in vitro en fibroblastos dérmicos humanos in vitro. Ejemplo 27, vardenafilo y combinaciones del mismo bloquearon de forma significativa la expresión génica de colágeno inducida por TGF-beta y la deposición de hidroxiprolina (HP).

Referencias:

- Evgenov OV, Pacher P, Schmidt PM y col., (2006): NO-independent stimulators and activators of soluble guanylate cyclase: discovery and therapeutic potential. *Nat. Rev. Drug. Discov.* 5(9): 755-68.
- 30 Ferrini MG, Kovanecz I, Nolzco G (2006): Effects of long-term vardenafil treatment on the development of fibrotic plaques in a rat model of Peyronie's disease. *B. J. U.* 97: 625-633.
- Harris ED y col., (2005): *Kelley's Textbook of Rheumatology* 7ª edición. Elsevier Saunders, Filadelfia PA.
- Kaplan SA, González RR (2007): Phosphodiesterase type 5 inhibitors for the treatment of male lower urinary tract symptoms. *Rev. Urol.* 9(2): 73-77.
- 35 Khanna D y Denton CP (2010) Evidence-based management of rapidly progressing systemic sclerosis. *Best. Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 24: 387-400.
- Knorr A, Hirth-Dietrich C, Alonso-Alija C. y col., (2008): Nitric oxide-independent activation of soluble guanylate cyclase by BAY 60-2770 in experimental liver fibrosis. *Arzneimittelforschung* 58: 71-80.
- 40 MVary K K. T. McVary, W. Monnig, J. L. Camps, Jr., J. M. Young, L. J. Tseng and G. van den Ende (2007): Sildenafil citrate improves erectile function and urinary symptoms in men with erectile dysfunction and lower urinary tract

symptoms associated with benign prostatic hyperplasia: a randomized, double-blind trial. J. Urol. 177: 1071-1077.

McVary KT, Roehrborn CG, Kaminetsky JC, Auerbach SM, Wachs B, Young JM, Esler A, Sides GD, Denes BS. (2007): Tadalafil relieves lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. J Urol. 177: 1401-1407.

5 Ong VH y Denton CP (2010): Innovative therapies for systemic sclerosis Curr. Opin. Rheumatol. 22: 264-272.

Porst H, Sandner P, Ulbrich E. (2008): Vardenafil in the treatment of lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. Curr. Urol. Rep. 9: 295-301.

Sandner P, Neuser D, Bischoff E (2009): Erectile dysfunction and lower urinary tract. Handb. Exp. Pharmacol. 191: 507-531.

10 Spiera R, Gordon J, Mersten J, Magro C, Mehta M, Wildmann H, Kloiber S, Kirou K, Lyman S, Crow M (2011): Imatinib mesylate (Gleevec) in the treatment of diffuse cutaneous systemic sclerosis: results of a 1 year, phase IIa, single-arm open-label clinical trial. Ann. Rheum. Dis. Epub Mar 11, 2011.

Listado de secuencias

<110> Bayer Intellectual Property GmbH

15 <120> El uso de estimuladores de la sGC, activadores de la sGC, solos y en combinación con inhibidores de la PDE5 para el tratamiento de esclerosis sistémica (EcS)

<130> BHC 10 1 013

<140> EP11722786.8

<141> 24-5-2011

20 <160> 2

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 20

<212> ADN

25 <213> Ratón

<400> 1

gttggcaact atacctgcat 20

<210> 2

<211> 20

30 <212> ADN

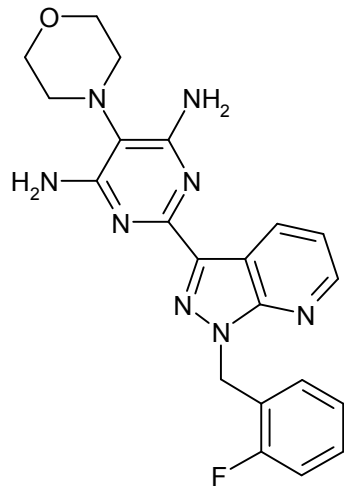
<213> Ratón

<400> 2

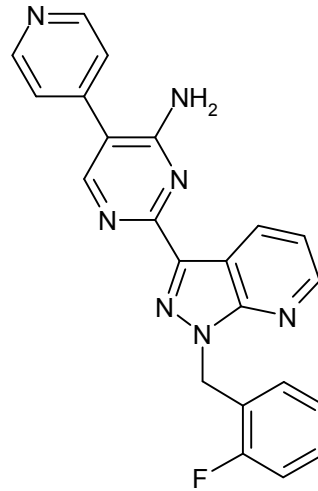
cctttcctgg taacatagga 20

REIVINDICACIONES

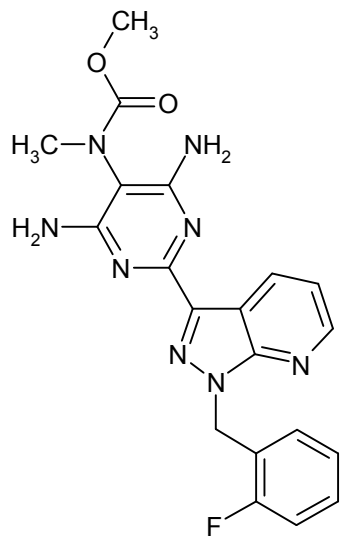
1. Compuestos de acuerdo con las fórmulas (1) a (27)



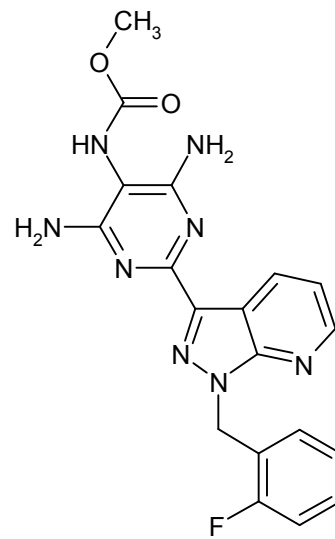
(1)



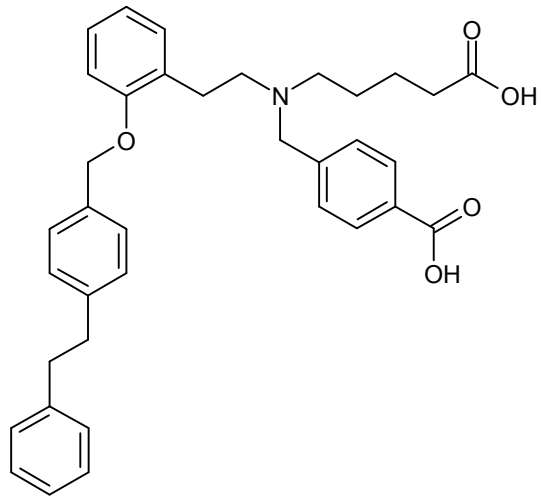
(2)



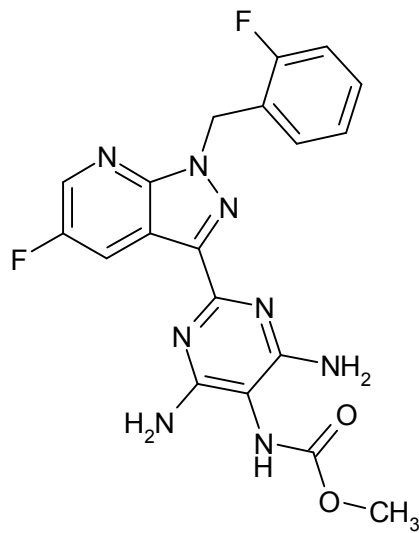
(3)



(4)

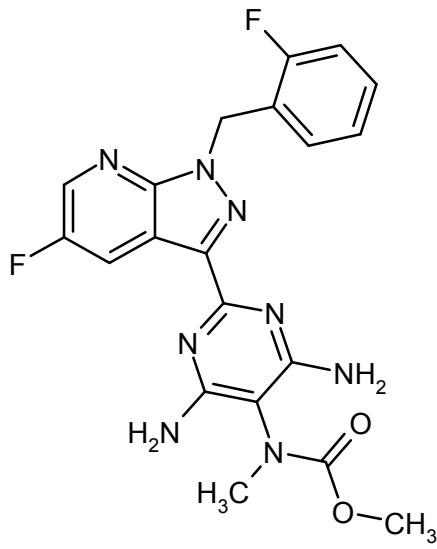


(5)

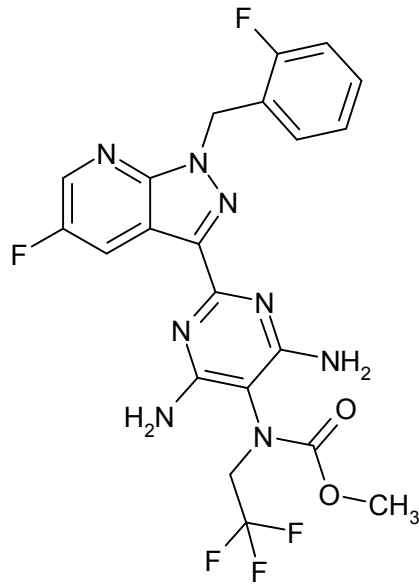


(6)

A

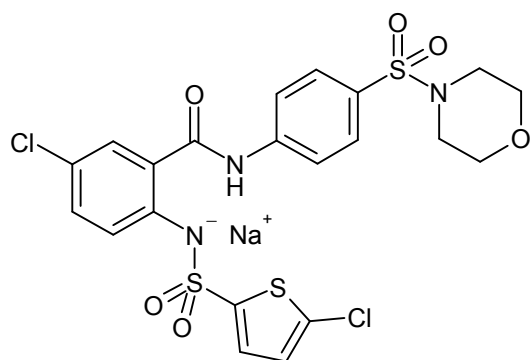


(7)

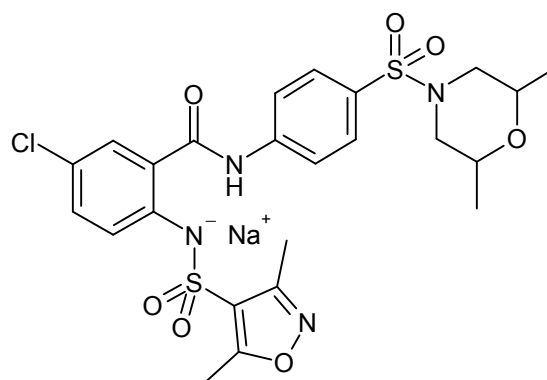


(8)

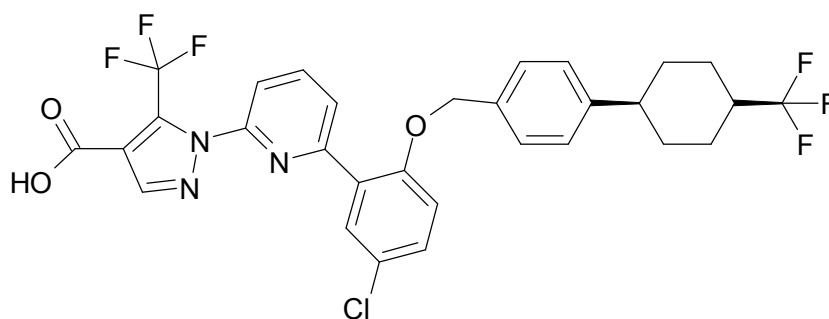
A



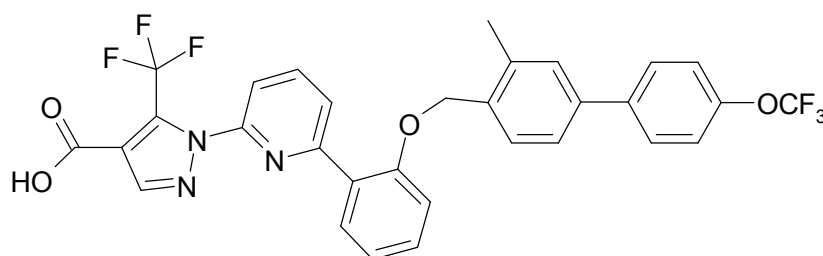
(9)



(10)

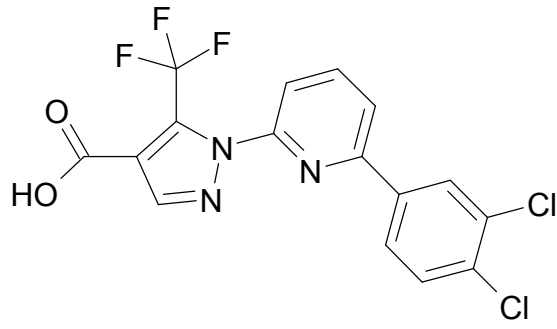


(11)

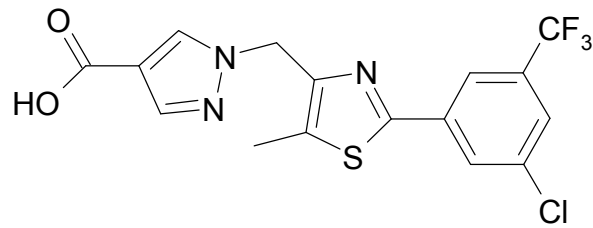


(12)

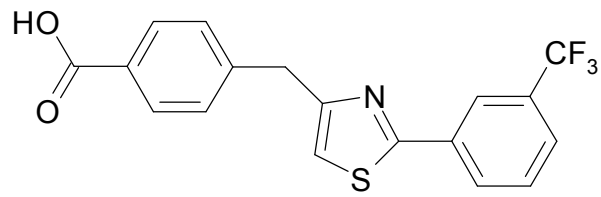
AA



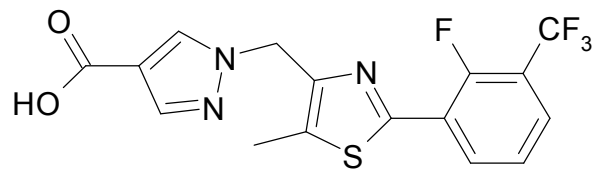
(13)



(14)

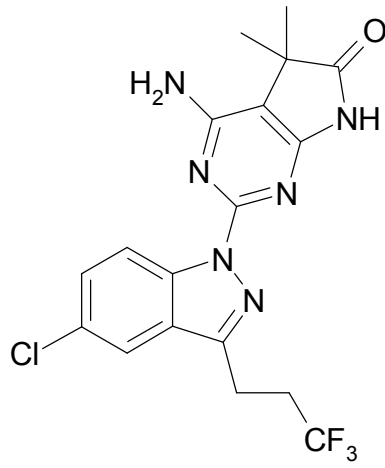


(15)

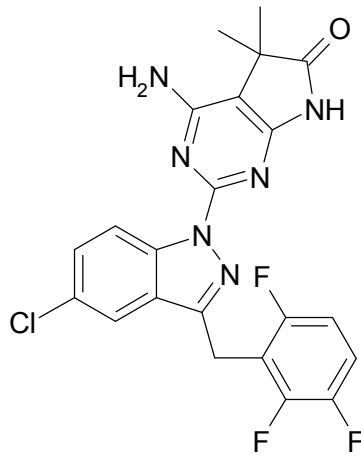


(16)

Á

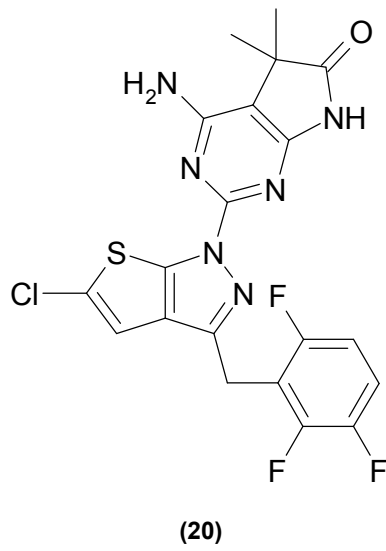
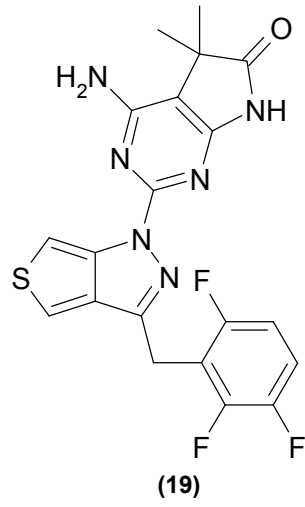


(17)

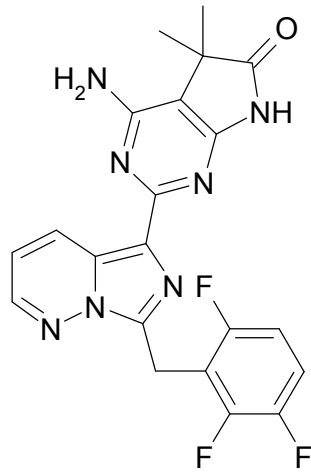


(18)

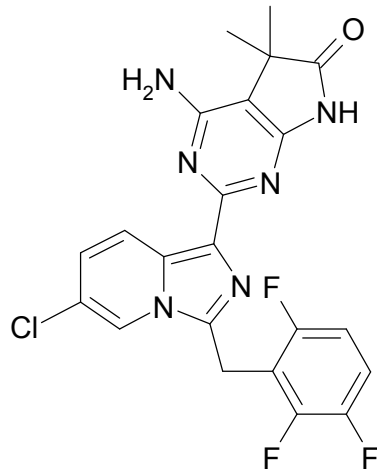
Á



À

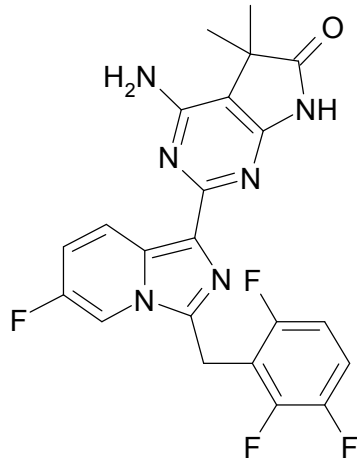


(21)

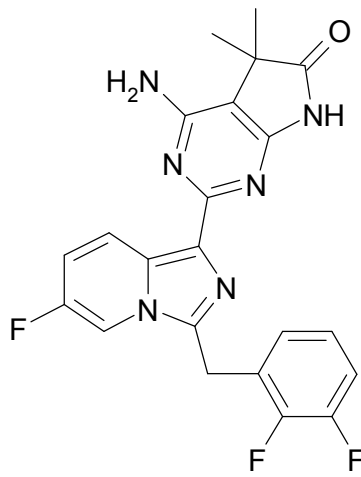


(22)

Á

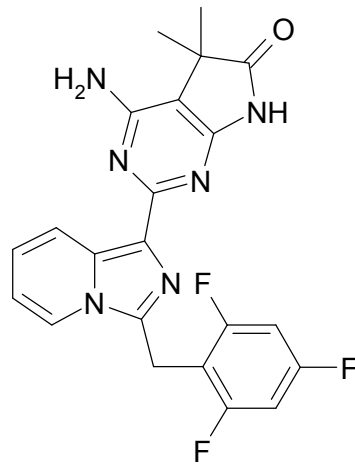


(23)

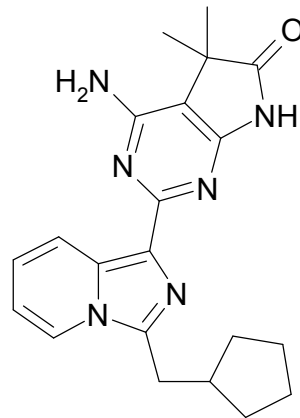


(24)

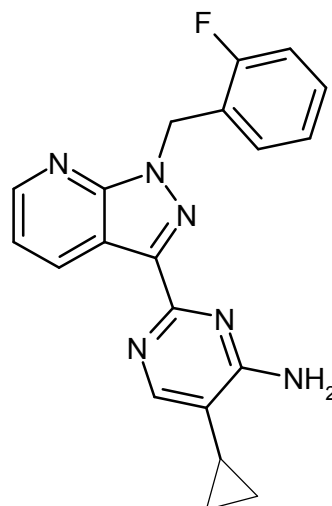
Ä



(25)



(26)



(27)

5

para su uso en la prevención y/o el tratamiento de la esclerosis sistémica (EcS).

