(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 956 054**

(21) Número de solicitud: 202230403

(51) Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61P 9/04 (2006.01)

(12) PATENTE DE INVENCIÓN CON EXAMEN B2

(22) Fecha de presentación:

03.05.2022

(43) Fecha de publicación de la solicitud:

12.12.2023

Fecha de modificación de las reivindicaciones:

07.03.2024

Fecha de concesión:

24.06.2024

(45) Fecha de publicación de la concesión:

01.07.2024

(73) Titular/es:

MOEHS IBERICA, S.L. (100.0%)
César Martinell i Brunet, 12a
08191 Rubí (Barcelona) ES

(72) Inventor/es:

SÁNCHEZ CASALS, Carles;
DOBARRO RODRÍGUEZ, Alicia y
GONZÁLEZ GARCÍA, Jordi

(74) Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

(54) Título: **2-(5-FLUORO-1-(2-FLUOROBENCIL)-1H-PIRAZOLO[3,4-b]PIRIDIN-3-IL)-5-NITROSOPIRIMIDIN-4,6-DIAMINA O UNA SAL DE LA MISMA, PROCEDIMIENTO PARA SU PREPARACIÓN Y SU USO EN LA SÍNTESIS DE VERICIGUAT**

(57) Resumen:

2-(5-fluoro-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-5-nitrosopirimidin-4,6-diamina o una sal de la misma, procedimiento para su preparación y su uso en la síntesis de vericiguat.

La presente invención se refiere a un nuevo intermedio útil en la síntesis de vericiguat, a un procedimiento para su obtención, al uso de dicho intermedio para la preparación de vericiguat y a un procedimiento para la preparación de vericiguat que hace uso de dicho intermedio.

ES 2 956 054 B2

Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el art. 41 LP 24/2015.
Dentro de los seis meses siguientes a la publicación de la concesión en el Boletín Oficial de la Propiedad Industrial cualquier persona podrá oponerse a la concesión. La oposición deberá dirigirse a la OEPM en escrito motivado y previo pago de la tasa correspondiente (art. 43 LP 24/2015).

DESCRIPCIÓN

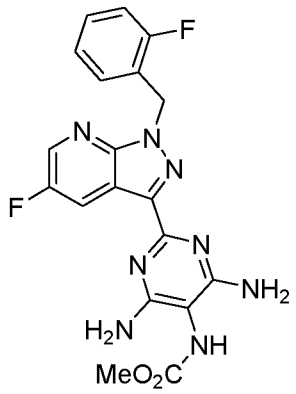
2-(5-FLUORO-1-(2-FLUOROBENCIL)-1*H*-PIRAZOLO[3,4-*b*]PIRIDIN-3-IL)-5-NITROSOPIRIMIDIN-4,6-DIAMINA O UNA SAL DE LA MISMA, PROCEDIMIENTO PARA SU PREPARACIÓN Y SU USO EN LA SÍNTESIS DE VERICIGUAT

CAMPO DE LA INVENCIÓN

[001] La presente invención se refiere a un nuevo intermedio útil en la síntesis de vericiguat, a un procedimiento para su obtención, al uso de dicho intermedio para la preparación de vericiguat y a un procedimiento para la preparación de vericiguat que hace uso de dicho intermedio.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

[002] El vericiguat es un principio activo farmacéutico estimulador de la guanilato ciclasa soluble (GCs) indicado para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica sintomática en adultos con fracción de eyección reducida que están estabilizados después de un episodio reciente de descompensación que requirió tratamiento por vía intravenosa. El vericiguat es un compuesto de fórmula (IV)



(IV)

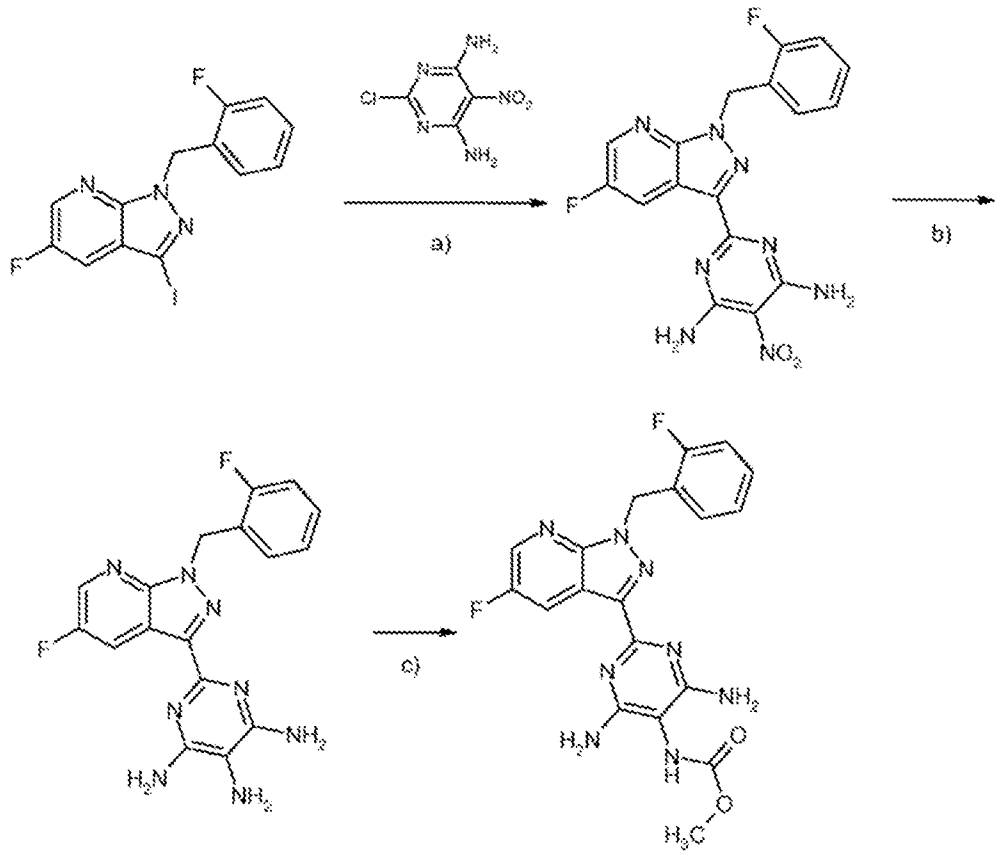
[003] Dicho principio activo actúa restableciendo la deficiencia relativa en la vía de señalización NO-GCs-GMPc mediante la estimulación directa de la GCs, de forma independiente y sinérgica con el NO (óxido nítrico), para aumentar los niveles de GMPc intracelular (guanosín monofosfato cíclico), lo cual puede mejorar la función tanto miocárdica

como vascular. El vericiguat fue aprobado para uso médico en Estados Unidos en enero de 2021 y en Europa en agosto de 2021.

[004] Se han descrito varias rutas sintéticas para la preparación de vericiguat (IV), ver por ejemplo EP 2 576 547 B1 y EP 2 782 914 B1.

[005] EP 2 576 547 B1 describe varios procedimientos alternativos para la preparación de vericiguat. Un primer procedimiento comprende las siguientes etapas de síntesis:

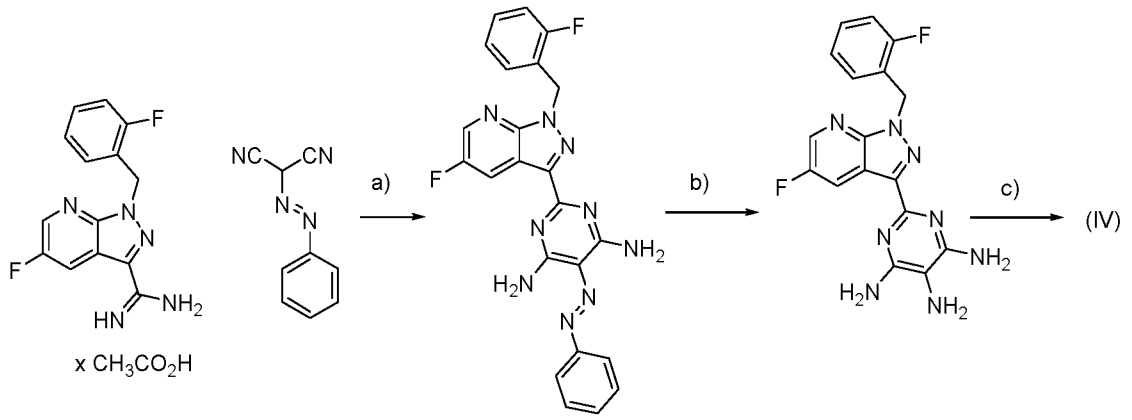
Esquema 1



[a): $Pd(PPh_3)_4$, hexabutildiestaño; b) H_2, Pd-C; c) éster metílico de ácido clorofórmico, piridina].

No obstante, no se menciona el rendimiento obtenido en dicha síntesis. También se describe un procedimiento alternativo de síntesis de vericiguat que requiere la preparación de una sal de acetato de amidinio como precursor a la formación del anillo pirimidina por reacción con un derivado de malononitrilo, tal y como se describe en el Esquema 2.