2. Compuestos de acuerdo con las fórmulas (1), (2), (3), (4), (5), (6), (7) y (27) para su uso en la prevención y/o el tratamiento de la esclerosis sistémica (EcS).

10 3. Compuesto de acuerdo con la fórmula (3) para su uso en la prevención y/ el tratamiento de la esclerosis

sistémica.

4. Al menos un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 3 en combinación con al menos un inhibidor de la PDE5 seleccionado del grupo de:

5 *Tadalafilo* ((6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahidro-2-metil-6-(3,4-metilen-dioxifenil)pirazino(1',2':1,6)pirido(3,4-b)indol-1,4-diona), *Vardenafilo* (2-(2-etoxi-5-(4-etilpiperazin-1-il-1-sulfonil)fenil)-5-metil-7-propil-3H-imidazo(5,1-f)(1,2,4)triazin-4-ona), *Sildenafil* (3-[2-etoxi-5-(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil-fenil]-7-metil-9-propil-1-2,4,7,8-tetrazabicyclo[4.3.0]nona-3,8,10-trien-5-ona), *Udenafilo* 5-[2-propiloxi-5-(1-metil-2-pirrolidiniletilamidosulfonil)fenil]-metil-3-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo(4,3-d)pirimidin-7-ona, *Dasantafilo* 7-(3-bromo-4-metoxibencil)-1-etil-8-[[[(1,2)-2-hidroxiciclopentil]amino]-3-(2-hidroxi-etil)-3,7-dihidro-1-purin-2,6-diona, *Avanafilo* 4-[[[(3-cloro-4-metoxifenil)metil]amino]-2-[(2S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]-N-(pirimidin-2-ilmetil)pirimidin-5-carboxamida, *Mirodenafilo*, *Lodenafilo*, UK 369.003, UK 371.800, *SLx 2101* de Surface Logix, *LAS 34179*Triazolo[1,2-]xantina, 6-metil-4-propil-2-[2-propoxi-5-(4-metilpiperazino)sulfonil]fenilo, o sales, hidratos o hidratos de las sales para su uso en la prevención y/o el tratamiento de la esclerosis sistémica (EcS).

15 5. Al menos un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 3 en combinación con sildenafil o vardenafilo para su uso en la prevención y/o el tratamiento de la esclerosis sistémica (EcS).

20 6. Compuestos de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 5 para su uso en la prevención y/o el tratamiento de esclerosis sistémica (EcS), esclerosis sistémica difusa (EcSd), esclerosis sistémica limitada (EcSl), esclerosis sistémica de tipo solapante, esclerosis sistémica de tipo indiferenciado, esclerosis sistémica sine esclerodermia, fibrosis cutánea, esclerodermia, dermatopatía fibrosante nefrogénica (DFN), fibrosis sistémica nefrogénica (FSN), formación de queloides.

7. Compuestos de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 5 para su uso en la prevención y/o el tratamiento de la fibrosis de órganos internos concomitante con esclerosis sistémica EcS, que comprenden el intestino, los pulmones, los riñones y los vasos sanguíneos.

25 8. Compuestos de acuerdo con las fórmulas (3), (4), (6) y/o (7) para su uso en la prevención y/o el tratamiento de la esclerosis sistémica EcS.

9. Al menos un compuesto de acuerdo con las fórmulas (3), (4), (6), y/o (7) en combinación con vardenafilo o sildenafil para su uso en la prevención y/o el tratamiento de la esclerosis sistémica EcS.

30 10. Uso de un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1-9 para la producción de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de la esclerosis sistémica (EcS) que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 9.

35 11. Uso de un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1-9 para la producción de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de esclerosis sistémica (EcS), esclerosis sistémica difusa (EcSd), esclerosis sistémica limitada (EcSl), esclerosis sistémica de tipo solapante, esclerosis sistémica de tipo indiferenciado, esclerosis sistémica sine esclerodermia, fibrosis cutánea, esclerodermia, dermatopatía fibrosante nefrogénica (DFN), formación de queloides, que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 9.

40 12. Uso de un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1-9 para la producción de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de la fibrosis de órganos internos concomitante con esclerosis sistémica EcS, que comprende los intestinos, los pulmones, los riñones y los vasos sanguíneos que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 9.

13. Formulación farmacéutica que comprende al menos un compuesto o una combinación de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 9 para su uso en la prevención y/o el tratamiento de la esclerosis sistémica (EcS).

45 14. Formulación farmacéutica que comprende al menos un compuesto o una combinación de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 9 para su uso en la prevención y/o el tratamiento de esclerosis sistémica (EcS), esclerosis sistémica difusa (EcSd), esclerosis sistémica limitada (EcSl), esclerosis sistémica de tipo solapante, esclerosis sistémica de tipo indiferenciado, esclerosis sistémica sine esclerodermia, fibrosis cutánea, esclerodermia, dermatopatía fibrosante nefrogénica (DFN), formación de queloides.

50 15. Formulación farmacéutica que comprende al menos un compuesto o una combinación de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 9 para su uso en la prevención y/o el tratamiento de la fibrosis de órganos internos concomitante con esclerosis sistémica EcS, que comprenden los intestinos, los pulmones, los riñones y los vasos sanguíneos.

16. Kit que comprende al menos un estimulador y/o un activador de la sGC de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 3 o una combinación de acuerdo con las reivindicaciones 4 a 5 para su uso en la prevención y/o el tratamiento de esclerosis sistémica (EcS).

17. Kit de acuerdo con la reivindicación 16 para su uso en la prevención y/o el tratamiento de esclerosis

sistémica (EcS), esclerosis sistémica difusa (EcSd), esclerosis sistémica limitada (EcSl), esclerosis sistémica de tipo solapante, esclerosis sistémica de tipo indiferenciado, esclerosis sistémica sine esclerodermia, fibrosis cutánea, esclerodermia, dermatopatía fibrosante nefrogénica (DFN), formación de queloides.

- 5 18. Kit de acuerdo con las reivindicaciones 16 y 17 para su uso en la prevención y/o el tratamiento de la fibrosis de órganos internos concomitante con esclerosis sistémica EcS, que comprenden los intestinos, los pulmones, los riñones y los vasos sanguíneos.