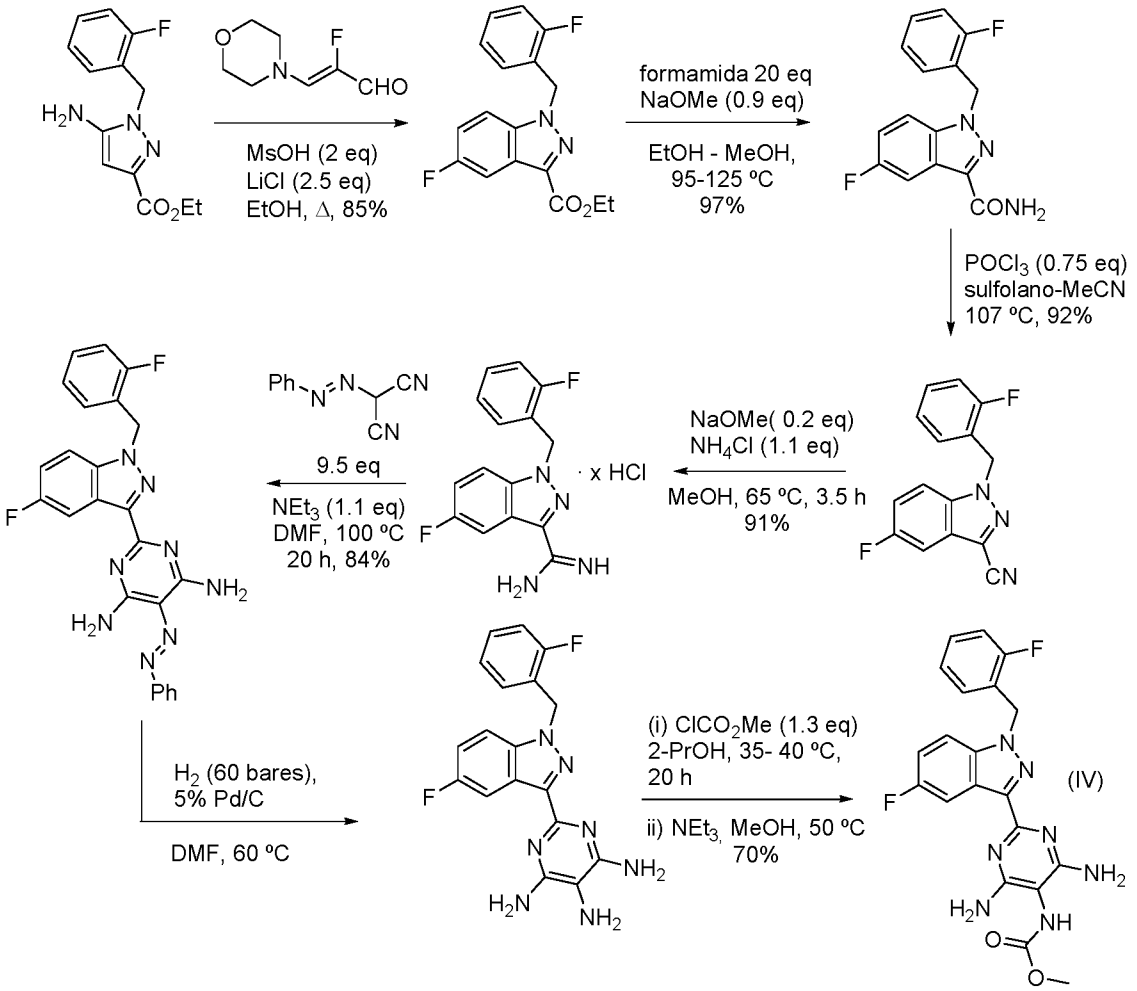
Esquema 2



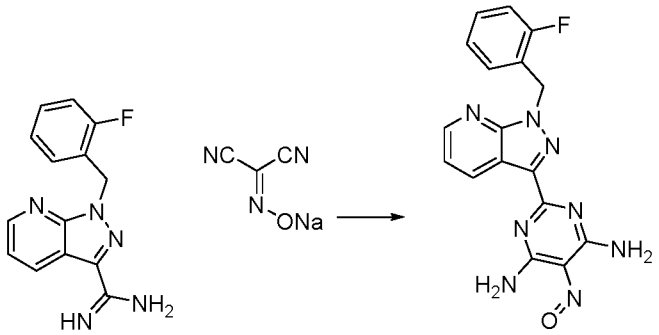
a) NEt_3, b) H_2, Pd/C, c) $ClCO_2Me$, piridina

[006] Se describe que el producto de la etapa a) de síntesis del esquema 2 se obtiene con un rendimiento de 59%. La etapa de preparación de la amina libre por hidrogenación catalítica del derivado de fenildiazina está reportada con un rendimiento cuantitativo y la etapa de formación del vericiguat por reacción de la amina con el éster metílico del ácido clorofórmico está reportada con un rendimiento de 65%. Por tanto, este documento describe la síntesis de vericiguat a partir de una sal de acetato de aminidinio con 38% de rendimiento global de las 3 etapas de preparación. El vericiguat se aísla mediante precipitación en éter dietílico. Este documento también describe un procedimiento de preparación de sales de vericiguat, como clorhidrato, sulfonato, fosfonato, maleato, entre otras, por reacción del vericiguat con el ácido correspondiente (ácidos clorhídrico, sulfúrico, fosfórico y maleico).

[007] El documento EP 2 782 914 B1 divulga un procedimiento de obtención de vericiguat basado en la reacción de una sal de clorhidrato de un derivado de amidinio con un derivado de malononitrilo previamente preparado para la formación del anillo pirimidina presente en vericiguat. Dicha formación del anillo pirimidina transcurre con un rendimiento de entre 82% y 86% según el método utilizado. La etapa siguiente de reducción del grupo fenildiazina a grupo amino por hidrogenación catalítica mediada por paladio sobre carbono está descrita con un rendimiento de 80,3%. El vericiguat está formado mediante reacción de la amina así formada con cloroformiato de métilo o dicarbonato de dimetilo. El producto bruto así obtenido se purifica mediante un proceso de solvatación con dimetilsulfóxido (DMSO). El rendimiento combinado de obtención del solvato y posterior desolvatación es de 65%.



[008] El documento EP 1 102 768 B1 describe la reacción de un derivado no fluorado de amidina con la sal sódico de hidroxiiminomalononitrilo para formar un anillo pirimidina con un grupo funcional nitroso:



Se divulga un rendimiento de 1,8% para esta reacción. Por tanto, este documento enseña que esta ruta no es adecuada si se busca un rendimiento óptimo para el procedimiento de síntesis.

[009] Una síntesis completa de vericiguat, similar a la descrita en EP 2 782 914 B1 ha sido reportada en Synfacts 2017, 13(09), 0897:

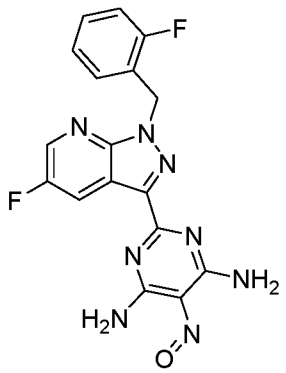
[010] Existe en el estado de la técnica una necesidad de procedimientos para la obtención de vericiguat con un número reducido de etapas de síntesis y/o un mayor rendimiento global de síntesis.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

[011] Los inventores han descubierto un nuevo intermedio de síntesis de vericiguat que permite preparar vericiguat en un número reducido de pasos de síntesis y con mayor rendimiento.

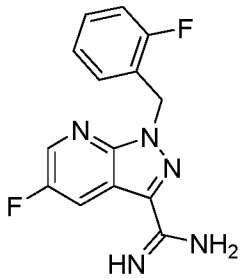
[012] En particular, el intermedio de síntesis de vericiguat de la invención permite preparar vericiguat en dos etapas de síntesis a partir del intermedio de tipo clorhidrato de amidinio descrito en el arte y con un rendimiento mayor de 65%.

[013] Por ello, un primer aspecto de la invención se relaciona con un compuesto de fórmula (I), que es 2-(5-fluoro-1-(2-fluorobencil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il)-5-nitrosopirimidin-4,6-diamina, o una sal del mismo

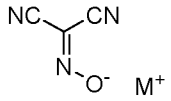


(I)

[014] En un segundo aspecto, la invención se relaciona con un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo según se define en el primer aspecto de la invención, caracterizado porque comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II), que es 5-fluoro-1-(2-fluorobencil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-carboximidamida, o una sal del mismo, con una sal de fórmula (III)



(II)



(III)

en la que M es un metal alcalino.

[015] Un tercer aspecto de la invención se relaciona con el uso del compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo según se define el primer aspecto de la invención en la preparación de vericiguat, que es (4,6-diamino-2-(5-fluoro-1-(2-fluorobencil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il)pirimidin-5-il)carbamato de metilo, o una sal del mismo.

[016] Un cuarto aspecto de la invención se relaciona con un procedimiento para la preparación de vericiguat, que es (4,6-diamino-2-(5-fluoro-1-(2-fluorobencil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il)pirimidin-5-il)carbamato de metilo, o una sal del mismo, que comprende:

(a) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (I) o una sal de mismo según se define en el primer aspecto de la invención para convertir el grupo nitroso en grupo amino; y

(b) hacer reaccionar el compuesto resultante de la etapa (a) para convertir el grupo amino formado a partir de grupo nitroso del compuesto de fórmula (I) o la sal de mismo en un grupo de fórmula $–NHCO_2CH_3$.

DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

[017] La Figura 1 muestra el difractograma de rayos X en polvo (XRPD, X-ray powder diffraction) obtenido para el producto 2-(5-fluoro-1-(2-fluorobencil)-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-5-nitrosopirimidin-4,6-diamina.