Figura 1

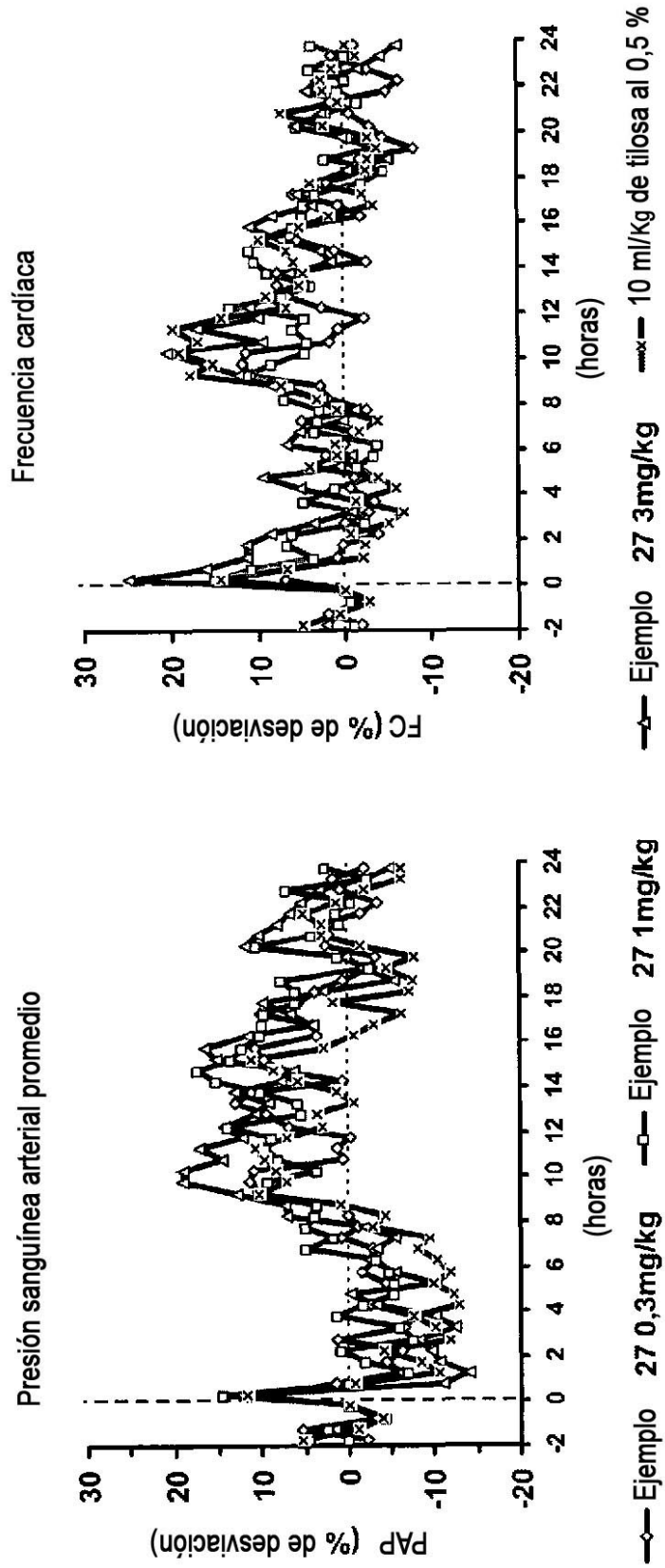


Figura 1A

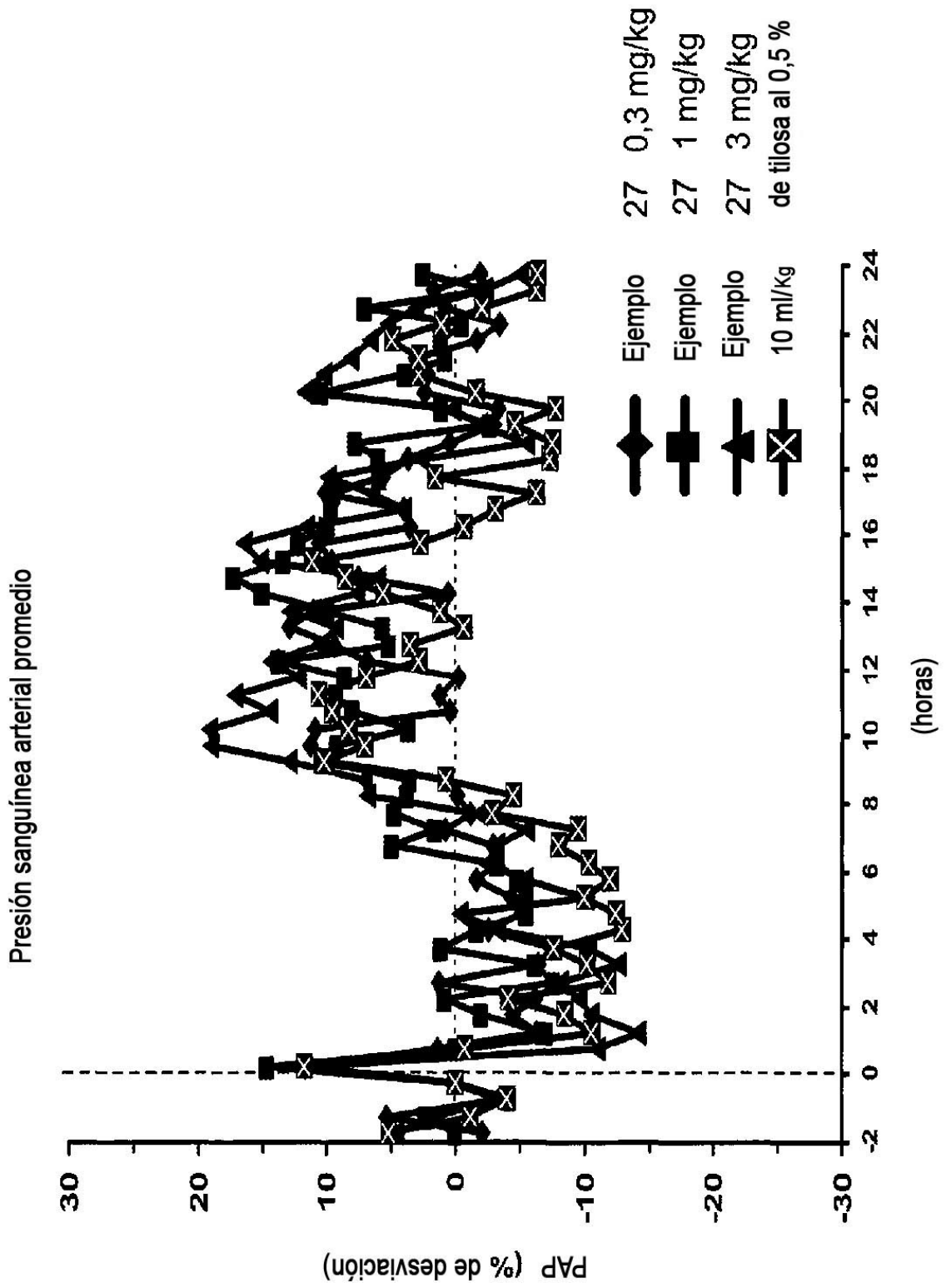


Figura 1A-1

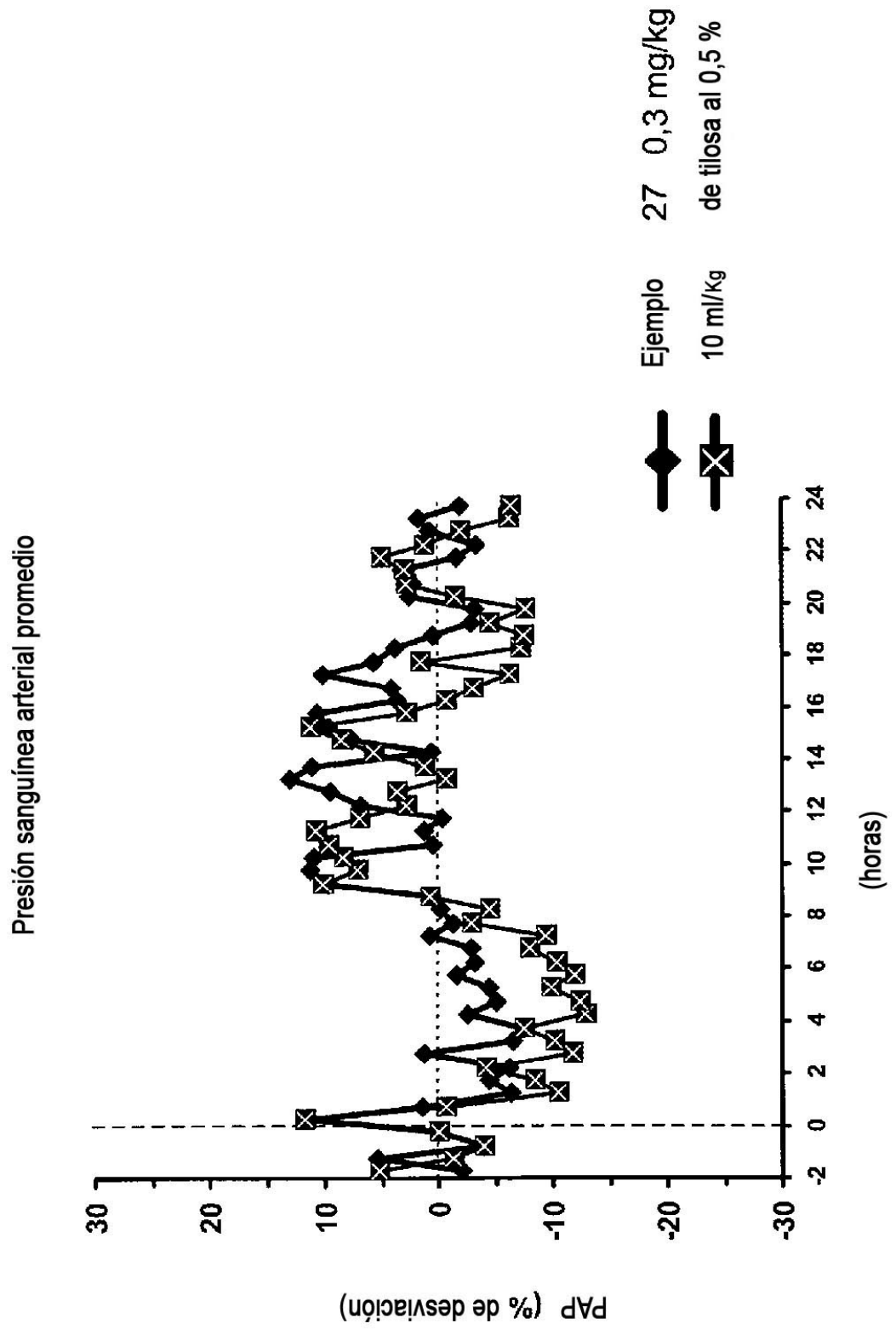


Figura A-2

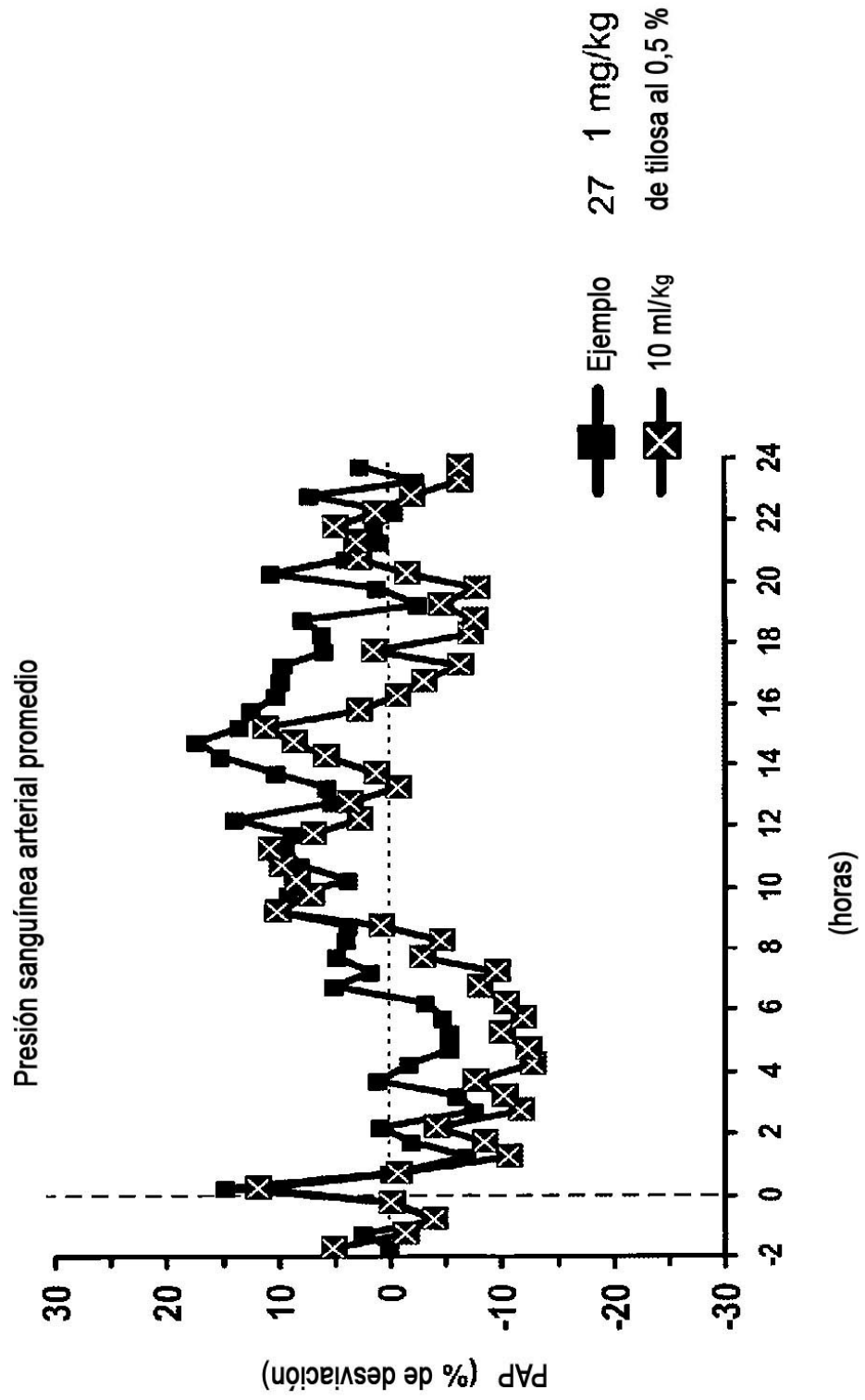


Figura 1A-3

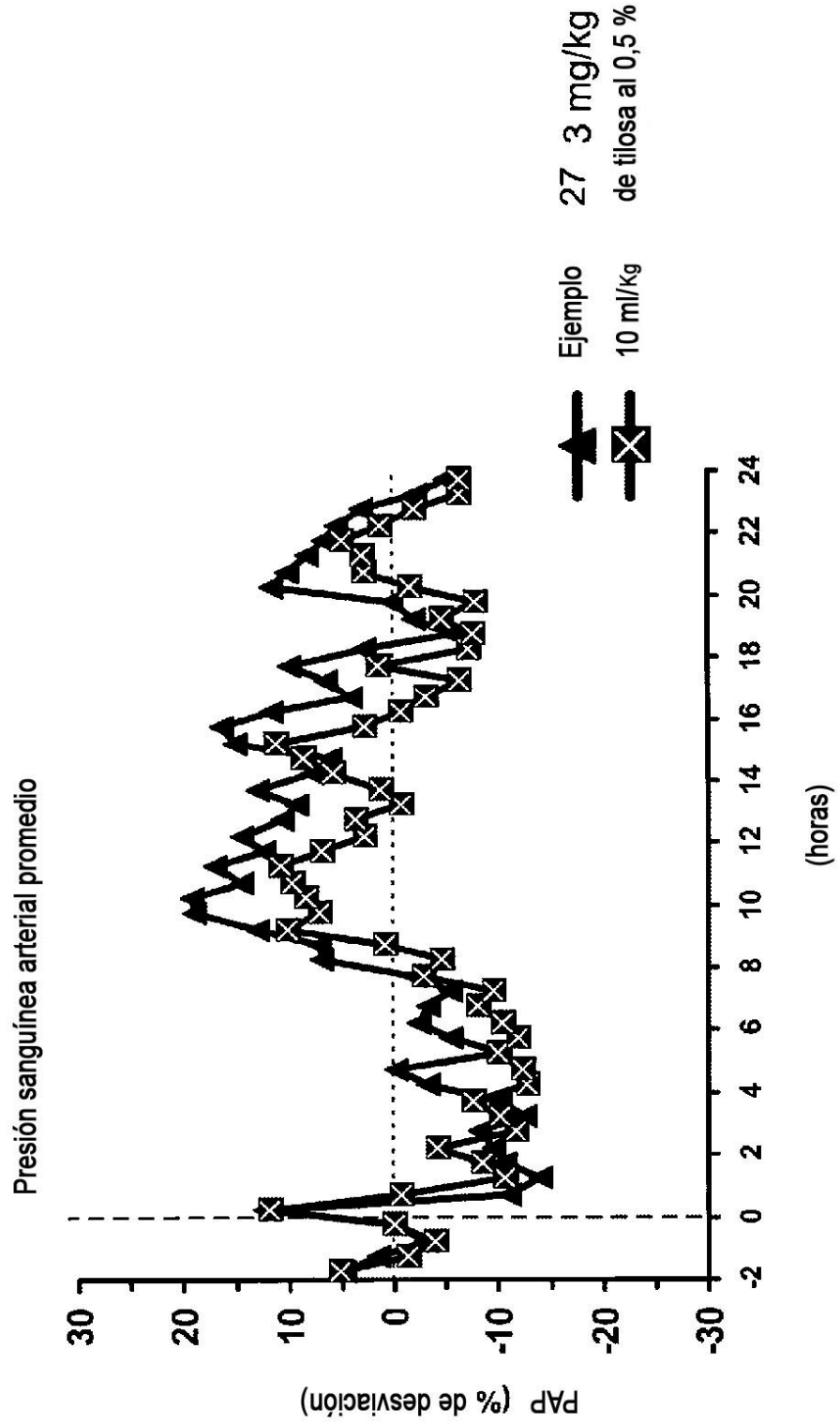


Figura 1B

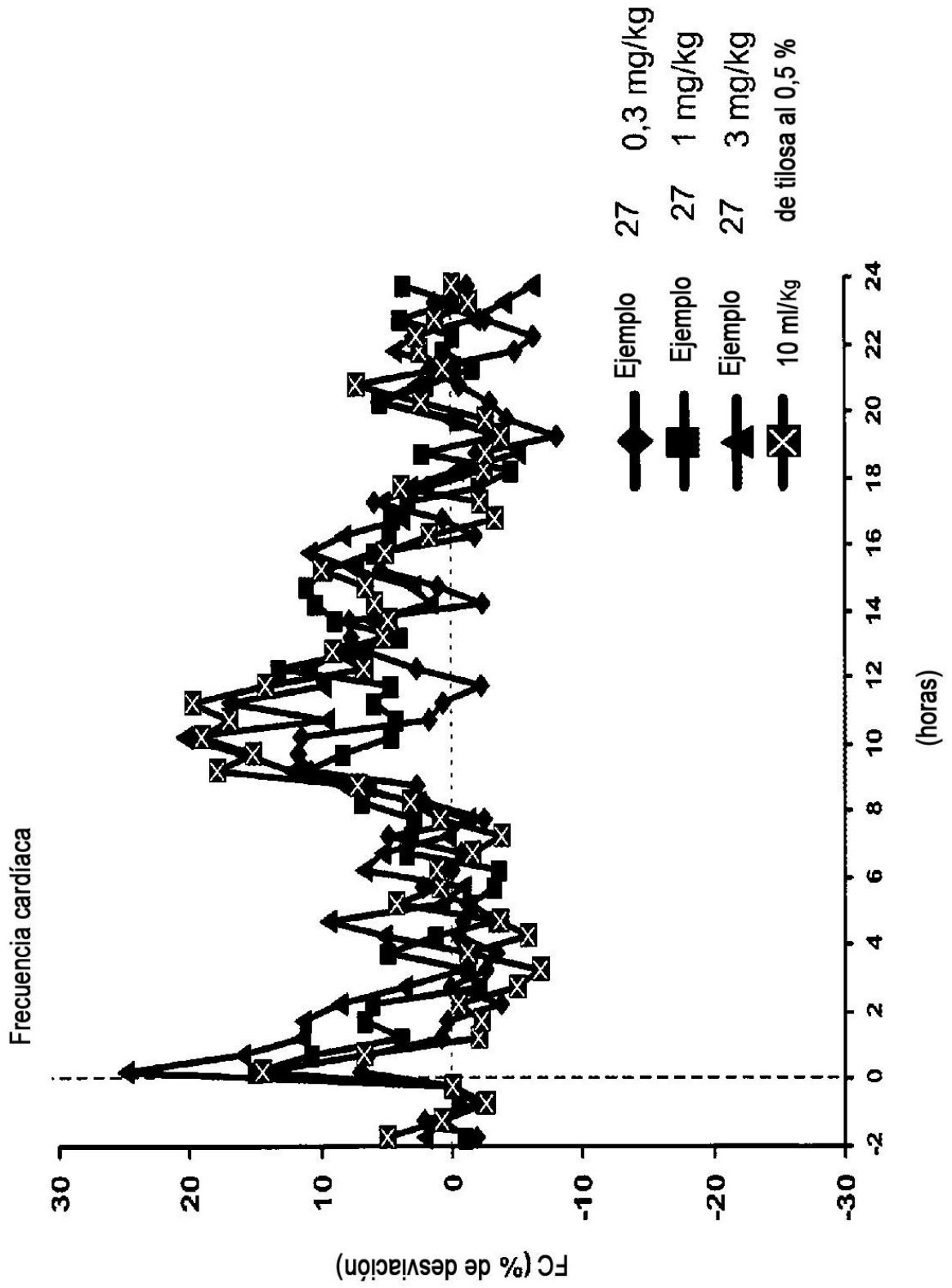


Figura 1B-1

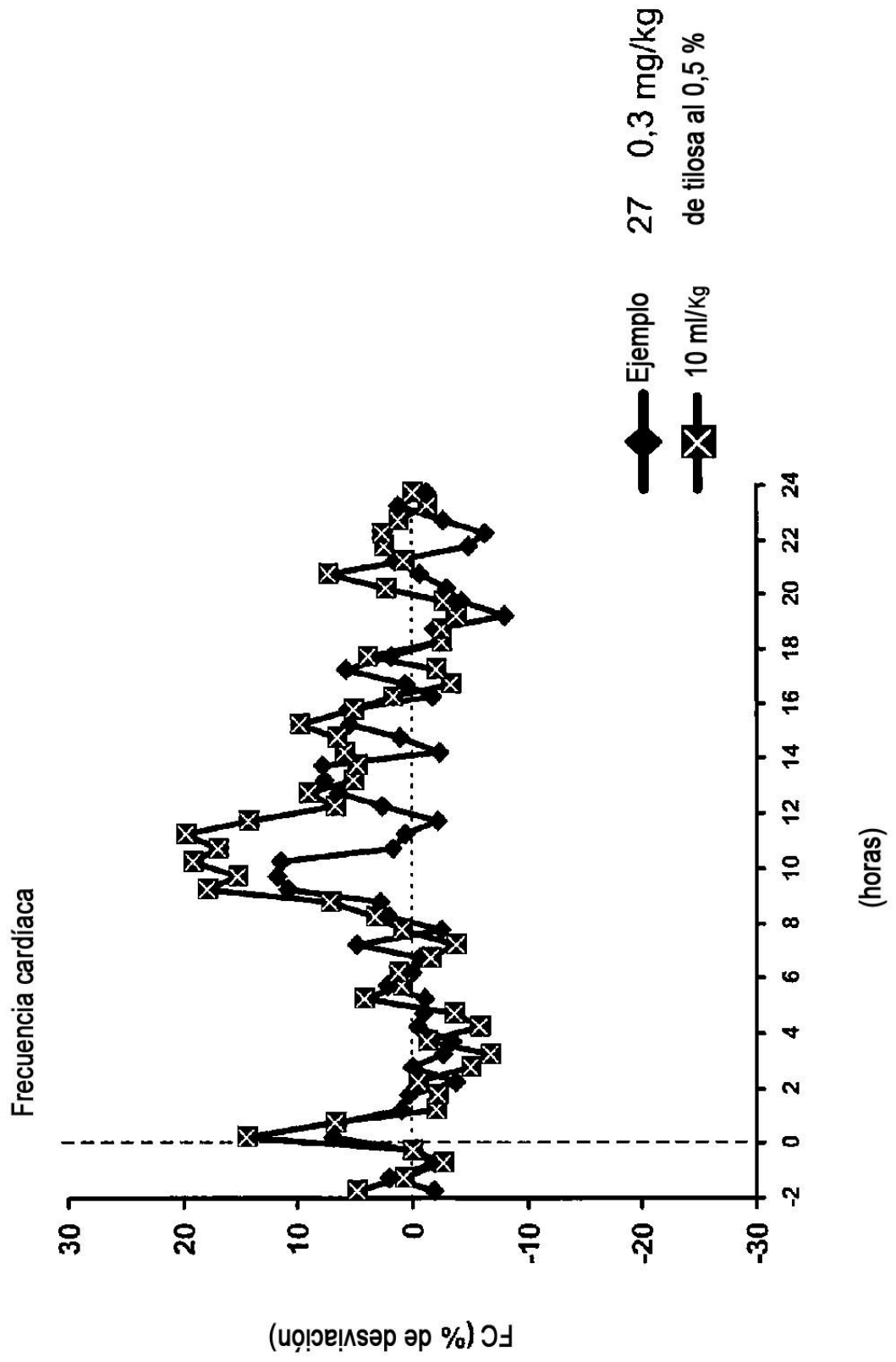


Figura 1B-2

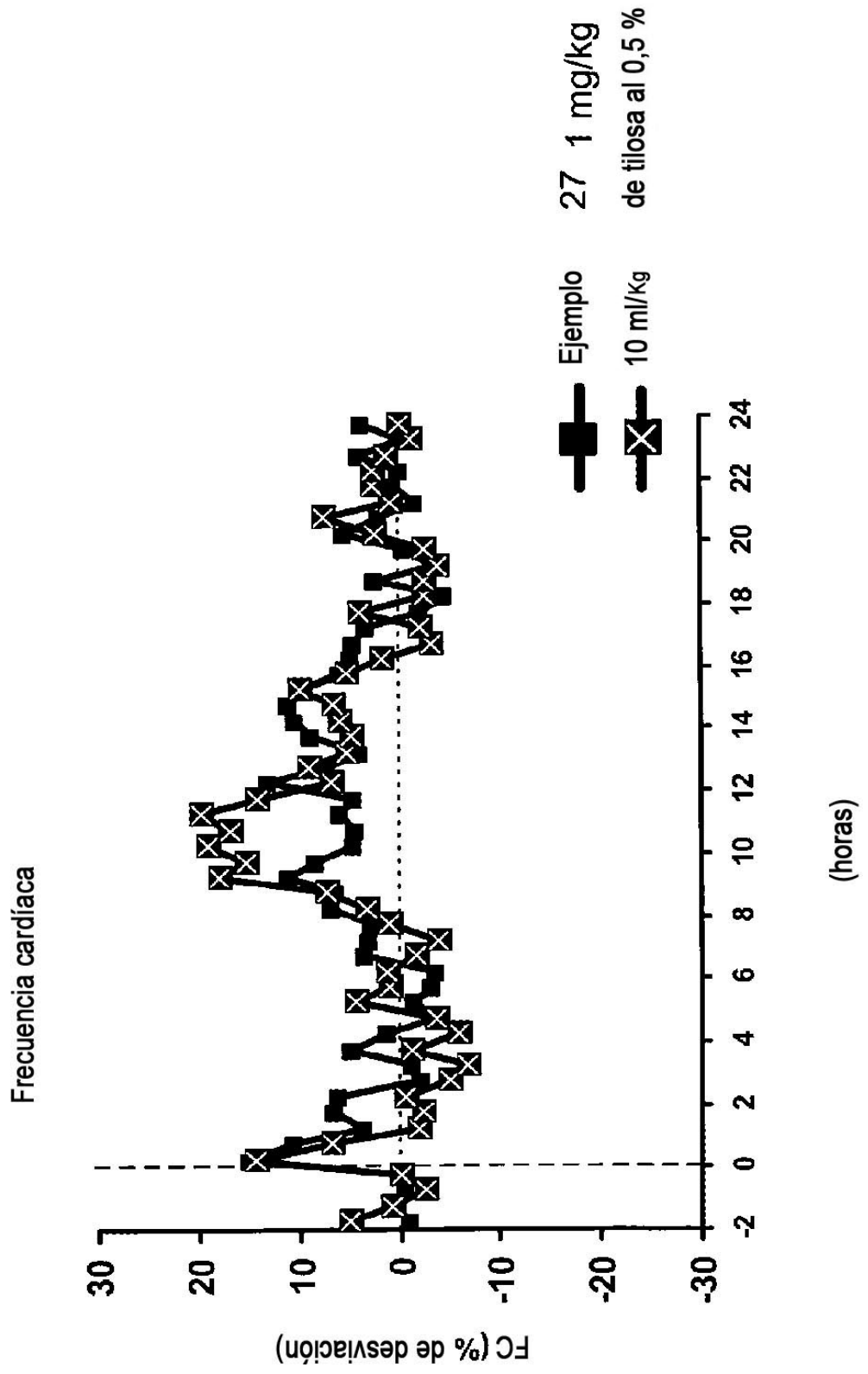
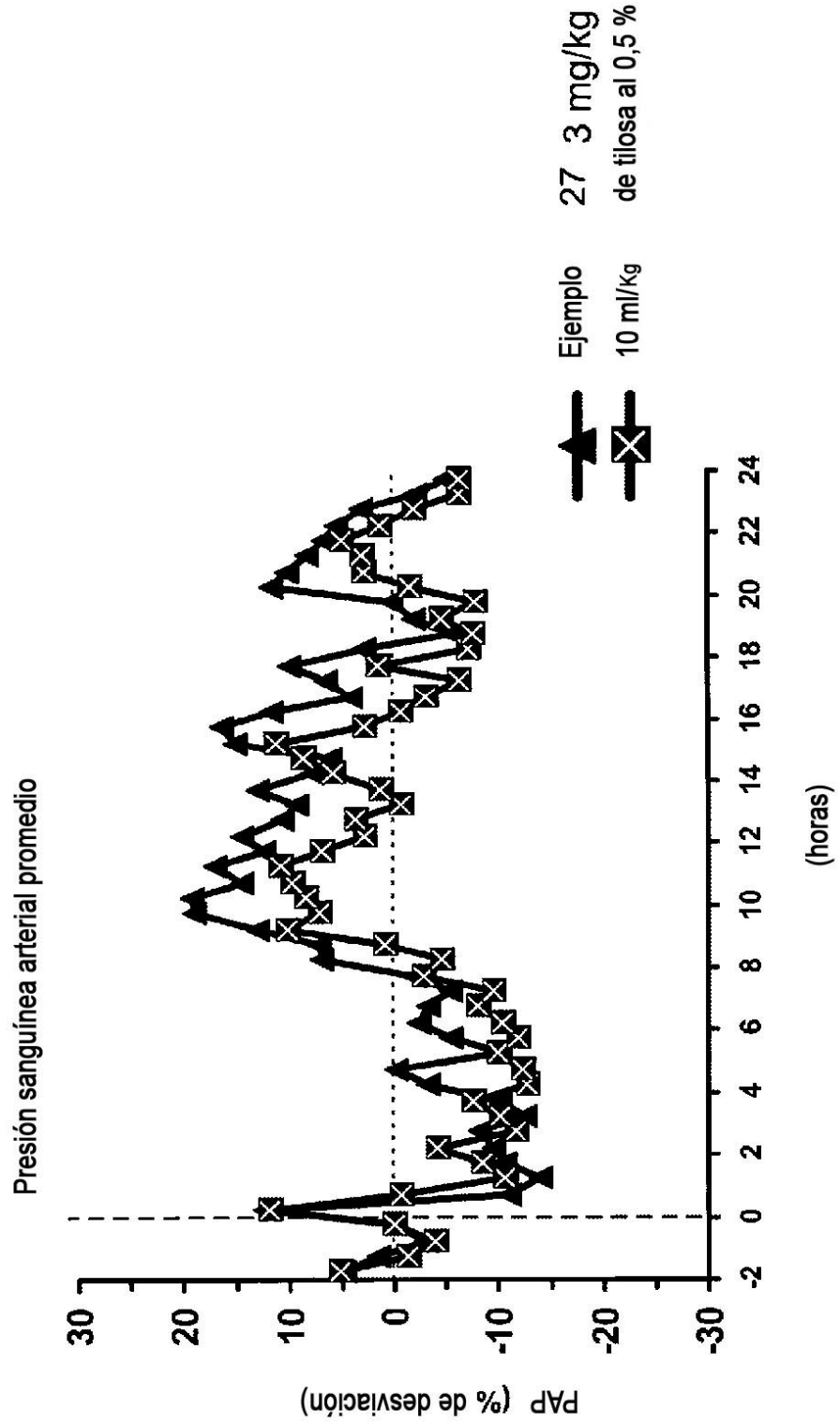