[018] La Figura 2 muestra el gráfico de calorimetría diferencial de barrido (DSC, differential scanning calorimetry) obtenido para el producto 2-(5-fluoro-1-(2-fluorobencil)-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-5-nitrosopirimidin-4,6-diamina.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

[019] En el contexto de la invención, el término “sal” debe entenderse como un compuesto iónico formado por un catión del grupo amino de los compuesto de fórmula (I) o (II), y un

contraión (un anión), como por ejemplo anión de un ácido, ya sea inorgánico (como por ejemplo, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, sulfato, nitrato y fosfato, entre otros) u orgánico (como por ejemplo acetato, trifluoroacetato, maleato, fumarato, citrato, oxalato, succinato, tartrato, malato, mandelato, metanosulfonato y *p*-toluensulfonato, entre otros). Preferiblemente, la sal del compuesto (II) es un clorhidrato.

[020] En el contexto de la presente invención, los términos “aproximado”, “aproximada” y “aproximadamente” referidos a un valor hacen referencia a cualquier valor que se encuentre comprendido en el intervalo definido por el valor ±5% de dicho valor.

[021] En el contexto de la presente invención, el término “ácido” hace referencia a una sustancia capaz de donar un protón (a una base). Dicha sustancia puede ser inorgánica, como en el caso de los ácidos clorhídrico, nítrico, sulfúrico, fosfórico, bromhídrico y bórico, o orgánica como en el caso de los ácidos fórmico, acético, trifluoroacético, propionico, oxálico, málico, maleico, fumarico, succínico, cítrico, tartrico, mandeloico, metanosulfonico, *p*-toluenesulfonico y benzoico.

[022] En el contexto de la presente invención, el término “base” hace referencia a una sustancia capaz de aceptar un protón (de un ácido). Dicha sustancia puede ser inorgánica, como en el caso de las sales de hidróxido de metales alcalinos y las sales de carbonato de metales alcalinos y alcalino-terrosos, o orgánica como en el caso de piridina, imidazole y aminas terciarias de fórmula $NR_1R_2R_3$ en que cada uno de R_1, R_2 o R_3 es un grupo (C_1-C_6)alquilo.

[023] En el contexto de la presente invención, el término “metal alcalino” hace referencia a un metal seleccionado del grupo constituido por litio, sodio, potasio, rubidio, cesio y francio. Preferiblemente, el metal alcalino es seleccionado de del grupo constituido por litio, sodio y potasio; más preferiblemente, es sodio o potasio, y, aún más preferiblemente, es potasio.

<u>Compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo</u>

[024] En un modo de realización particular del primer aspecto de la invención, el compuesto de fórmula (I) o la sal del mismo se encuentra en forma sólida.

[025] En un modo de realización particular del primer aspecto de la invención, el compuesto de fórmula (I) presenta un difractograma de rayos X en polvo medido con radiación CuKα que

comprende picos a uno o más de 6,7 º, 16,2 º, 21,0 º, 21,4 º, 26,3 º, 28,5 º y 45,6 º2θ ± 0,2 º2θ.

[026] En un modo de realización particular del primer aspecto de la invención, el compuesto de fórmula (I) presenta un difractograma de rayos X en polvo medido con radiación CuKα esencialmente como el de la Figura 1.

[027] Los difractogramas de rayos-X se pueden registrar utilizando un sistema de difracción en polvo con un ánodo de cobre que emite radicación CuKα con una longitud de onda de 1,54 Å, en particular, siguiendo el método descrito en los ejemplos.

[028] En un modo de realización particular del primer aspecto de la invención, el compuesto de fórmula (I) presenta un diagrama de calorimetría diferencial de barrido (DSC) que comprende un pico exotérmico que presenta una temperatura de umbral de aproximadamente 315,9ºC ± 2 ºC y otro pico exotérmico que presenta una temperatura de umbral de aproximadamente 368,6 ºC ± 2 ºC.

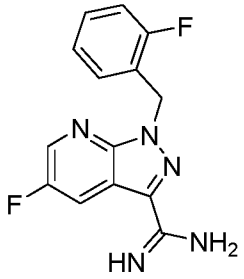
[029] En un modo de realización particular del primer aspecto de la invención, el compuesto de fórmula (I) presenta un diagrama de calorimetría diferencial de barrido (DSC) esencialmente como el de la Figura 2.

[030] El diagrama de calorimetría diferencial de barrido se puede obtener tal como se describe en los ejemplos.

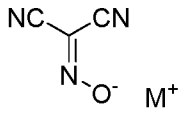
[031] La temperatura de umbral o “T onset” hace referencia a la temperatura resultante de extrapolar la línea base antes del inicio de la transición y la línea base durante la absorción de energía (tangente de la curva). Se puede calcular según se define en la norma DIN ISO 11357-1:2016(E).

<u>Procedimiento de preparación del compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo</u>

[032] Como definido más arriba, el segundo aspecto de la invención hace referencia a un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo. Dicho procedimiento comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II), que es 5-fluoro-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carboximidamida, o una sal del mismo, con una sal de fórmula (III)



(II)

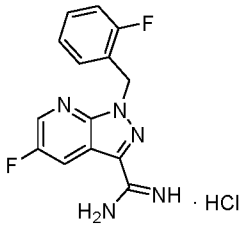


(III)

en el que M es un metal alcalino.

[033] En un modo de realización preferido del segundo aspecto de la invención, el procedimiento de preparación del compuesto de fórmula (I) o de una sal del mismo comprende hacer reaccionar una sal del compuesto de fórmula (II) con una sal de fórmula (III). El compuesto de fórmula (II) comprende cuatro átomos de nitrógeno susceptibles de ser protonados para formar sales. Se contempla que, en una sal del compuesto de fórmula (II), entre uno y cuatro átomos de nitrógeno están protonados. El compuesto de fórmula (II) puede formar sales con varios ácidos, como por ejemplo ácido clorhídrico, ácido acético, ácido bromhídrico, ácido fórmico. Como podrá derivar el experto en la materia, una sal del compuesto de fórmula (II) se puede formar haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (II) con al menos un equivalente de un ácido como definido anteriormente, preferiblemente entre 1 y 4 equivalentes. Preferiblemente, dicho ácido es ácido clorhídrico.

[034] En un modo de realización preferido, el procedimiento de preparación del compuesto de fórmula (I) o de una sal del mismo comprende hacer reaccionar una sal de clorhidrato del compuesto de fórmula (II) con una sal de fórmula (III). En dicho modo de realización, el compuesto de formula (II) es un compuesto de fórmula (IIa)



(IIa)

[035] En otro modo de realización preferido del segundo aspecto de la invención, el procedimiento de preparación del compuesto de fórmula (I) o de una sal del mismo comprende

hacer reaccionar una sal del compuesto de fórmula (II) con una sal de fórmula (III) en que M es sodio o potasio.

[036] En otro modo de realización preferido del segundo aspecto de la invención, el procedimiento de preparación del compuesto de fórmula (I) o de una sal del mismo comprende hacer reaccionar una sal del compuesto de fórmula (II) con una sal de fórmula (III) en que M es potasio.

[037] En otro modo de realización preferido del segundo aspecto de la invención, el procedimiento de preparación del compuesto de fórmula (I) o de una sal del mismo comprende hacer reaccionar una sal del compuesto de fórmula (II) con una sal de fórmula (III) en presencia de un disolvente. Cualquier disolvente orgánico adecuado para llevar a cabo la reacción se puede usar. Preferiblemente, el disolvente es un disolvente polar aprótico.

[038] En otro modo de realización preferido del segundo aspecto de la invención, el procedimiento de preparación del compuesto de fórmula (I) o de una sal del mismo comprende hacer reaccionar una sal del compuesto de fórmula (II) con una sal de fórmula (III) en presencia de un disolvente seleccionado del grupo constituido por dimetilsulfoxido, *N*-metilpirrolidona, *N*,*N*-dimetilformamida, *N*,*N*-dimetilacetamida y acetonitrilo.

[039] En otro modo de realización preferido del segundo aspecto de la invención, el procedimiento de preparación del compuesto de fórmula (I) o de una sal del mismo comprende hacer reaccionar una sal del compuesto de fórmula (II) con una sal de fórmula (III) en presencia de un disolvente que es *N*,*N*-dimetilformamida.

[040] En otro modo de realización preferido del segundo aspecto de la invención, el procedimiento de preparación del compuesto de fórmula (I) o de una sal del mismo comprende hacer reaccionar una sal del compuesto de fórmula (II) con una sal de fórmula (III) a una temperatura de entre 80 ºC y 160 ºC.

[041] En otro modo de realización preferido del segundo aspecto de la invención, el procedimiento de preparación del compuesto de fórmula (I) o de una sal del mismo comprende hacer reaccionar una sal del compuesto de fórmula (II) con una sal de fórmula (III) a una temperatura de entre 120 ºC y 140 ºC.

[042] En otro modo de realización preferido del segundo aspecto de la invención, el procedimiento de preparación del compuesto de fórmula (I) o de una sal del mismo comprende

hacer reaccionar una sal del compuesto de fórmula (II) con una sal de fórmula (III) a una temperatura de aproximadamente 130 ºC.

[043] En otro modo de realización preferido del segundo aspecto de la invención, cuando el procedimiento de preparación del compuesto de fórmula (I) o de una sal del mismo comprende hacer reaccionar una sal del compuesto de fórmula (II) con una sal de fórmula (III) en presencia de un disolvente como definido más arriba, la concentración del compuesto de fórmula (II) o la sal de mismo en el disolvente está comprendida entre 0,5 y 1 M.

[044] En otro modo de realización preferido del segundo aspecto de la invención, cuando el procedimiento de preparación del compuesto de fórmula (I) o de una sal del mismo comprende hacer reaccionar una sal del compuesto de fórmula (II) con una sal de fórmula (III) en presencia de un disolvente como definido más arriba, la concentración del compuesto de fórmula (II) o la sal de mismo en el disolvente está comprendida entre 0,7 M y 0,8 M. Más preferiblemente, la concentración del compuesto de fórmula (II) o la sal de mismo en el disolvente es de aproximadamente 0,78 M.

[045] En otro modo de realización preferido del segundo aspecto de la invención, el procedimiento de preparación del compuesto de fórmula (I) o de una sal del mismo comprende hacer reaccionar una sal del compuesto de fórmula (II) con una sal de fórmula (III) con un ratio molar del compuesto de fórmula (II) o la sal de mismo a la sal de fórmula (III) es de entre 1:1 y 1:2, incluyéndose los valores 1:1 y 1:2. Es preferido que la sal de fórmula (III) se encuentre en exceso respecto al compuesto o la sal de fórmula (II).

[046] En otro modo de realización preferido del segundo aspecto de la invención, el procedimiento de preparación del compuesto de fórmula (I) o de una sal del mismo comprende hacer reaccionar una sal del compuesto de fórmula (II) con una sal de fórmula (III) con un ratio molar del compuesto de fórmula (II) o la sal de mismo a la sal de fórmula (III) es de aproximadamente 2:3.

[047] En otro modo de realización preferido del segundo aspecto de la invención, , el procedimiento de preparación del compuesto de fórmula (I) o de una sal del mismo comprende hacer reaccionar una sal del compuesto de fórmula (II) con una sal de fórmula (III) se caracteriza por satisfacer dos o más de las siguientes condiciones:

(i) la sal del compuesto de fórmula (II) es una sal de clorihidrato;

(ii) M es sodio o potasio en la sal de fórmula (III);

(iii) la reacción se lleva a cabo en presencia de un disolvente polar aprótico, preferiblemente en cantidad suficiente a que la concentración del compuesto de fórmula (II) o la sal de mismo en el disolvente esté comprendida entre 0,5 y 1 M;

(iv) el ratio molar del compuesto de fórmula (II) o la sal de mismo a la sal de fórmula (III) es de entre 1:1 y 1:2; y

(v) el procedimiento se lleva a cabo a una temperatura de entre 120 ºC y 140 ºC.

[048] En otro modo de realización preferido del segundo aspecto de la invención, , el procedimiento de preparación del compuesto de fórmula (I) o de una sal del mismo comprende hacer reaccionar una sal del compuesto de fórmula (II) con una sal de fórmula (III) se caracteriza por satisfacer dos o más de las siguientes condiciones:

(i) la sal del compuesto de fórmula (II) es una sal de clorihidrato;

(ii) M es potasio en la sal de fórmula (III);

(iii) la reacción se lleva a cabo en presencia de un disolvente que es *N*,*N*-dimetilformamida, preferiblemente en cantidad suficiente a que la concentración del compuesto de fórmula (II) o la sal de mismo en el disolvente esté comprendida entre 0,5 y 1 M;

(iv) el ratio molar del compuesto de fórmula (II) o la sal de mismo a la sal de fórmula (III) es de aproximadamente 2:3; y

(v) el procedimiento se lleva a cabo a una temperatura de entre 120 ºC y 140 ºC.

[049] En otro modo de realización preferido del segundo aspecto de la invención, el procedimiento de preparación del compuesto de fórmula (I) o de una sal del mismo comprende aislar el compuesto de fórmula (I) o la sal del mismo por precipitación; preferiblemente de mezclas de agua con *N*,*N*-dimetilformamida .

<u>Uso del compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo en la preparación de vericiguat</u>

[050] Como definido más arriba, un tercer aspecto de la invención hace referencia al uso del compuesto de fórmula (I) o de una sal del mismo en la preparación de vericiguat.

<u>Procedimiento de preparación de vericiguat a partir del compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo</u>

[051] Un cuarto aspecto de la invención hace referencia a un procedimiento de preparación de vericiguat a partir del compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo. Dicho procedimiento comprende:

(a) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (I) o una sal de mismo según se define en cualquiera de los modos de realización particulares y preferidos del primer aspecto de la invención con el objetivo de convertir el grupo nitroso en grupo amino; y
(b) hacer reaccionar el compuesto resultante de la etapa (a) para convertir el grupo amino formado a partir de grupo nitroso del compuesto de fórmula (I) o la sal de mismo en un grupo de fórmula $–NHCO_2CH_3$.

[052] En un modo de realización preferido del cuarto aspecto de la invención, las reacciones (a) y (b) se llevan a cabo en el mismo medio de reacción.
[053] En otro modo de realización preferido del cuarto aspecto de la invención, la reacción (b) se lleva a cabo sin aislar el producto de la reacción (a). Tiene la ventaja de que se ahorra una etapa de purificación en el proceso.

[054] En otro modo de realización preferido del cuarto aspecto, la invención hace referencia a un procedimiento de preparación de vericiguat a partir del compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo en que las reacciones (a) y (b) se llevan a cabo en el mismo medio de reacción y la reacción (b) se lleva a cabo sin aislar el producto de la reacción (a). Dicho procedimiento permite preparar vericiguat en una sola etapa de síntesis a partir del compuesto de fórmula (I) de forma ventajosa.

[055] Cualquier método adecuado para convertir el grupo nitroso del compuesto de fórmula (I) o de la sal de mismo en grupo amino se puede usar para llevar a cabo la etapa (a). En un modo de realización preferido del cuarto aspecto de la invención, la etapa (a) del procedimiento de preparación de vericiguat a partir del compuesto de fórmula (I) o de la sal del mismo se lleva a cabo por hidrogenación catalítica. Métodos de hidrogenación catalítica son conocidos en el arte. Se pueden emplear diversos catalizadores, como por ejemplo rodio, paladio, platino y níquel.

[056] En un modo de realización preferido del cuarto aspecto de la invención, la etapa (a) del procedimiento de preparación de vericiguat a partir del compuesto de fórmula (I) o de la sal del mismo se lleva a cabo por hidrogenación catalítica usándose un catalizador de paladio sobre carbono.

[057] En otro modo de realización preferido del cuarto aspecto de la invención, la etapa (a) del procedimiento de preparación de vericiguat a partir del compuesto de fórmula (I) o de la sal del mismo se lleva a cabo por hidrogenación catalítica usándose una presión de hidrogeno de entre 10 y 50 bares y/o a una temperatura de entre 30 ºC y 60 ºC.

[058] En otro modo de realización preferido del cuarto aspecto de la invención, la etapa (a) del procedimiento de preparación de vericiguat a partir del compuesto de fórmula (I) o de la sal del mismo se lleva a cabo por hidrogenación catalítica usándose una presión de hidrogeno de aproximadamente 50 bares y/o a una temperatura de aproximadamente 60 ºC.

[059] En otro modo de realización preferido del cuarto aspecto de la invención, la etapa (a) del procedimiento de preparación de vericiguat a partir del compuesto de fórmula (I) o de la sal del mismo se lleva a cabo a partir del compuesto de fórmula (I).

[060] En otro modo de realización preferido del cuarto aspecto de la invención, la etapa (a) del procedimiento de preparación de vericiguat a partir del compuesto de fórmula (I) o de la sal del mismo se lleva a cabo por hidrogenación catalítica en presencia de un ácido. Es particularmente el caso cuando la etapa (a) del procedimiento de preparación de vericiguat emplea el compuesto de fórmula (I) (y no una sal del mismo) como producto de partida. Dicho ácido se encuentra preferiblemente presente en una cantidad de entre 1 y 1,5 equivalentes molares respecto al compuesto de fórmula (I); preferiblemente de entre 1 y 1,1 equivalentes molares y, más preferiblemente un equivalente molar.

[061] En otro modo de realización preferido del cuarto aspecto de la invención, la etapa (a) del procedimiento de preparación de vericiguat a partir del compuesto de fórmula (I) o de la sal del mismo se lleva a cabo por hidrogenación catalítica en presencia de ácido trifluoroacético. Dicho ácido trifluoroacético se encuentra preferiblemente presente en una cantidad suficiente de entre 1 y 1,5 equivalentes molares respecto al compuesto de fórmula (I); preferiblemente de entre 1 y 1,1 equivalentes molares y, más preferiblemente un equivalente molar (es decir que el ratio molar del compuesto de fórmula (I) o la sal del mismo a ácido es aproximadamente 1:1).

[062] La etapa (a) del cuarto aspecto de la invención se puede llevar a cabo en presencia de un disolvente adecuado para esta reacción. Ejemplos de disolventes orgánicos adecuados son los alcanoles C_1-C_4, tales como metanol, etanol, *n*-propanol, isopropanol, *n*-butanol, *sec*-butanol, *iso*-butanol, *terc*-butanol y mezcla de los mismos; preferiblemente metanol. Se

contempla que la concentración del compuesto de fórmula (I) o la sal del mismo en dicho disolvente esté de entre 0,1 y 1 M; preferiblemente de entre 0,2 y 0,6 M.