Figura 1 B-3



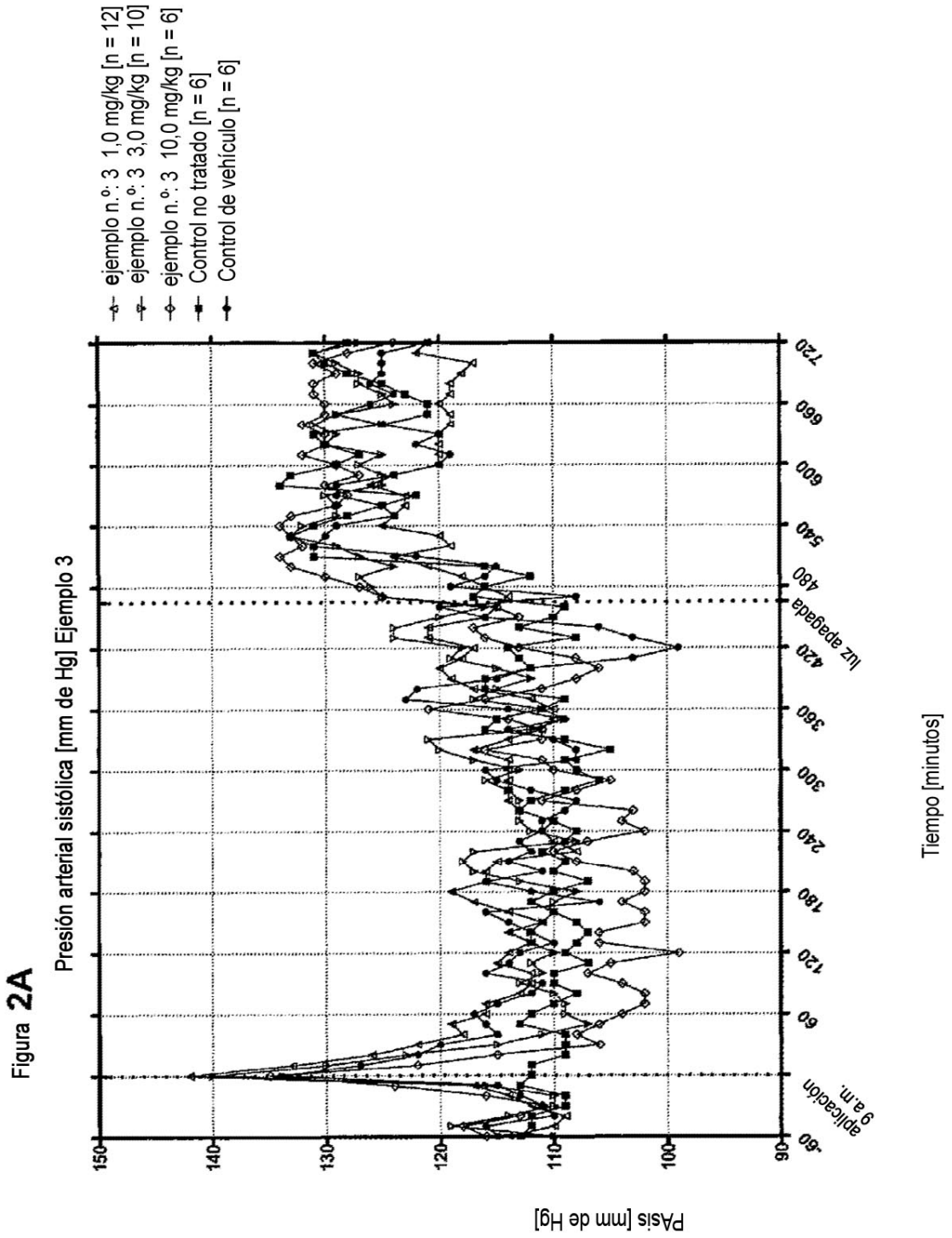


Figura 2A-1

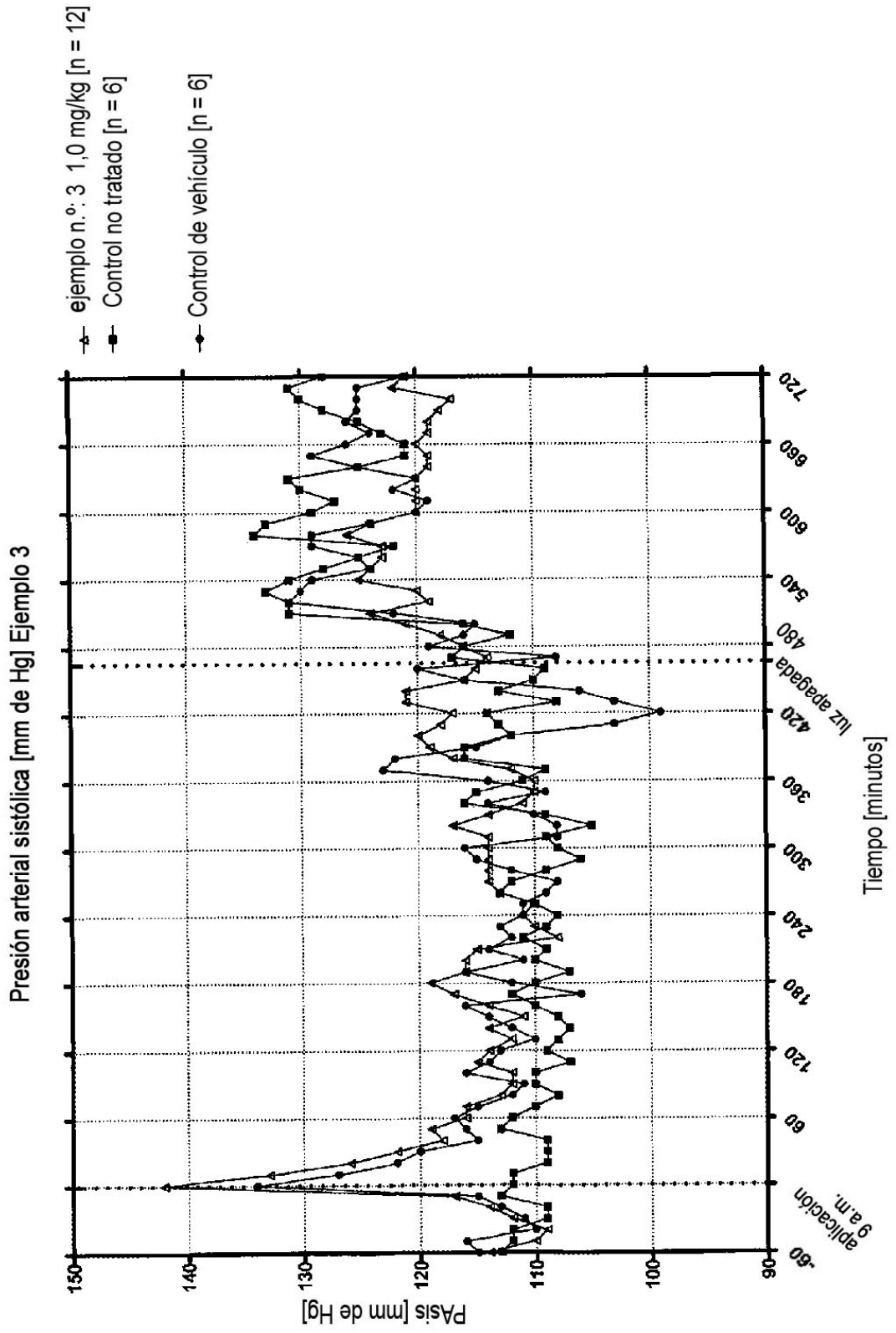


Figura 2A-2

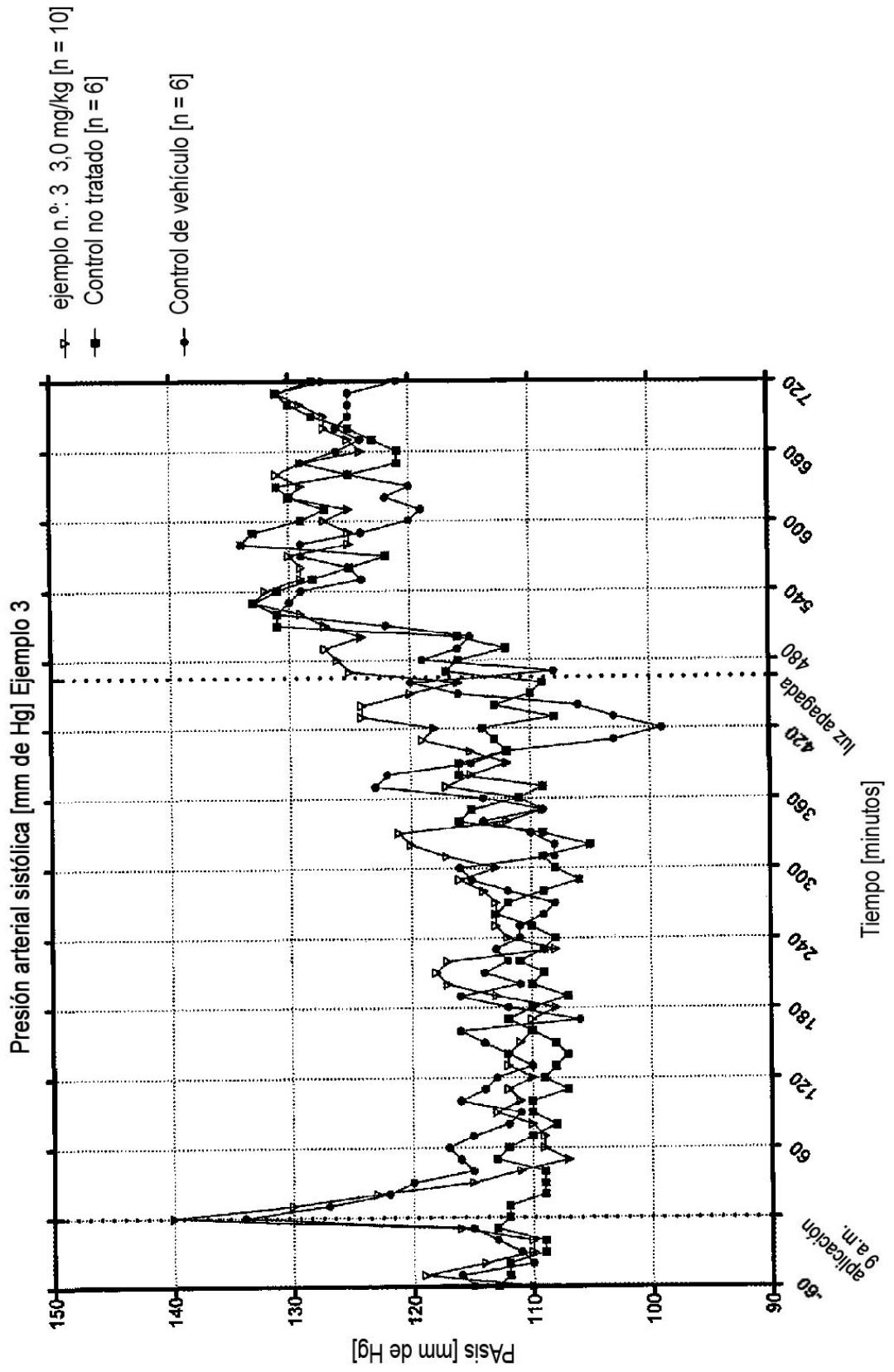


Figura 2A-3

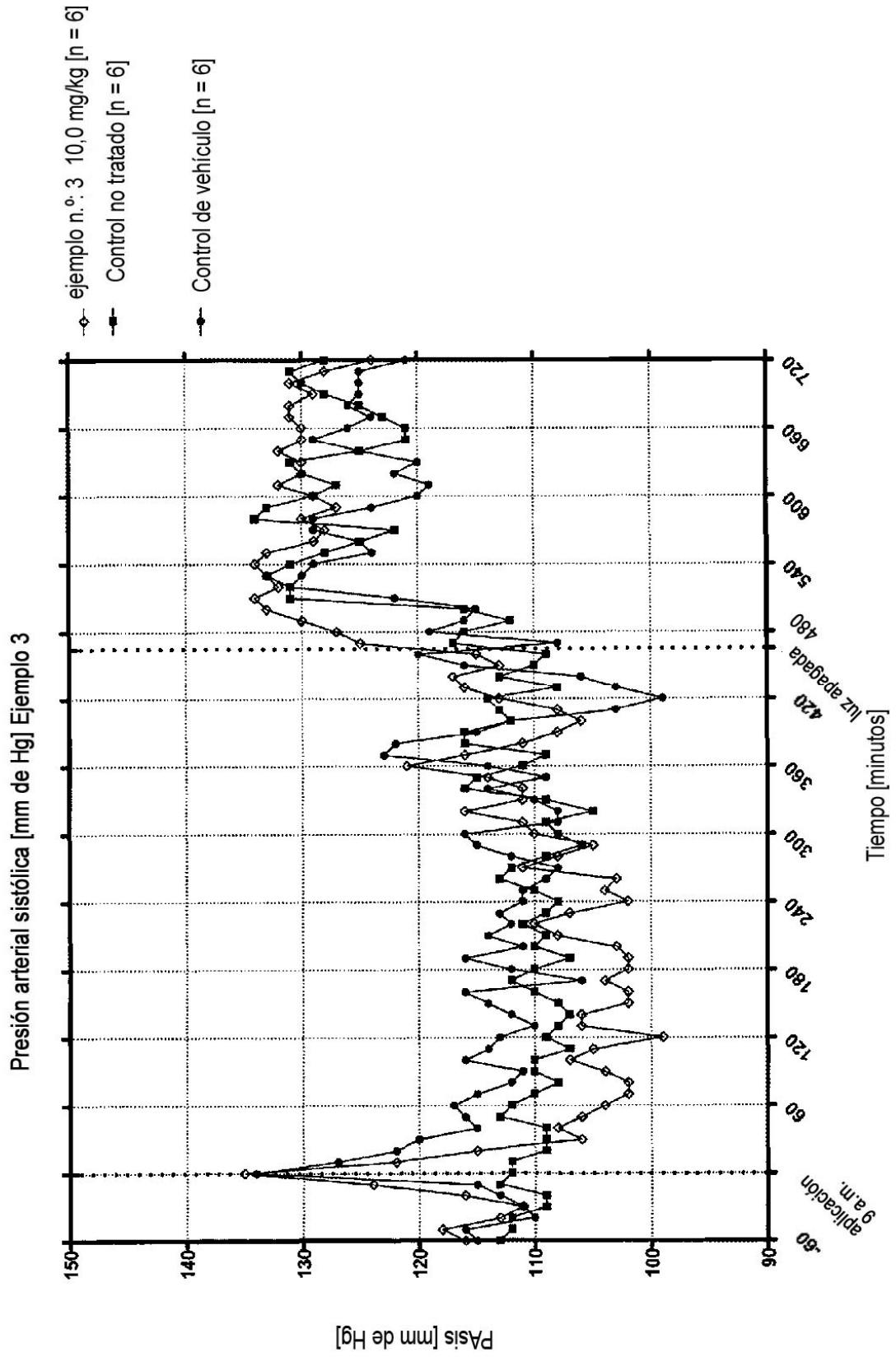


Figura 2B

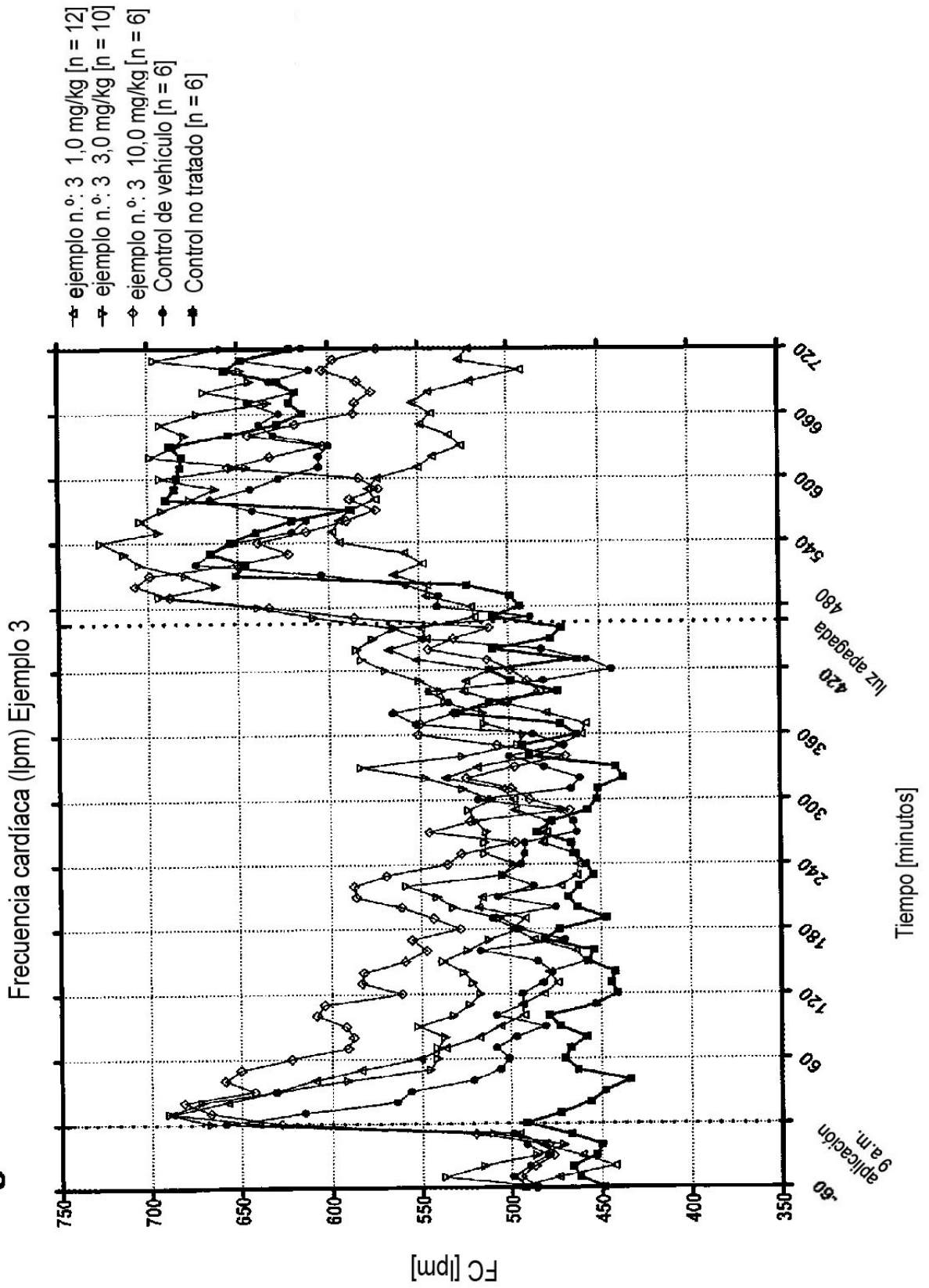