[063] En otro modo de realización particular del cuarto aspecto de la invención, la etapa (a) del procedimiento de preparación de vericiguat se lleva a cabo por hidrogenación catalítica y satisface al menos dos, preferiblemente todas, de las siguientes condiciones:

(i) el catalizador es paladio sobre carbono;

(ii) la presión de hidrogeno de aproximadamente 50 bares y/o la temperatura es de aproximadamente 60 ºC;

(iii) la etapa (a) se lleva a cabo a partir del compuesto de fórmula (I) y en presencia de un ácido;

(iv) el disolvente es metanol;

(v) cuando la etapa (a) se lleva a cabo a partir del compuesto de fórmula (I) en presencia de un ácido, dicho ácido es ácido trifluoroacético; y

(vi) cuando la etapa (a) se lleva a cabo en presencia de un ácido, el ratio molar del compuesto de fórmula (I) a ácido es de aproximadamente 1:1.

[064] En otro modo de realización particular del cuarto aspecto de la invención, la etapa (b) del procedimiento de preparación de vericiguat se lleva a cabo haciendo reaccionar el compuesto resultante de la etapa (a) con cloroformiato de metilo o dicarbonato de dimetilo. Preferiblemente, la etapa (b) del procedimiento de preparación de vericiguat se lleva a cabo haciendo reaccionar el compuesto resultante de la etapa (a) con dicarbonato de dimetilo.

[065] La etapa (b) del cuarto aspecto de la invención se puede llevar a cabo en presencia de un disolvente adecuado para esta reacción. Ejemplos de disolventes orgánicos adecuados son los alcanoles C_1-C_4, tales como metanol, etanol, *n*-propanol, isopropanol, *n*-butanol, *sec*-butanol, *iso*-butanol, *terc*-butanol y mezcla de los mismos; preferiblemente metanol. Se contempla que la concentración del producto de la etapa (a) en dicho disolvente esté de entre 0,1 y 1 M; preferiblemente de entre 0,2 y 0,6 M.

[066] En otro modo de realización particular del cuarto aspecto de la invención, la etapa (b) del procedimiento de preparación de vericiguat se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 60 ºC.

[067] En otro modo de realización particular del cuarto aspecto de la invención, la etapa (b) del procedimiento de preparación de vericiguat se caracteriza porque el ratio molar del

compuesto resultante de la etapa (a) a dicarbonato de dimetilo o cloroformiato de metilo es aproximadamente 1:4.

[068] En otro modo de realización preferido del cuarto aspecto de la invención, la etapa (b) del procedimiento de preparación de vericiguat se lleva a cabo en presencia de un ácido. Dicho ácido se encuentra preferiblemente presente en una cantidad de entre 1 y 1,5 equivalentes molares respecto al compuesto de fórmula (I); preferiblemente de entre 1 y 1,1 equivalentes molares y, más preferiblemente un equivalente molar.

[069] En otro modo de realización preferido del cuarto aspecto de la invención, la etapa (b) del procedimiento de preparación de vericiguat se lleva a en presencia de ácido trifluoroacético. Dicho ácido trifluoroacético se encuentra preferiblemente presente en una cantidad suficiente de entre 1 y 1,5 equivalentes molares respecto al compuesto de fórmula (I); preferiblemente de entre 1 y 1,1 equivalentes molares y, más preferiblemente un equivalente molar (es decir que el ratio molar del compuesto de fórmula (I) o la sal del mismo a ácido es aproximadamente 1:1).

[070] En otro modo de realización particular del cuarto aspecto de la invención, la etapa (b) del procedimiento de preparación de vericiguat se caracteriza porque satisface al menos dos de las siguientes condiciones:

(i) se lleva a cabo haciendo reaccionar el compuesto resultante de la etapa (a) con dicarbonato de dimetilo;

(ii) se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 60 ºC;

(iii) se lleva a cabo en presencia de un disolvente que es metanol, y a una concentración del producto de la etapa (a) de entre 0,2 M y 0,6 M; y

(iv) el ratio molar del producto de la etapa (a) a dicarbonato de dimetilo o cloroformiato de metilo es aproximadamente 1:4.

[071] En otro modo de realización particular del cuarto aspecto de la invención, el procedimiento de preparación de vericiguat a partir del compuesto de fórmula (I) o de la sal del mismo es caracterizado porque que las reacciones (a) y (b) se llevan a cabo en el mismo medio de reacción y la reacción (b) se lleva a cabo sin aislar el producto de la reacción (a); y porque satisface al menos una, preferiblemente todas, de las siguientes condiciones:

(i) la etapa (a) se lleva a cabo por hidrogenación catalítica;

(ii) la etapa (a) se lleva a cabo en presencia de un catalizador que es paladio sobre carbono;

(iii) la etapa (b) se lleva a cabo a partir del compuesto de fórmula (I) y en presencia de un ácido;

(iv) cuando la etapa (b) se lleva a cabo a partir del compuesto de fórmula (I) en presencia de un ácido, dicho ácido es ácido trifluoroacético;

(v) cuando la etapa (b) se lleva a cabo en presencia de un ácido, el ratio molar del compuesto de fórmula (I) a ácido es de aproximadamente 1:1

(vi) la presión de hidrogeno es de aproximadamente 50 bares y/o la temperatura es de aproximadamente 60 ºC;

(vii) el disolvente es metanol y la concentración del compuesto de fórmula (I) o de la sal del mismo es de entre 0,2 M y 0,6 M;

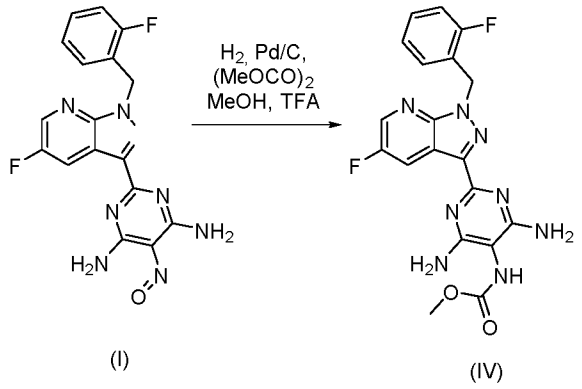
(viii) el ratio molar del compuesto de fórmula (I) o de la sal del mismo a dicarbonato de dimetilo o cloroformiato de metilo es aproximadamente 1:4; y

(ix) la etapa (b) se lleva a cabo haciendo reaccionar el compuesto resultante de la etapa (a) con dicarbonato de dimetilo.

[072] En otro modo de realización particular del cuarto aspecto de la invención, el procedimiento de preparación de vericiguat a partir del compuesto de fórmula (I) o de la sal del mismo es caracterizado porque comprende además la etapa (c) de aislar vericiguat o la sal del mismo formado en la etapa (b). Cualquier método se puede emplear para aislar vericiguat o la sal de mismo del medio de reacción de la etapa (b).

[073] En un modo de realización particular, dicha etapa (c) es una etapa de precipitación en un disolvente. Cualquier disolvente adecuado para precipitar vericiguat se puede usar en dicha etapa. En un modo de realización particular, dicho disolvente es acetona.

[074] Así mismo, una realización preferida del cuarto aspecto de la invención contempla el procedimiento siguiente:



Dicho procedimiento permite preparar vericiguat de forma ventajosa en solo dos etapas de reacción a partir del compuesto de formula (II) o una sal del mismo, lo que permite reducir el

número de etapas necesarias para producir vericiguat con alto rendimiento (95% para la última etapa, 79% a partir de la sal (IIa)) y en un menor periodo de tiempo.

[075] Con el fin de facilitar la comprensión de las ideas precedentes, se describen a continuación algunos ejemplos de los procedimientos experimentales y ejemplos de realización de la presente invención. Dichos ejemplos son de caracteres meramente ilustrativos y no limitantes.

EJEMPLOS

Cromatografía Líquida de Ultra-Alta Resolución

[076] La pureza de los productos obtenidos se ha analizado mediante la técnica de Cromatografía Líquida de Ultra-Alta Resolución en un aparato de la marca Waters, modelo Acquity, provisto de detector de fotodiodos, detector de masas y horno termostatizado para la columna. Se ha utilizado una columna BEH C18 (100 x 2,1 mm; 1,8 µm) y las fases móviles A (25 mM de acetato de amonio pH 5), B (acetonitrilo) y C (agua) con las condiciones de análisis siguientes:

Caudal: 0,3 mL/min
Temperatura columna: 40 ºC
Longitud de onda: 210 nm
Volumen de inyección: 1 µL
Diluyente: Acetonitrilo/Agua (1:1)
Gradiente:

t (min)	%A	%B	%C
0	5	5	90
0,2	5	5	90
5	5	95	0
7,5	30	95	0
8	5	5	90

10	95	5	90

Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC)

[077] El análisis de DSC se realizó en un aparato Mettler Toledo 822e con software STARe SW15, usándose los siguientes parámetros: rango de calentamiento de 30 a 300 ºC con una rampa de 10 ºC/min y flujo de N2 de 50 ml/min. La medida se hace con una cápsula cerrada perforada.

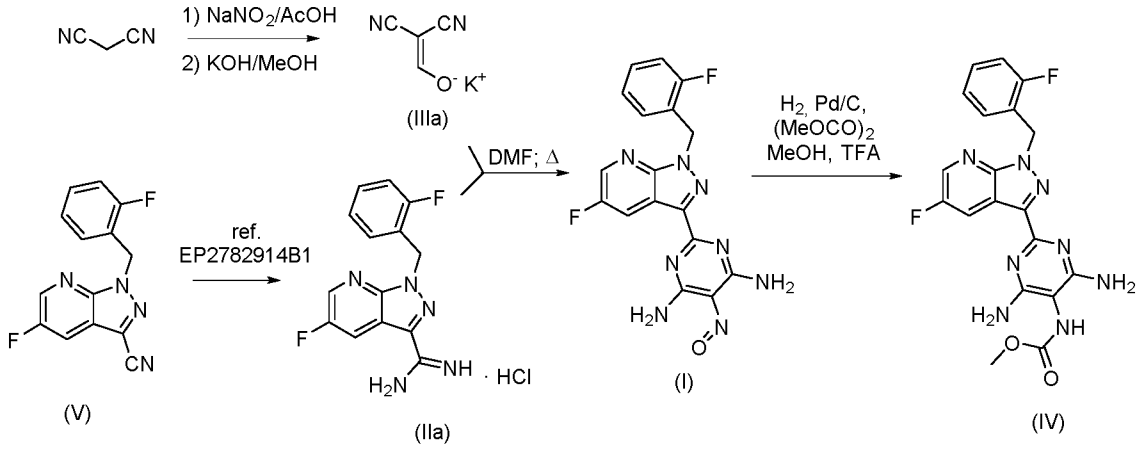
Resonancia magnética nuclear

[078] El análisis por resonancia magnética nuclear de protón (^{1}H-RMN) y de ^{13}C-RMN se realizó en un espectrómetro Brucker Avance III de 400 MHz. Los desplazamientos químicos han sido referenciados a la señal de DMSO-d6 (2,49 ppm para protón y 39,5 ppm para carbono).

Cristalografía de rayos X (XRPD)

[079] El análisis de XRPD se realizó utilizando un difractómetro de polvo de rayos X modelo BRUKER D2 PHASER equipado con un ánodo de Cobre. La radiación utilizada es la CuKα con una longitud de onda de 1,54060 Å. Se han usado los siguientes parámetros de escaneado: 3-50 grados 2θ, escaneo continuo, ratio: 5,6 grados/minuto.

[080] En una realización la presente invención contempla que el compuesto de la invención se prepare y se use en la preparación de vericiguat siguiendo el esquema de síntesis siguiente:



Los compuestos (V) y (IIa) se pueden obtener por el procedimiento divulgado en la familia de patentes correspondiente a EP 2 782 914 B1 (ES 2 694 158 T3, Ejemplos 8 y 9), incorporados por referencia.

Ejemplo 1. Obtención de la sal de potasio de hidroxiimino-malonitrilo (IIIa)

[081] 25 g (0,378 mol) de malonitrilo se mezclaron con 55 mL de ácido acético glacial y 100 mL de agua a la temperatura de aproximadamente 20 ºC para obtener una solución que fue enfriada a la temperatura de entre -10 y -5 ºC. Se adicionó lentamente sobre ella una solución previamente preparada de 39,0 g (0,565 mol) de nitrito de sodio en 60 mL de agua manteniendo la temperatura entre -10 y -5 ºC. La mezcla resultante se mantuvo bajo agitación a la temperatura de entre -10 y -5 ºC durante 45 minutos. Posteriormente, la mezcla resultante se adicionó lentamente sobre 276 mL de una solución acuosa 2N de ácido clorhídrico y la solución resultante se mantuvo bajo agitación durante 15 minutos a la temperatura de aproximadamente 20 ºC. Posteriormente, la mezcla de reacción se extrajo sucesivamente con 3 fracciones de 200 mL de metil-tert-butiléter cada una de ellas. El conjunto de las fases orgánicas resultantes se secó con sulfato de sodio anhidro y se filtró a través de un filtro con tierras diatomeas, que se lavó posteriormente con 200 mL de metil-tert-butiléter adicionales. El disolvente de la fase orgánica resultante se eliminó mediante destilación bajo vacío para obtener un aceite de color amarillento.

[082] El aceite así obtenido se adicionó lentamente a la temperatura de entre 0 y 5 ºC sobre una solución preparada previamente con 22,2 g (0,396 mol) de hidróxido de potasio en 200 mL de metanol y enfriada a la temperatura de entre 0 y 2 ºC. La mezcla obtenida se mantuvo bajo agitación a la temperatura de entre 0 y 5 ºC durante 15 minutos, apreciéndose la aparición de un sólido precipitado. A continuación se adicionaron 500 mL de metil-tert-butiléter a la

temperatura de entre 0 y 5 ºC y la mezcla así obtenida se mantuvo bajo agitación durante 2 horas a la temperatura de entre 0 y 2 ºC. . Se filtró el sólido resultante y se lavó sucesivamente con dos fracciones de 25 mL de metil-tert-butiléter cada una de ellas Finalmente se secó en una estufa de vacío a la temperatura de 40 ºC para obtener 38,83 g de un sólido de color amarillento correspondiente a la sal de potasio de hidroxiimino-malonitrilo (rendimiento de 77,1%).

Ejemplo 2. Obtención de 2-(5-fluoro-1-(2-fluorobencil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il)-5-nitrosopirimidin-4,6-diamina de fórmula (I)

[083] 18,0 g (0,056 mol) del clorhidrato de 5-fluoro-1-(2-fluorobencil)-1*H*-pirazolo[3,4*b*]piridin-3-carboximidamida (IIa) y 11,1 (0,083 mol) g de la sal de potasio de hidroxi-imino malonitrilo (IIIa) se mezclaron con 72 mL de DMF bajo atmosfera de N_2 para obtener una solución a temperatura de aproximadamente 20 ºC. La solución resultante se calentó hasta la temperatura de aproximadamente 130 ºC y se mantuvo bajo agitación a dicha temperatura durante 8 horas, observándose la conversión total del compuesto (IIa).

[084] Posteriormente, se enfrió la mezcla resultante a la temperatura de entre 90 y 100 ºC y se adicionaron lentamente 15 mL de agua. Se enfrío la masa resultante a la temperatura de aproximadamente 20 ºC y se mantuvo bajo agitación a dicha temperatura durante 3 horas. Se filtró el sólido resultante y se lavó sucesivamente con dos fracciones de 15 mL cada una de una mezcla de DMF/H_2O 1:1, dos fracciones de 20 mL cada una de una mezcla de metanol/H_2O 1:1 y 2 fracciones de 20 mL cada una de ellas de metanol. Finalmente se secó en una estufa de aire a la temperatura de 60 ºC para obtener 17,10 g de un sólido de color crema claro correspondiente a 2-[5-fluoro-1-(2-fluorobencil)-1*H*-pirazolo[3,4*b*]piridin-3-il]-5-nitrosopirimidin-pirimidin-4,6-diamina (rendimiento de 80,4% y pureza de UHPLC de 98,8%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ(ppm): 10,16 (1H, d), 9,13 (1H, s), 8,99 (1H, dd), 8,76 (1H, d), 8,70 (1H, dd), 8,34 (1H, s), 7,37-7,33 (1H, m), 7,24-7,19 (2H, m), 7,16-7,12 (1H, m), 5,83 (2H, s)

^{13}C-RMN ($CDCl_3$, 100 MHz) δ(ppm): 166,3, 164,1, 161,2, 158,7, 157,5, 155,0, 147,9, 146,6, 140,2, 139,4, 139,1, 130,2, 124,7, 123,4, 118,2, 115,5, 44,8

XRPD: 6,7 º 2θ, 16,2 º 2θ, 21,0 º 2θ, 21,4 º 2θ, 26,3 º 2θ, 28,5 º 2θ y 45,6 º 2θ todos ellos con un margen de error de ± 0,2 º 2θ. El difractograma de rayos X de polvo del compuesto de fórmula (I) se muestra en la Figura 1.

[085] El espectro de calorimetría diferencia de barrido (DSC) del compuesto de fórmula (I) se muestra en la Figura 2. En particular el compuesto de fórmula (I) exhibe un diagrama de calorimetría diferencial de barrido (DSC) que comprende un pico endotérmico que presenta una temperatura de umbral de aproximadamente 315,9 ºC y otro pico endotérmico que presenta una temperatura de umbral de aproximadamente 368,6 ºC.

Ejemplo 3. Obtención de (4,6-diamino-2-[5-fluoro-1-(2-fluorobencil)-1*H*-pirazol[3,4*b*]piridin-3-il)carbamato de metilo (vericiguat)

[086] 6,0 g (0,016 mol) de 2-(5-fluoro-1-(2-fluorobencil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il)-5-nitrosopirimidin-4,6-diamina (I) y 0,31 g de Pd/C 5% se mezclaron con 36 mL de metanol en un matraz de hidrogenación. Posteriormente se adicionaron 6,9 mL (0,065 mol) de dicarbonato de dimetilo y 1,2 mL de ácido trifluoroacético (0,016 mol). Se realizaron 2 secuencias sucesivas de inertización con N_2 y vacío y finalmente se ajustó la presión interna del matraz a aproximadamente 48 bares con atmosfera de H_2. La mezcla resultante se calentó hasta la temperatura de aproximadamente 60 ºC y se mantuvo a dicha temperatura y aproximadamente 50 bares de presión de H_2 bajo agitación durante 20 horas.