Figura 2B-1

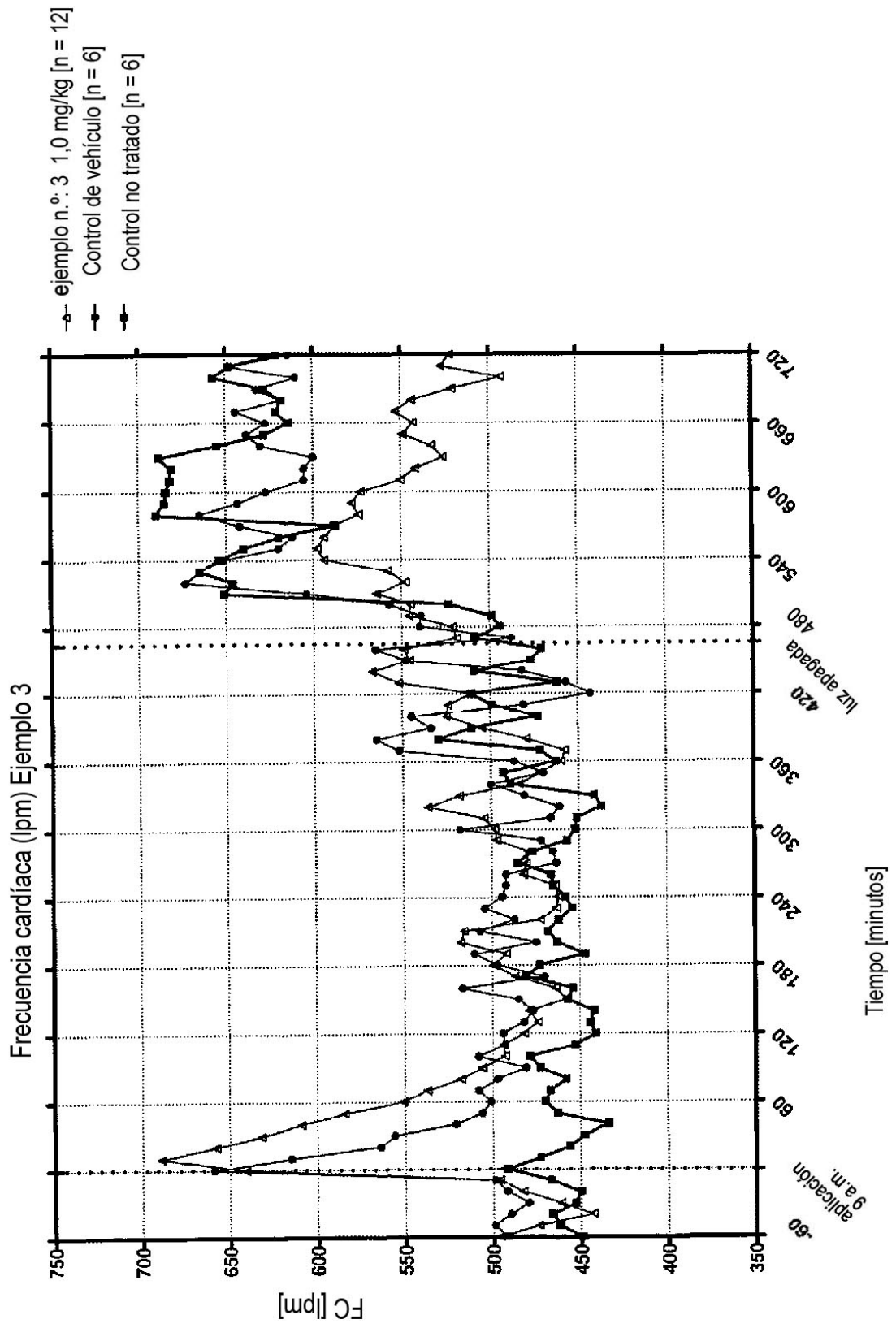


Figura 2B-2

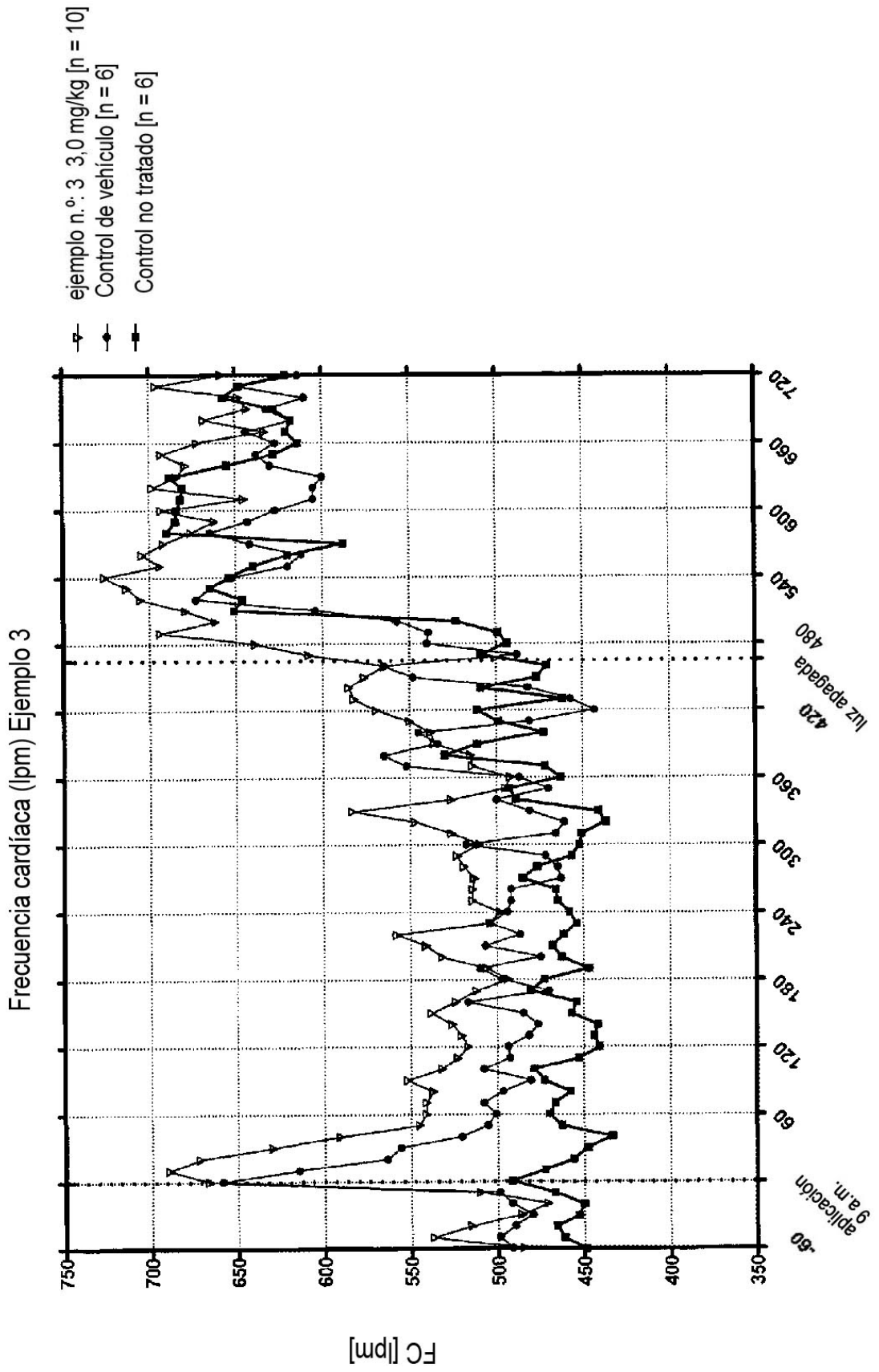


Figura 2B-3

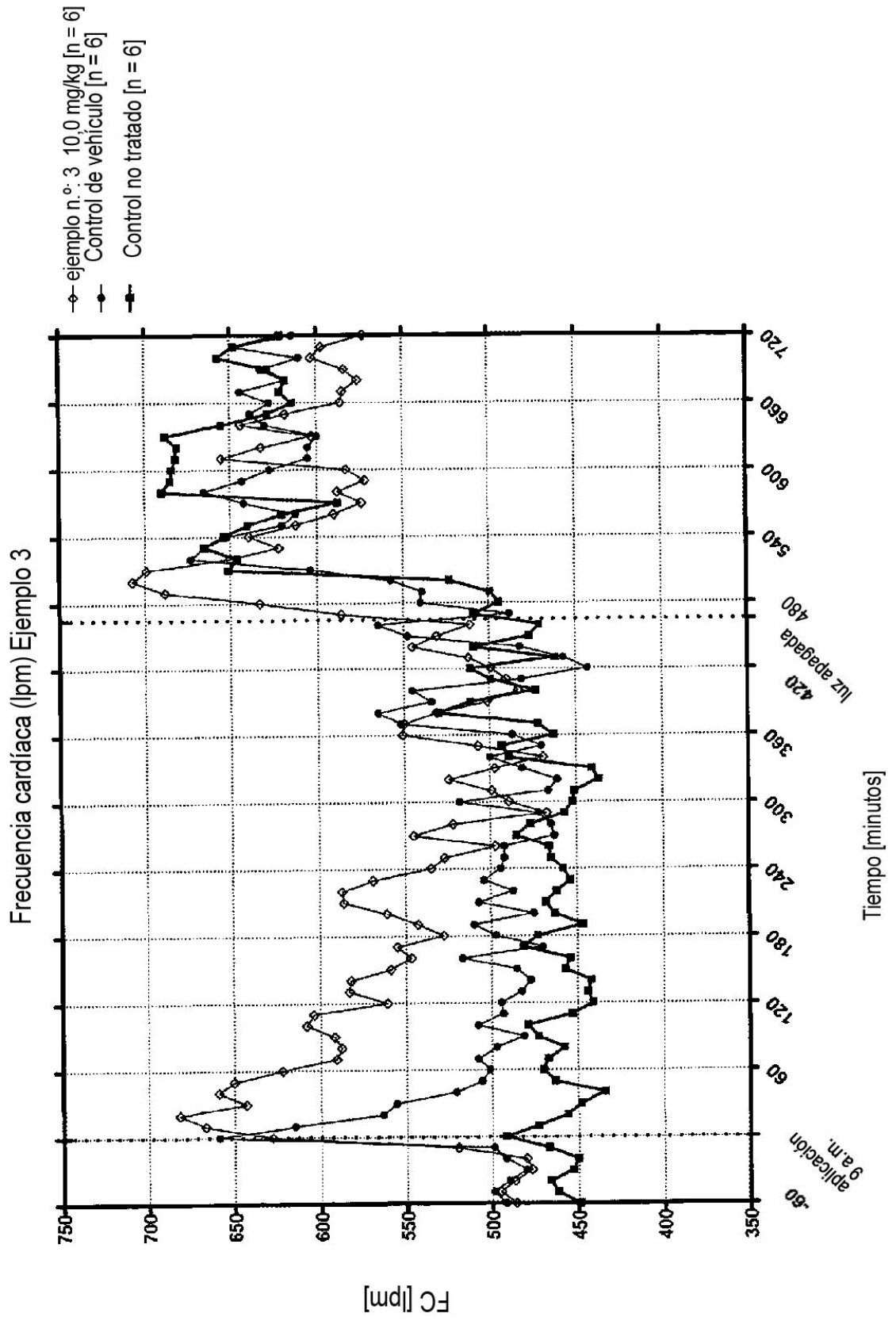


Figura 3A

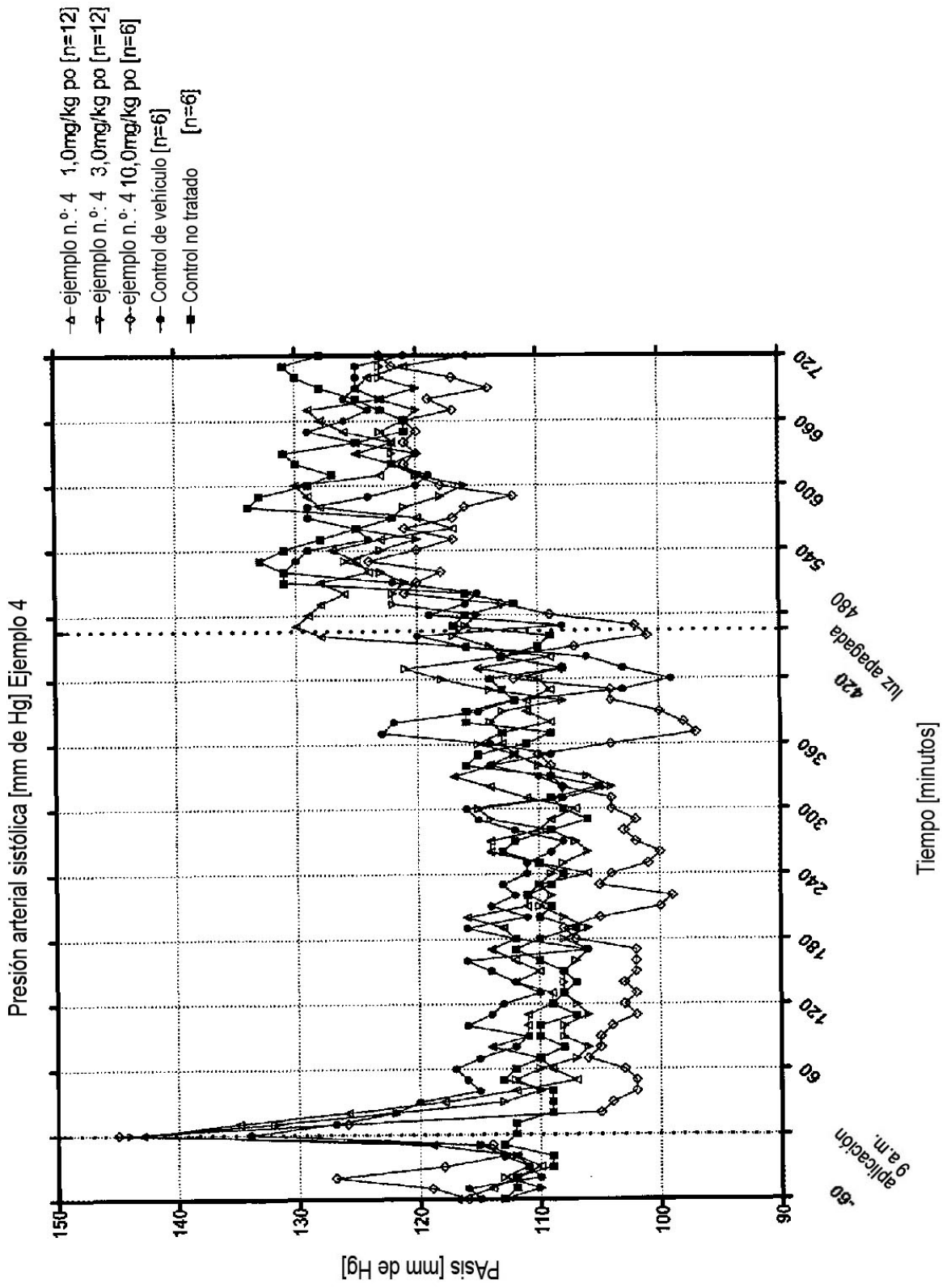


Figura 3A-1

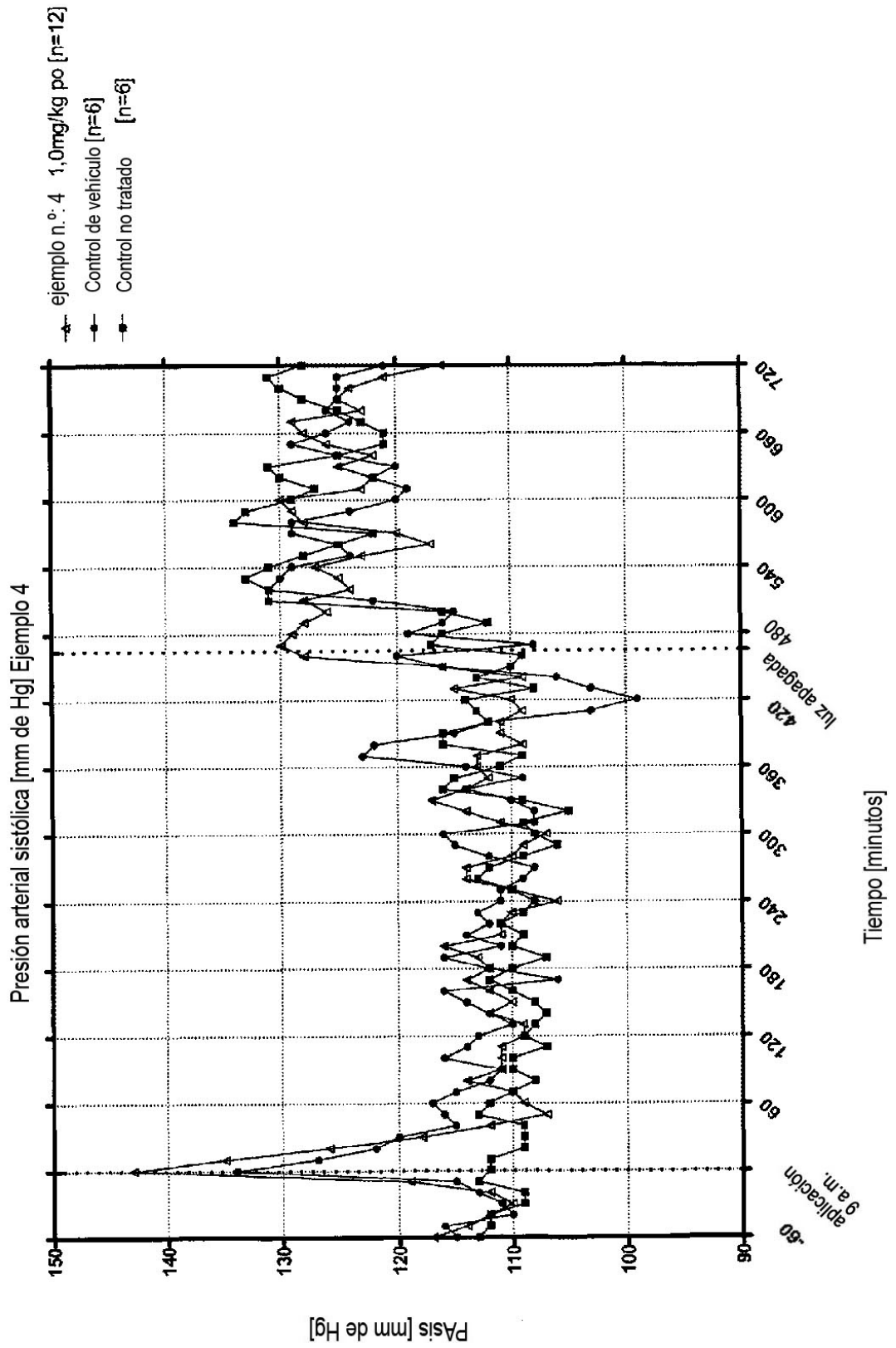


Figura 3A-2

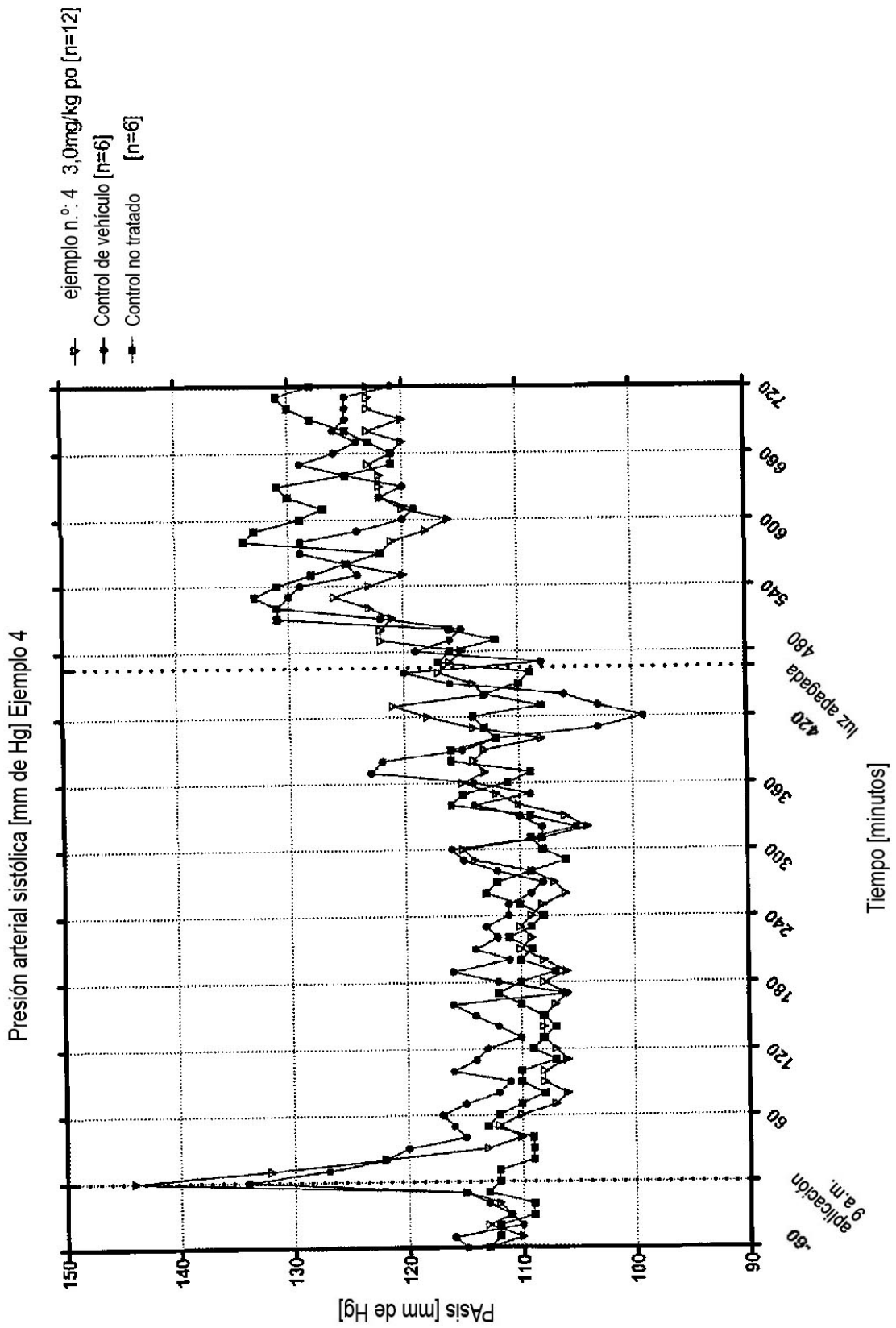


Figura 3A-3

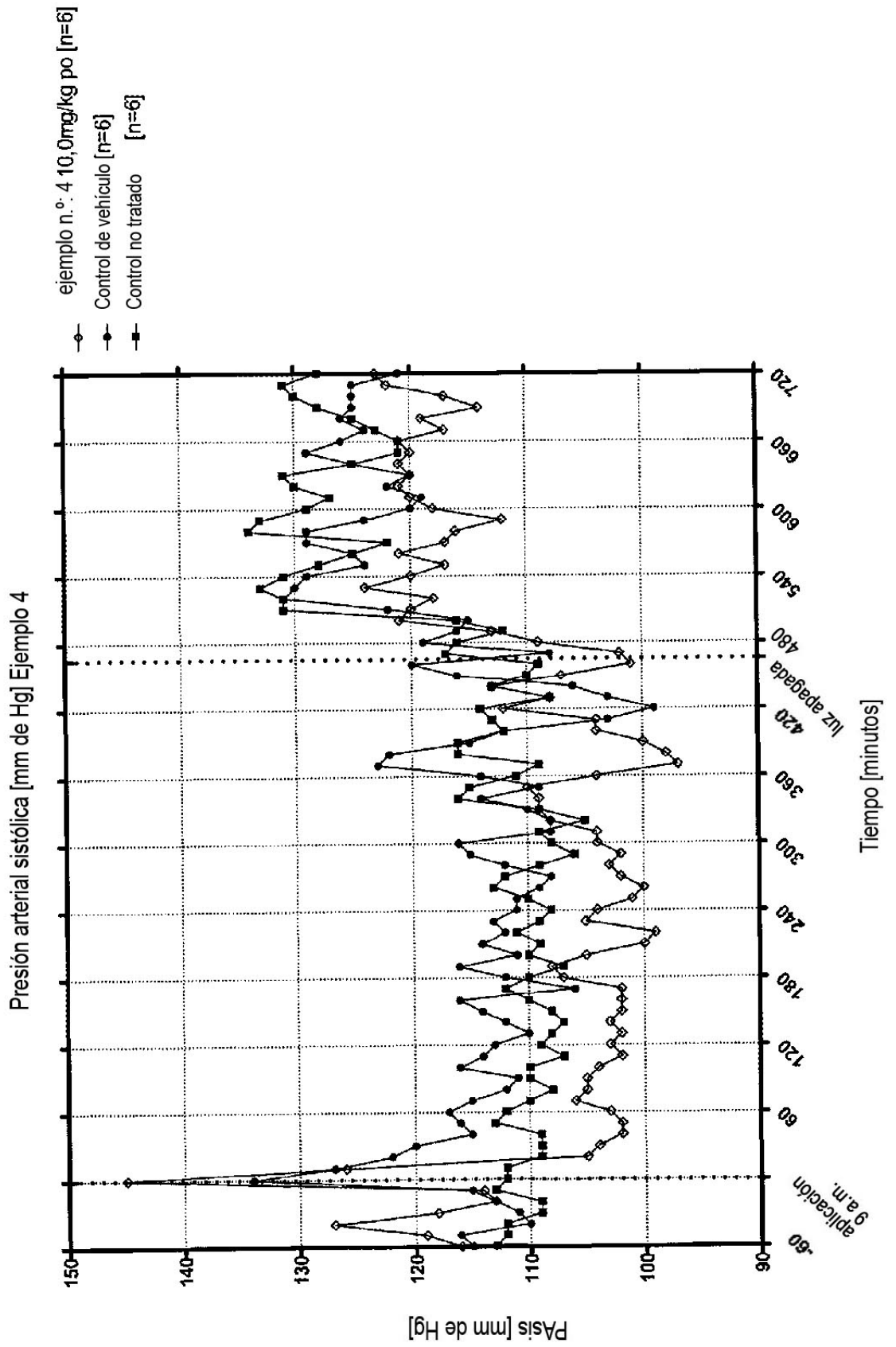


Figura 3B

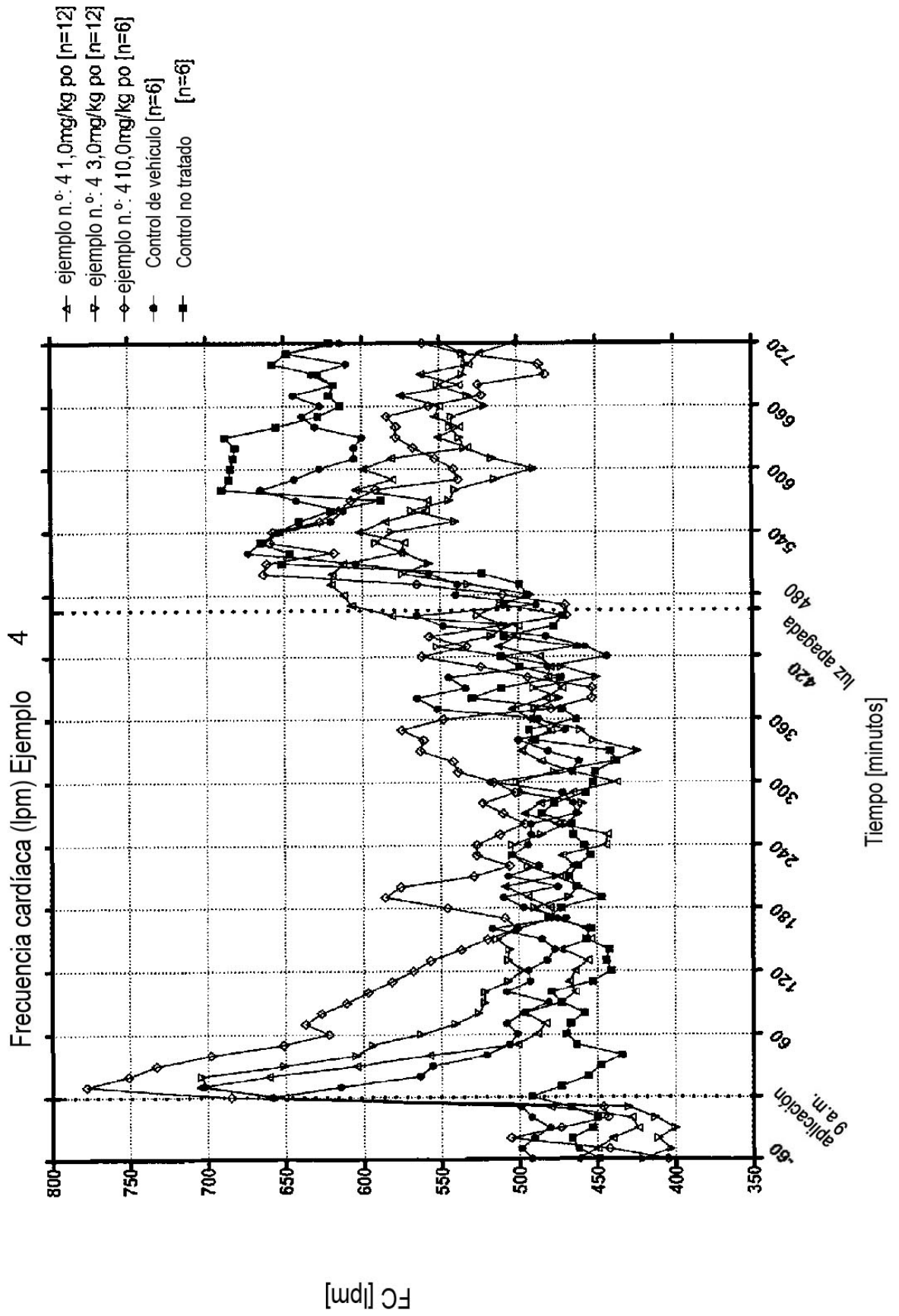


Figura 3B-1

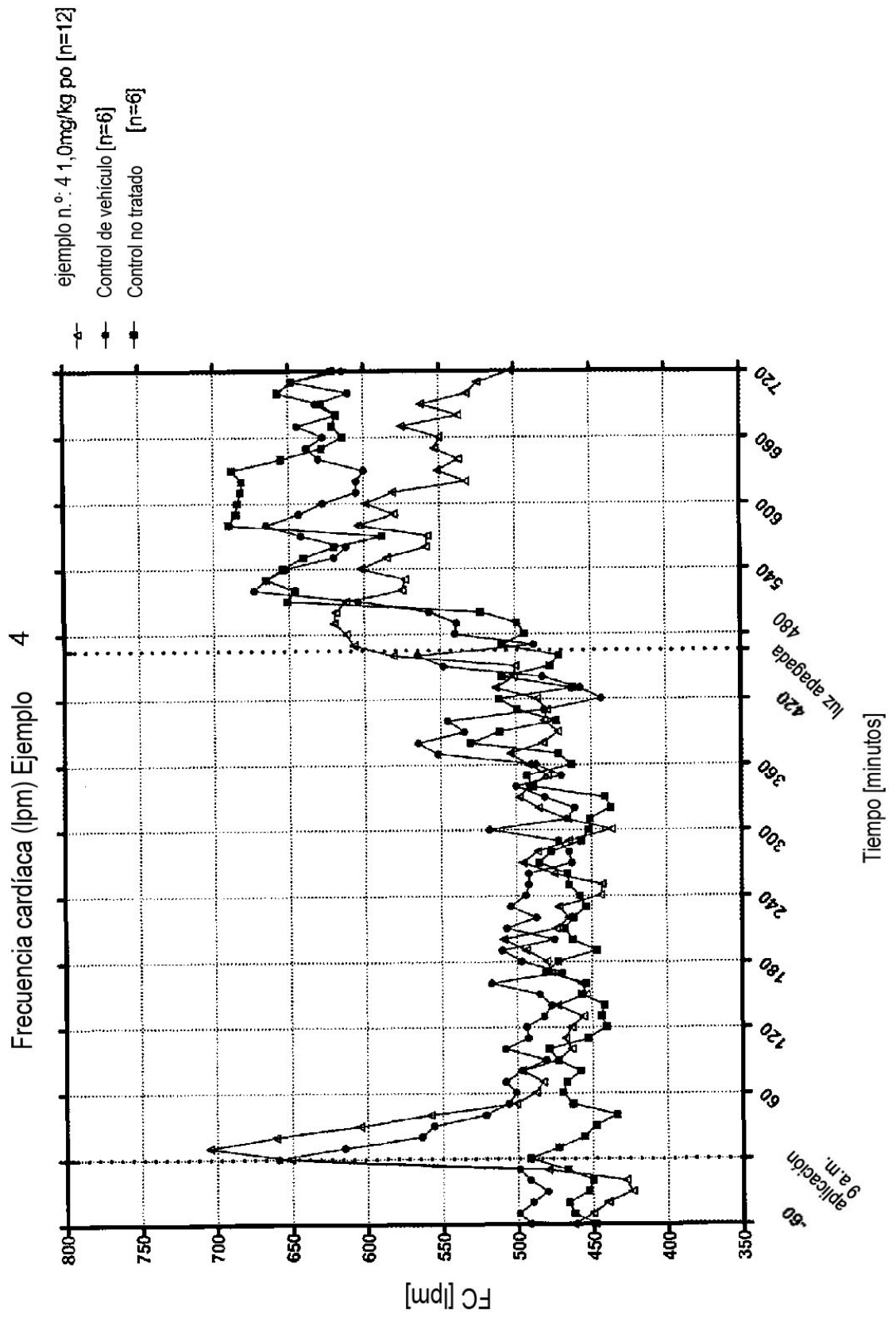


Figura 3B-2



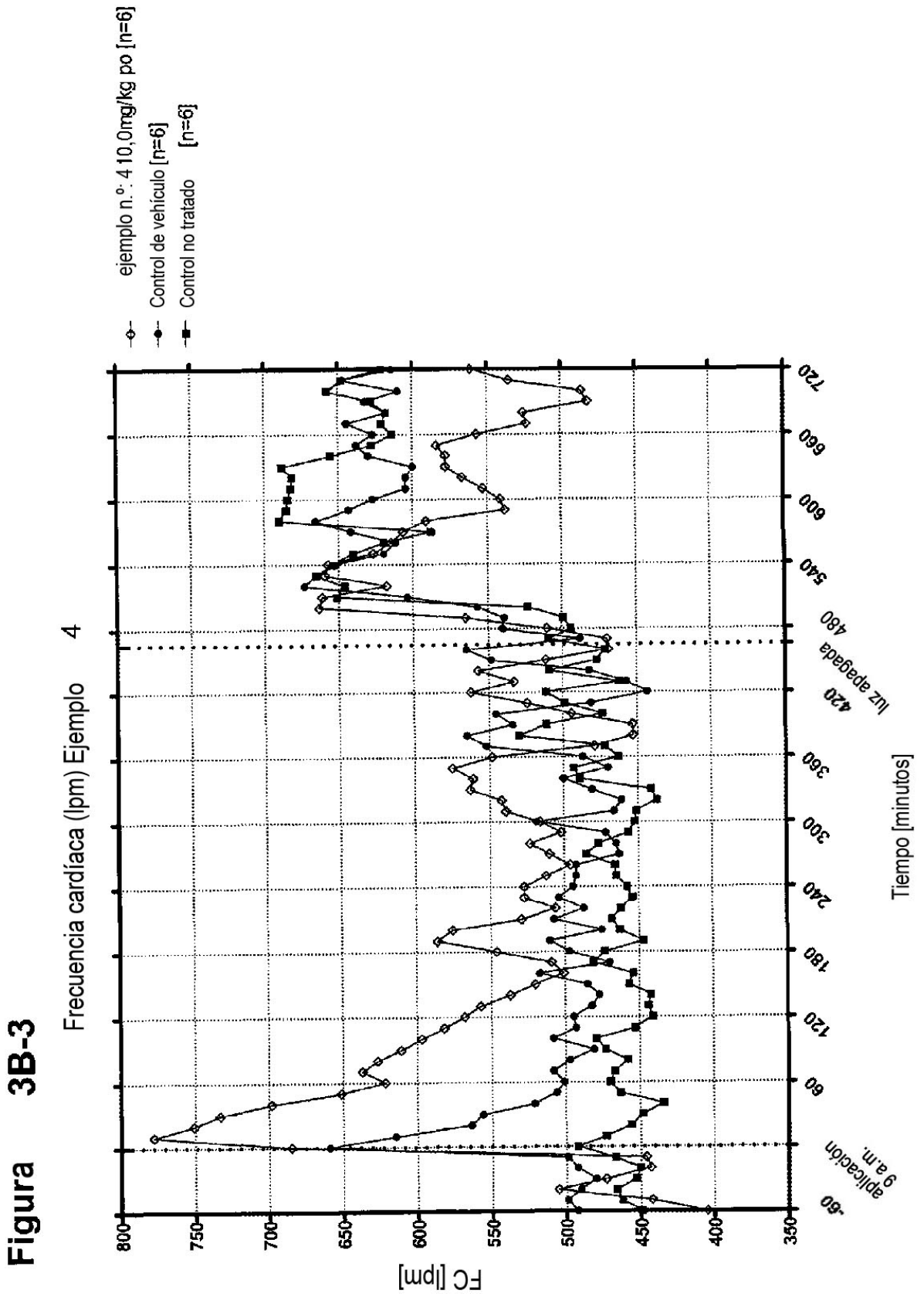