[087] Posteriormente, se enfrió la mezcla de reacción a la temperatura de aproximadamente 20 ºC y se despresurizó e inertizó con N_2. Se adicionaron 0,33 g de carbón SX-1, se calentó la mezcla resultante hasta aproximadamente 65 ºC y se mantuvo a dicha temperatura bajo agitación durante 30 minutos. La mezcla resultante se filtró a través de un filtro con tierras diatomeas que se lavó posteriormente con 36 mL de metanol adicionales. Se eliminó el disolvente mediante destilación bajo vacío para obtener un residuo sobre el que se adicionaron 66 mL de acetona. La mezcla resultante se calentó hasta la temperatura de aproximadamente 56 ºC y se mantuvo bajo agitación durante 10 minutos. La mezcla resultante se enfrió lentamente hasta la temperatura de aproximadamente 20 ºC y se mantuvo bajo agitación durante 2 horas a dicha temperatura. El sólido resultante se filtró y se lavó con 2 fracciones sucesivas de 10 mL de acetona cada una de ellas. Finalmente se secó en una estufa de aire a la temperatura de 60 ºC para obtener 6,6 g de un sólido de color prácticamente blanco correspondiente a (4,6-diamino-2-[5-fluoro-1-(2-fluorobencil)-1*H*-pirazol[3,4*b*]piridin-3-il)carbamato de metilo (IV) (rendimiento de 98,6% y pureza de UHPLC de 99,2%).

Ejemplo 4. Obtención de la sal de sodio de hidroxiimino-malonitrilo (IIIb)

[088] 20 g (0,303 mol) de malonitrilo se mezclaron con 44 mL de ácido acético glacial y 80 mL de agua a la temperatura de aproximadamente 20 ºC para obtener una disolución que fue enfriada a la temperatura de entre -5 y 0 ºC. Se adicionó lentamente sobre ella una disolución previamente preparada de 31,16 g (0,452 mol) de nitrito de sodio en 47 mL de agua manteniendo la temperatura entre -5 y 0 ºC. La mezcla resultante se mantuvo bajo agitación a la temperatura de aproximadamente 0 ºC durante 1 hora.

[089] Posteriormente, la mezcla resultante se adicionó lentamente sobre 220 mL de una disolución acuosa 2 N de ácido clorhídrico y la disolución resultante se mantuvo bajo agitación durante 15 minutos a la temperatura de aproximadamente 20 ºC. Posteriormente, se extrajo sucesivamente con 3 fracciones de 250 mL cada una de ellas de metil-tert-butiléter. El disolvente de la fase orgánica resultante se eliminó mediante destilación bajo vacío para obtener un aceite de coloro amarillento que se disolvió en 100 mL de diclorometano. El disolvente de la disolución resultante se eliminó mediante destilación bajo vacío para obtener un aceite de color amarillento.

[090] El aceite así obtenido se disolvió en 150 mL de metanol y la disolución obtenida se enfrió a la temperatura de aproximadamente 0 ºC. Sobre dicha solución se adicionó lentamente 57,06 g de una solución de metóxido sódico en metanol al 30% en peso a la temperatura entre 0 y 5 ºC. La mezcla obtenida de esta manera se mantuvo bajo agitación a la temperatura de entre 0 y 5 ºC durante 15 minutos, apreciándose la aparición de un sólido precipitado. A continuación, se adicionaron 400 mL de metil-tert-butiléter a la temperatura de entre 0 y 5 ºC y la mezcla así obtenida se mantuvo bajo agitación durante 4 horas a la temperatura de entre 0 y 5 ºC. Se filtró el sólido resultante y se lavó sucesivamente con cuatro fracciones de 25 mL cada una de ellas de metil-tert-butiléter. Finalmente se secó en una estufa de vacío a la temperatura de 40 ºC para obtener 22,6 g de un sólido de color amarillento correspondiente a la sal de sodio de hidroxiimino-malonitrilo (IIIb) (rendimiento de 63,8%).

Ejemplo 5. Obtención de 2-[5-fluoro-1-(2-fluorobencil)-1*H*-pirazolo[3,4b]piridin-3-il]-5-nitro-fenildiazenil]-pirimidin-4,6-diamina (I)

[091] 10,0 g (0,031 mol) del clorhidrato de 5-fluoro-1-(2-fluorobencil)-1*H*-pirazolo[3,4b]piridin-3-carboximidamida (IIa) y 5,45 (0,047 mol) g de la sal de sodio de hidroxi-imino malonitrilo (IIIb) se mezclaron con 40 mL de *N,N*-dimetilformamida bajo atmosfera de N_2 para obtener una disolución a temperatura de aproximadamente 20 ºC. La disolución resultante se calentó hasta la temperatura de aproximadamente 130 ºC y se mantuvo bajo

agitación a dicha temperatura durante 9 horas, observándose la conversión total del compuesto (IIa).

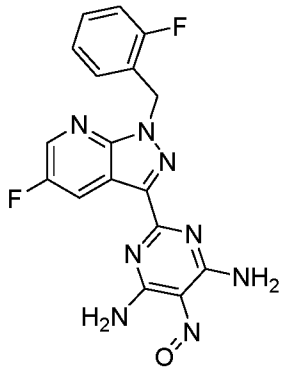
[092] Posteriormente, se enfrió la mezcla resultante a la temperatura de entre 90 y 100 ºC y se adicionaron lentamente 8 mL de agua. Se enfrío la masa resultante a la temperatura de aproximadamente 20 ºC y se mantuvo bajo agitación a dicha temperatura durante 2 horas. Se filtró el sólido resultante y se lavó sucesivamente con dos fracciones de 10 mL cada una de una mezcla de DMF/H_2O 1:1 (vol/vol), una fracción de 10 ml de agua, dos fracciones de 15 mL cada una de una mezcla de metanol/H_2O 1:1 (vol/vol) y 2 fracciones de 15 mL cada una de ellas de metanol. Finalmente se secó en una estufa de aire a la temperatura de 50 ºC para obtener 8,30 g de un sólido de color crema claro correspondiente a 2-[5-fluoro-1-(2-fluorobencil)-1*H*-pirazolo[3,4b]piridin-3-il]-5-nitro-fenildiazenil]-pirimidin-4,6-diamina (rendimiento de 70,2% y pureza de UHPLC de 97,8%).

[093] Los datos de ^{1}H-RMN (d_6-DMSO, 400 MHz), ^{13}C-RMN (d_6-DMSO, 100 MHz) δ(ppm), XRPD y DSC del sólido obtenido son coincidentes con los del sólido obtenido siguiendo la metodología del ejemplo 2.

[094] 8,0 gramos del sólido así obtenido correspondiente a 2-[5-fluoro-1-(2-fluorobencil)-1*H*-pirazolo[3,4b]piridin-3-il]-5-nitro-fenildiazenil]-pirimidin-4,6-diamina fueron transformados en vericiguat (8,71 g) siguiendo la metodología del ejemplo 3 (rendimiento del 97,6% y pureza de UHPLC de 99,3%).

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I), que es 2-(5-fluoro-1-(2-fluorobencil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il)-5-nitrosopirimidin-4,6-diamina, o una sal del mismo



(I)

2. Compuesto según la reivindicación 1 caracterizado porque presenta un difractograma de rayos X en polvo medido con radiación CuKα que comprende picos a 6,7 º 2θ, 16,2 º 2θ, 21,0 º 2θ, 21,4 º 2θ, 26,3 º 2θ, 28,5 º 2θ y 45,6 º 2θ todos ellos con un margen de error de ± 0,2 º 2θ.

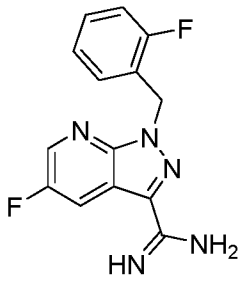
3. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2 caracterizado porque presenta un difractograma de rayos X en polvo medido con radiación CuKα esencialmente como el de la Figura 1.

4. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 caracterizado porque presenta un diagrama de calorimetría diferencial de barrido (DSC) que comprende un pico exotérmico que presenta una temperatura de umbral de aproximadamente 315,9 ºC ± 2 ºC y otro pico exotérmico que presenta una temperatura de umbral de aproximadamente 368,6 ºC ± 2 ºC.

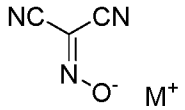
5. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 caracterizado porque presenta un diagrama de calorimetría diferencial de barrido (DSC) esencialmente como el de la Figura 2.

6. Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo según se define en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque

comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II), que es 5-fluoro-1-(2-fluorobencil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-carboximidamida, o una sal del mismo, con una sal de fórmula (III)



(II)



(III)

en el que M es un metal alcalino.

7. Procedimiento según la reivindicación 6 caracterizado porque comprende hacer reaccionar una sal del compuesto de fórmula (II) con una sal de fórmula (III).

8. Procedimiento según la reivindicación 7 caracterizado porque comprende hacer reaccionar una sal de clorhidrato del compuesto de fórmula (II) con una sal de fórmula (III).

9. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8 caracterizado porque, en la sal de fórmula (III), M es sodio o potasio.

10. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 9 caracterizado porque M es potasio en la sal de fórmula (III).

11. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 10 caracterizado porque se lleva a cabo en presencia de un disolvente.