Figura 4A Presión sanguínea sistólica [en mm de Hg] Ejemplo 6

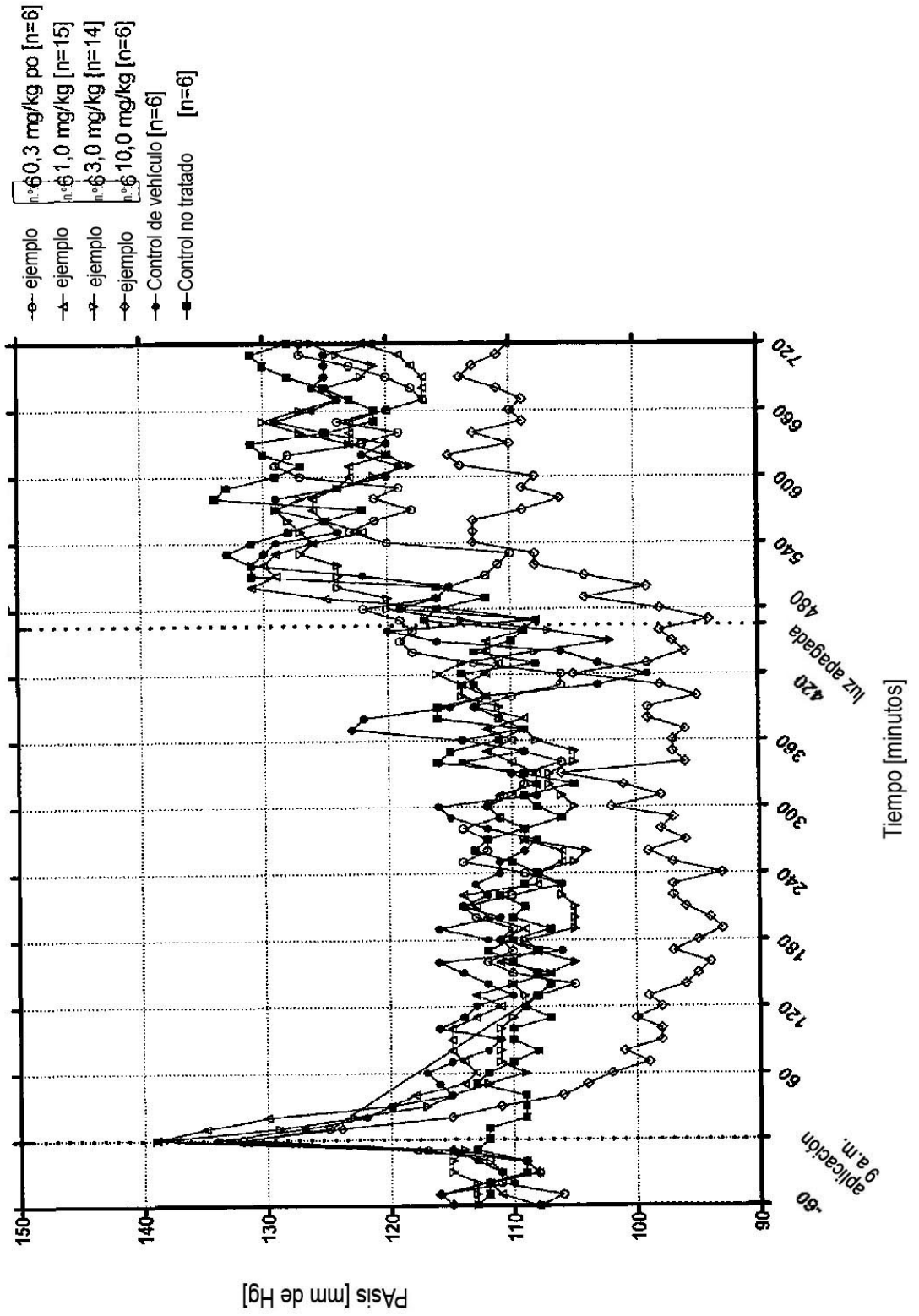


Figura 4A-1

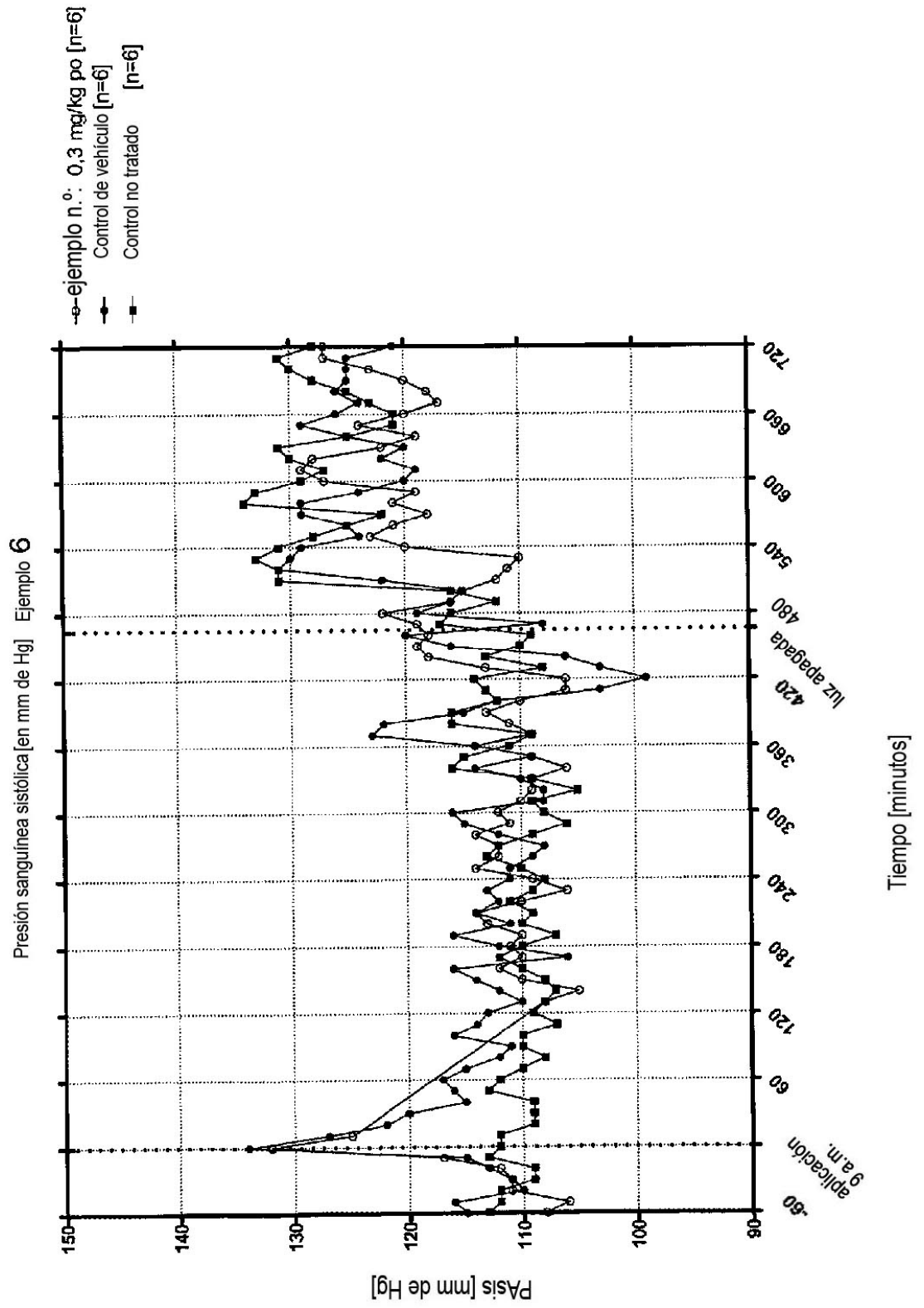


Figura 4A-2

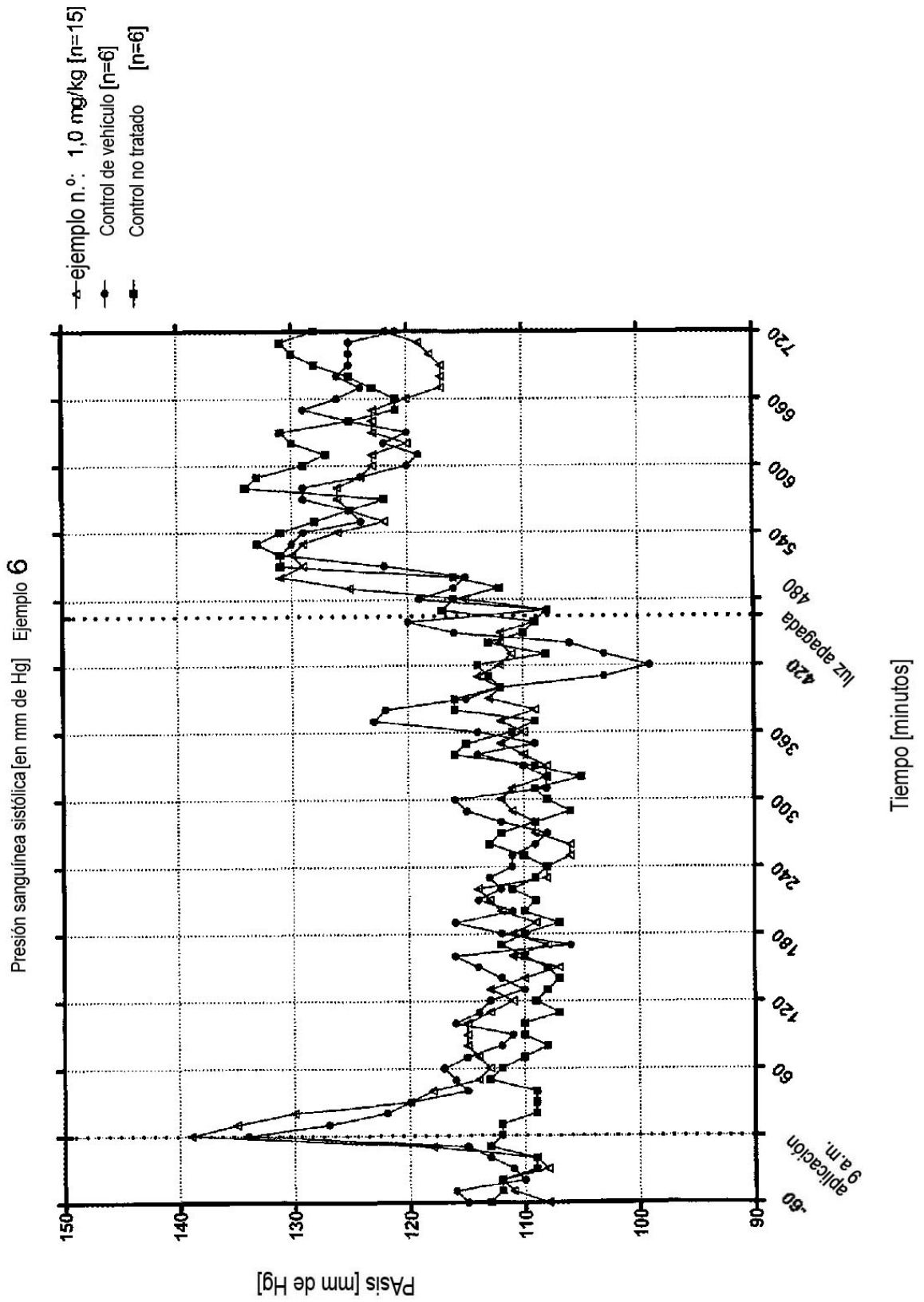


Figura 4A-3

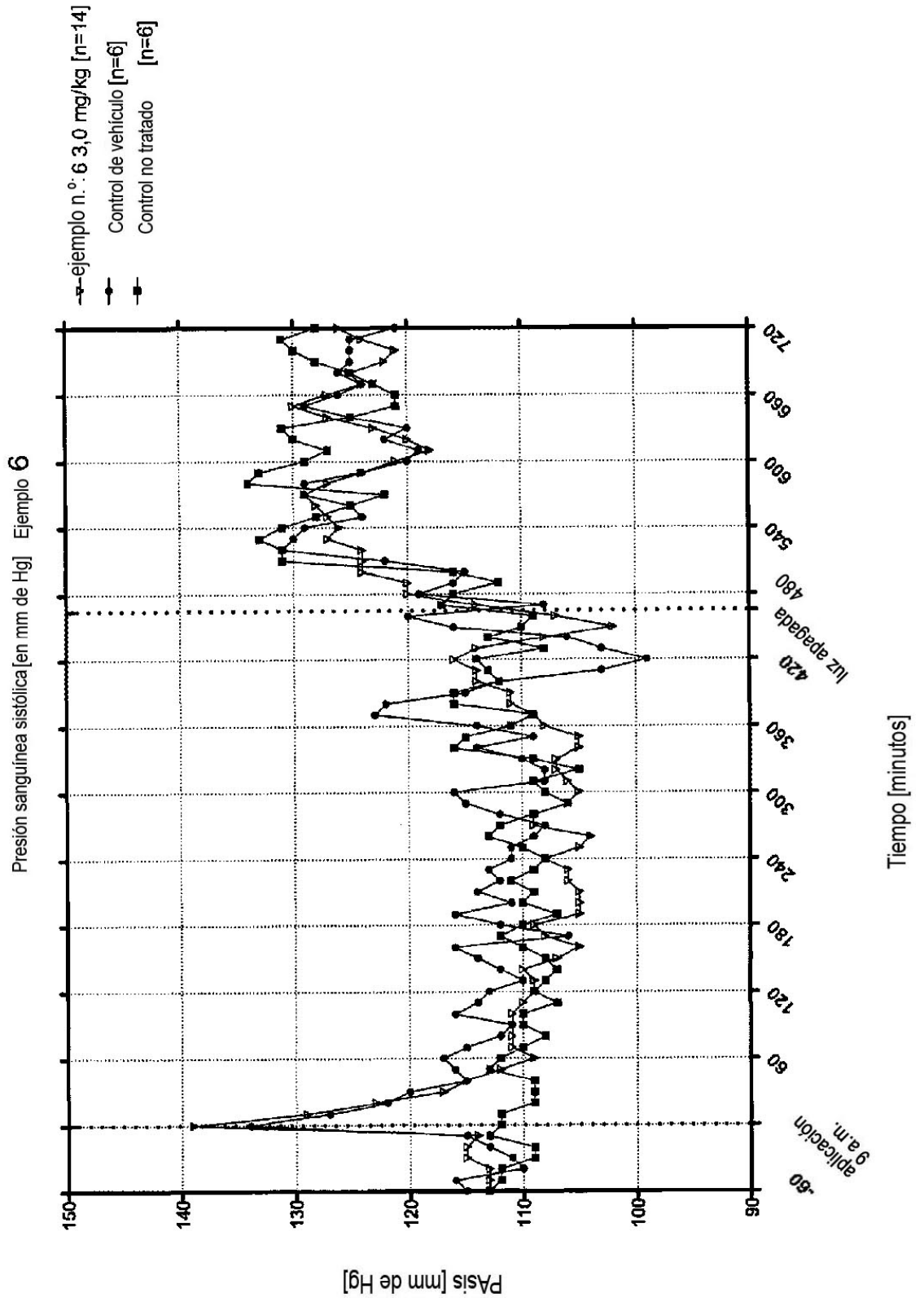