12. Procedimiento según la reivindicación 11 caracterizado porque el disolvente es un disolvente polar aprótico.

13. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 11 a 12 caracterizado porque el disolvente es *N*,*N*-dimetilformamida.

14. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 13 caracterizado porque se lleva a cabo a una temperatura de entre 120 ºC y 140 ºC.

15. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 11 a 14 caracterizado porque la concentración del compuesto de fórmula (II) o la sal de mismo en el disolvente está comprendida entre 0,5 y 1 M.

16. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 15 caracterizado porque el ratio molar del compuesto de fórmula (II) o la sal de mismo a la sal de fórmula (III) es de entre 1:1 y 1:2.

17. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 15 caracterizado porque el ratio molar del compuesto de fórmula (II) o la sal de mismo a la sal de fórmula (III) es de aproximadamente 2:3.

18. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 17 caracterizado porque comprende hacer reaccionar una sal de clorhidrato del compuesto de fórmula (II) con una sal de fórmula (III) en que M es potasio, y porque se lleva a cabo: (i) en presencia de un disolvente que es *N,N*-dimetilformamida; (ii) a una temperatura de entre 120 ºC y 140 ºC; (iii) a una concentración del compuesto de fórmula (II) o la sal de mismo de entre 0,5 y 1 M y (iv) a un ratio molar del clorhidrato del compuesto de fórmula (II) a la sal de fórmula (III) de aproximadamente 2:3.

19. Uso del compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo según se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en la preparación de vericiguat, que es (4,6-diamino-2-(5-fluoro-1-(2-fluorobencil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il)pirimidin-5-il)carbamato de metilo, o una sal del mismo.

20. Procedimiento para la preparación de vericiguat, que es (4,6-diamino-2-(5-fluoro-1-(2-fluorobencil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il)pirimidin-5-il)carbamato de metilo, o una sal del mismo, que comprende:

(a) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (I) o una sal de mismo según se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 con el objetivo de convertir el grupo nitroso en grupo amino; y

(b) hacer reaccionar el compuesto resultante de la etapa (a) para convertir el grupo amino formado a partir de grupo nitroso del compuesto de fórmula (I) o la sal de mismo en un grupo de fórmula $–NHCO_2CH_3$.

21. Procedimiento según la reivindicación 20 caracterizado porque las reacciones (a) y (b) se llevan a cabo en el mismo medio de reacción.

22. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 20 a 21 caracterizado porque la reacción (b) se lleva a cabo sin aislar el producto de la reacción (a).

23. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 20 a 22 caracterizado porque la etapa (a) se lleva a cabo por hidrogenación catalítica.

24. Procedimiento según la reivindicación 23 caracterizado porque el catalizador es paladio sobre carbono.

25. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 23 a 24 caracterizado porque la etapa (a) se lleva a cabo con una presión de hidrogeno de aproximadamente 50 bares y a una temperatura de aproximadamente 60 ºC.

26. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 23 a 25 caracterizado porque la etapa (b) se lleva a cabo en presencia de un ácido.

27. Procedimiento según la reivindicación 26 caracterizado porque el ácido es ácido trifluoroacético.

28. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 26 a 27 caracterizado porque el ratio molar del compuesto de fórmula (I) o la sal del mismo a ácido es aproximadamente 1:1.

29. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 20 a 28 caracterizado porque la etapa (b) se lleva a cabo haciendo reaccionar el compuesto resultante de la etapa (a) con dicarbonato de dimetilo.

30. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 20 a 29 caracterizado porque la etapa (b) se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 60 ºC.

31. Procedimiento según la reivindicación 29 caracterizado porque el ratio molar del compuesto de fórmula (I) o la sal del mismo a dicarbonato de dimetilo es aproximadamente 1:4.

32. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 20 a 31 caracterizado porque se lleva a cabo en presencia de un disolvente.

33. Procedimiento según la reivindicación 32 caracterizado porque el disolvente es metanol.

34. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 32 a 33 caracterizado porque la concentración del compuesto de fórmula (I) o la sal del mismo en el disolvente es de entre 0,2 y 0,6 M.

35. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 20 a 34 que comprende la etapa (c) de aislar vericiguat o la sal del mismo formado en la etapa (b).

36. Procedimiento según la reivindicación 35 caracterizado porque la etapa (c) es una etapa de precipitación en un disolvente.

37. Procedimiento según la reivindicación 36 caracterizado porque el disolvente es acetona.

38. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 20 a 37 caracterizado porque la etapa (a) se lleva a cabo en presencia de un ácido.

39. Procedimiento según la reivindicación 38 caracterizado porque el ácido es ácido trifluoroacético.

40. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 38 a 39 caracterizado porque el ratio molar del compuesto de fórmula (I) o la sal del mismo a ácido es aproximadamente 1:1.

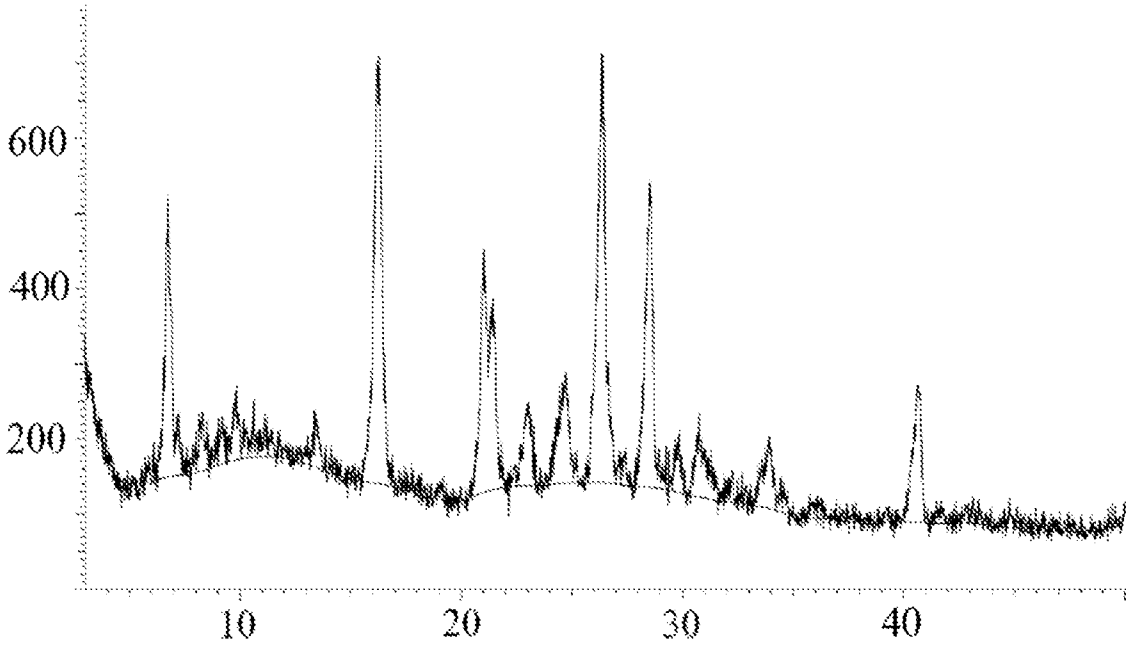

600
400
200
10
20
30
40

FIG. 1

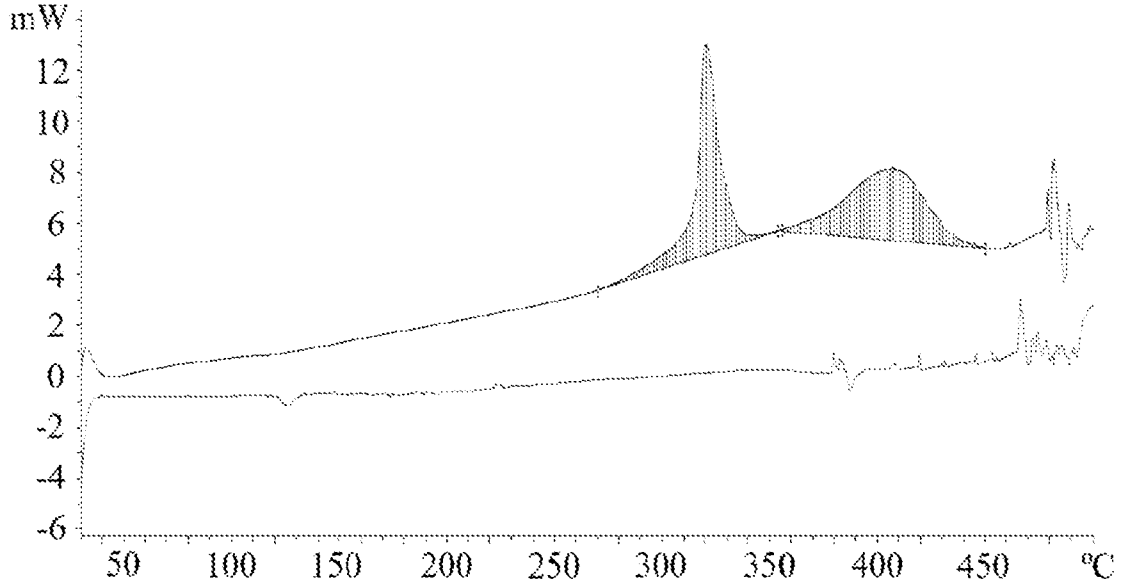

mW
12
10
8
6
4
2
0
-2
-4
-6
50
100
150
200
250
300
350
400
450
ºC

FIG. 2