Figura 4A-4

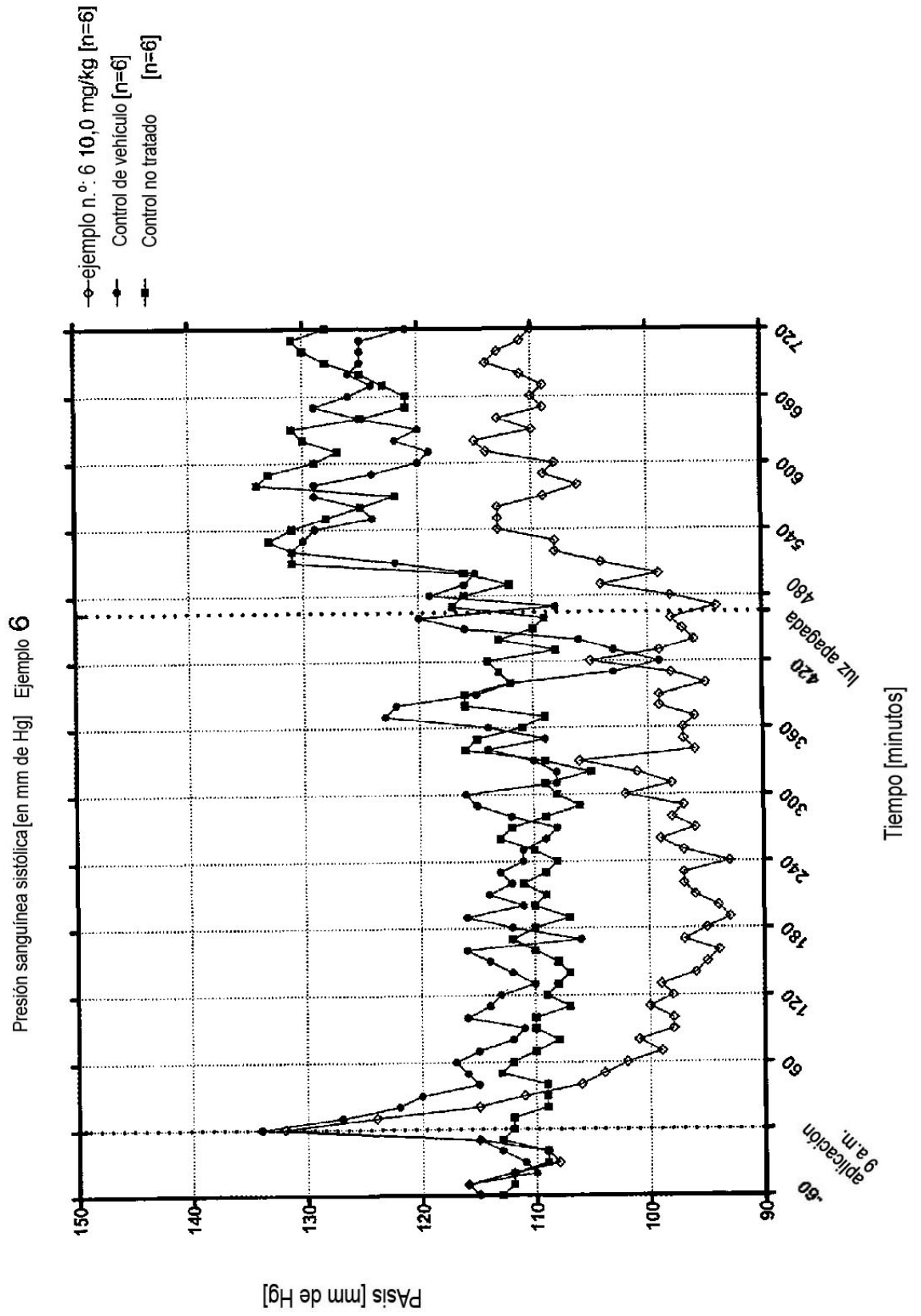
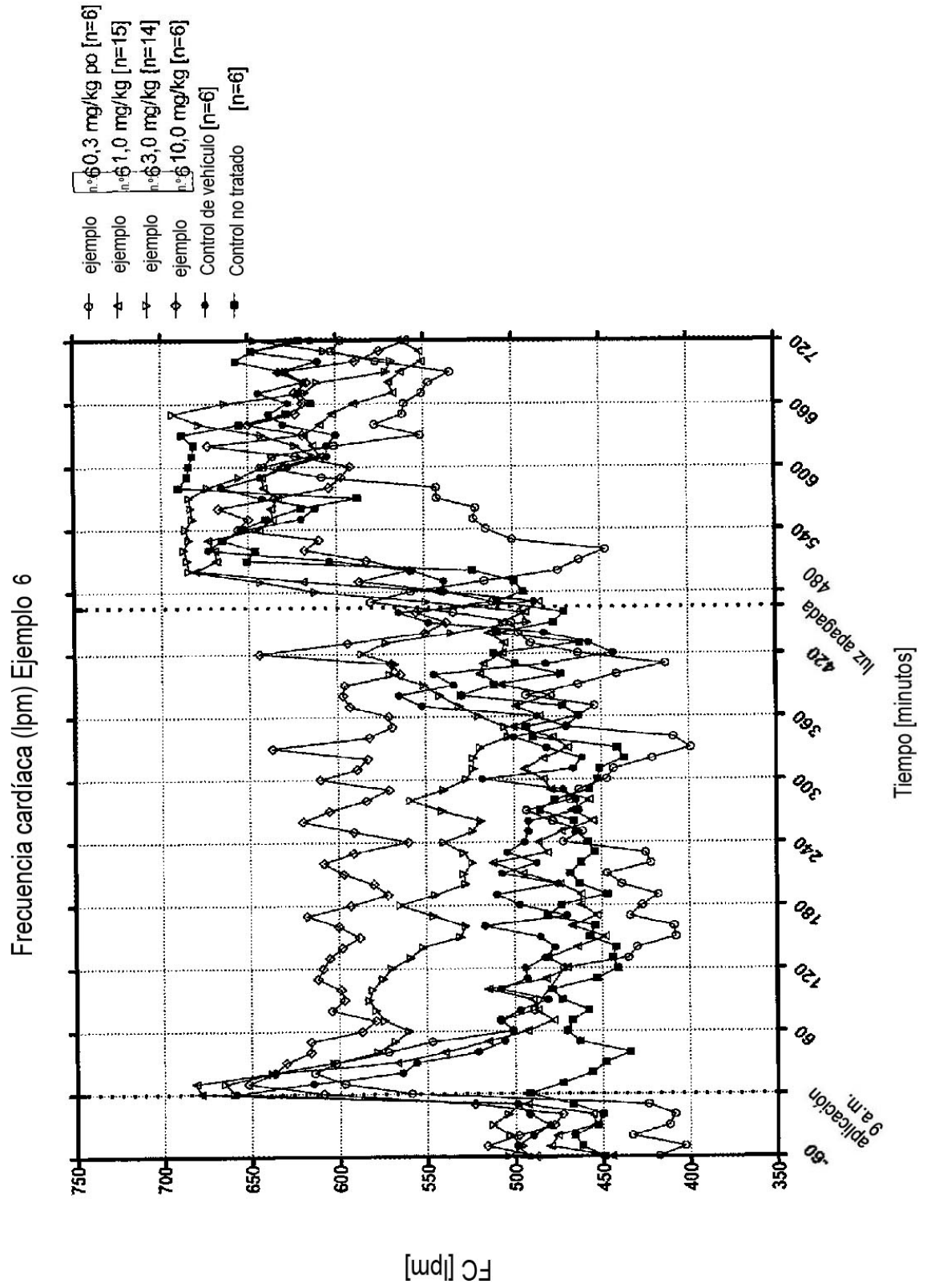
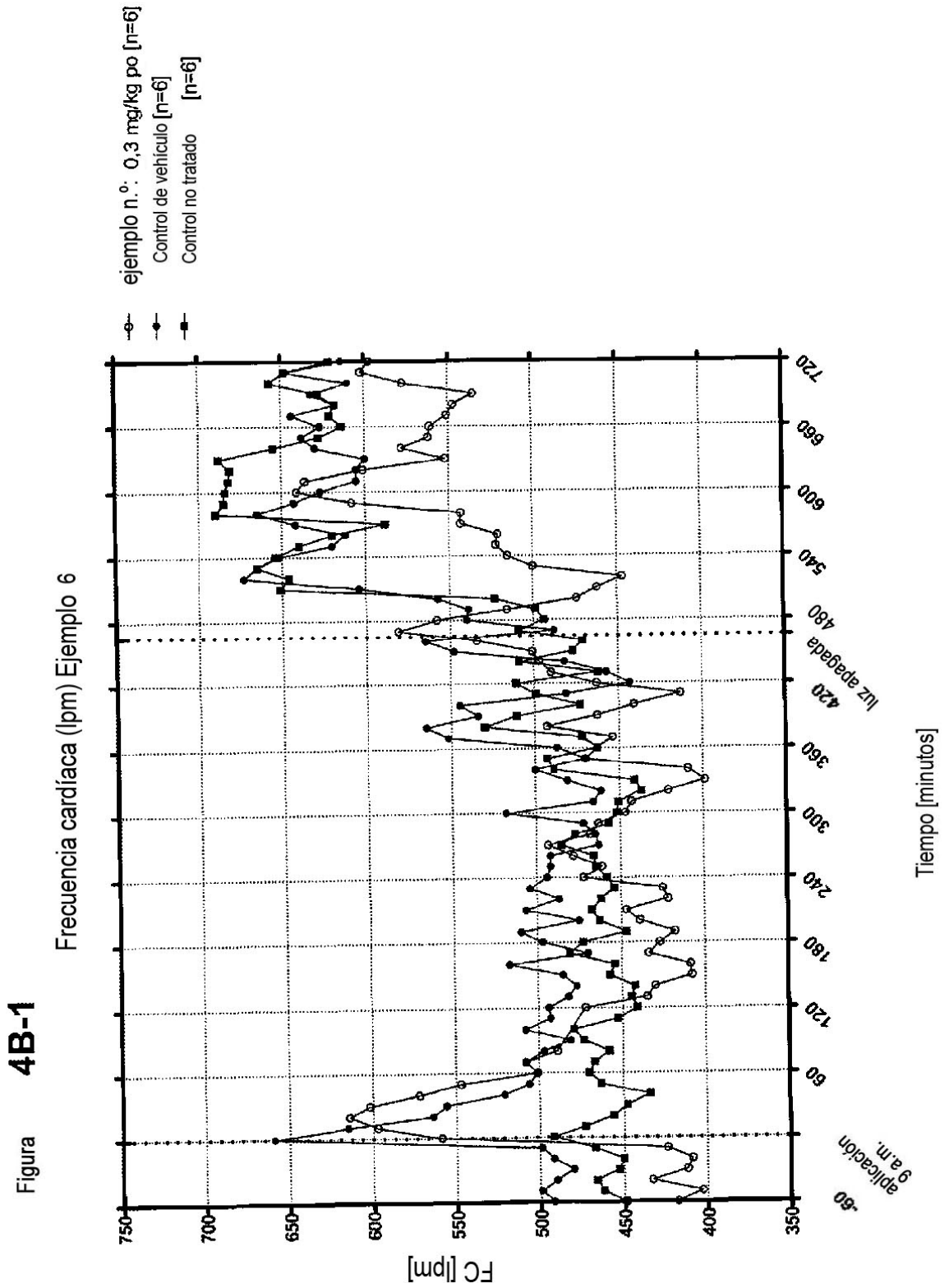


Figura 4B





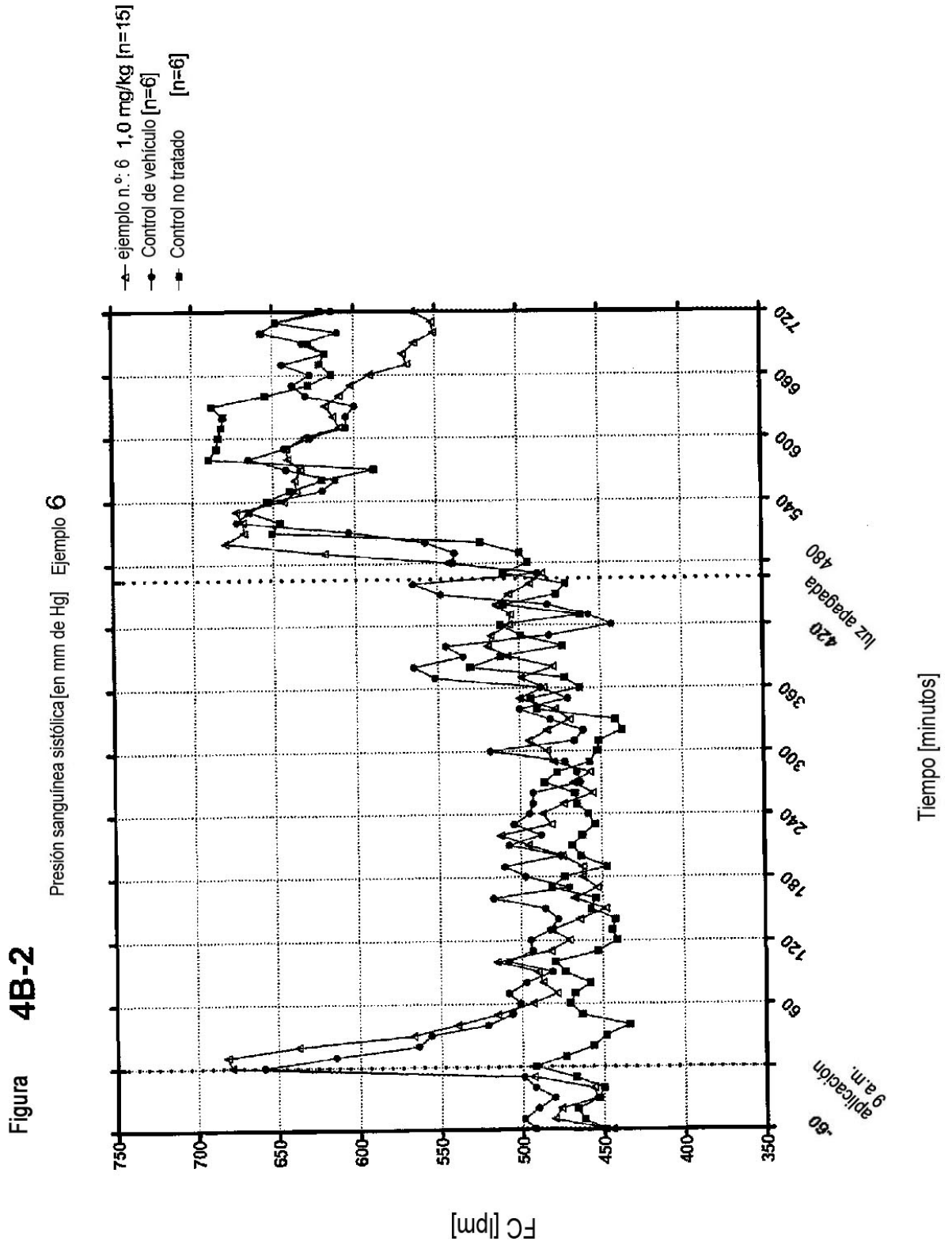


Figura 4B-3

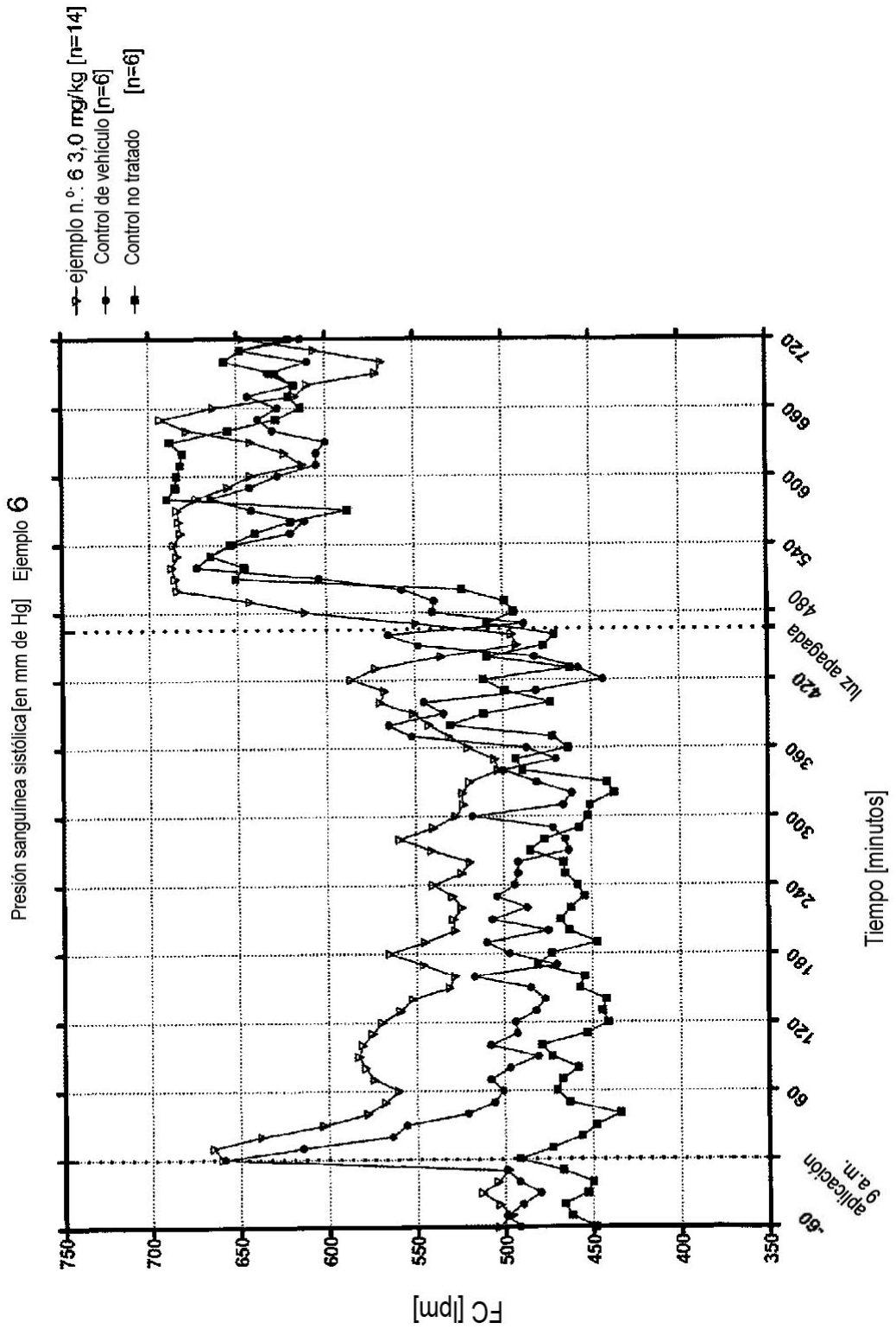


Figura 4B-4

