

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 481 042**

51 Int. Cl.:

**C07D 401/14** (2006.01)

**C07D 409/14** (2006.01)

**A61K 31/4439** (2006.01)

**G01N 33/68** (2006.01)

**C07D 401/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.12.2009 E 09805789 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.04.2014 EP 2382205**

54 Título: **Derivados de 2-piridin-2-il-pirazol-3(2H)-ona, su preparación y uso terapéutico como activadores de HIF**

30 Prioridad:

**29.12.2008 FR 0807474**

**28.08.2009 FR 0904092**

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

**29.07.2014**

73 Titular/es:

**SANOFI (100.0%)**

**54, rue La Boétie**

**75008 Paris, FR**

72 Inventor/es:

**ALTENBURGER, JEAN-MICHEL;**

**FOSSEY, VALÉRIE;**

**ILLIANO, STÉPHANE y**

**MANETTE, GÉRALDINE**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 481 042 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).

## DESCRIPCION

Derivados de 2-piridin-2-il-pirazol-3(2H)-ona, su preparación y uso terapéutico como activadores de HIF

La presente invención tiene por objeto nuevos derivados de dihidropirazolonas sustituidos, su preparación y su aplicación en terapéutica como activadores del factor de transcripción HIF.

5 El factor inducido por hipoxia (HIF por « Hypoxia Inducible Factor ») (HIF1 $\alpha$ ) es un factor de transcripción expresado de forma constitutiva en todos los tejidos. Esta proteína fue descubierta en 1994 por Gregg Semenza durante el estudio de secuencias reguladoras del gen del EPO. Éste identificó una secuencia no codificante situada en posición 3' en el promotor de EPO, que porta el nombre de «elemento responsable de hipoxia » (HRE) y que es un punto de fijación de la proteína HIF1 $\alpha$  que permite la activación transcripcional de EPO. Más tarde, la secuencia HRE también se ha localizado en más de 70 genes más, tales como VEGF (del inglés vascular endothelial growth factor, factor de crecimiento endotelial vascular) o Glut1 (del inglés glucose transporter 1, transportador 1 de glucosa). El complejo transcripcional HIF-1 es como mínimo un heterodímero constituido por la proteína HIF1 $\alpha$  o HIF2 $\alpha$  y por otro factor de transcripción ARNT (antiguamente denominado HIF1 $\beta$ ). ARNT se expresa de forma constitutiva y estable en las células y lo esencial de la regulación del complejo transcripcional está asociado a la cantidad de HIF1 $\alpha$  presente en las células y que, por lo tanto, es el factor limitante.

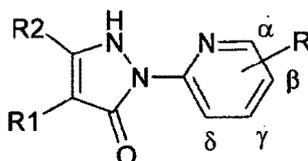
En condiciones normales de oxígeno, la proteína HIF1 $\alpha$  se degrada rápidamente (semi-vida de 5 minutos). Esta degradación es consecuencia de la hidroxilación de HIF1 $\alpha$  o respectivamente de HIF2 $\alpha$  en las Prolinas 402 y 563 y las Prolinas 405 y 531 para las formas humanas, por las HIF proliil hidroxilasas (HIF\_PHD o EGLN). Esta hidroxilación permite la unión de la proteína de Von Hippell Lindau (pVHL) asociada a una ubiquitina ligasa, lo que va a provocar la degradación de HIF1 $\alpha$  o HIF2 $\alpha$  por el sistema ubiquitina proteasoma. Cuando la célula o el tejido se someten a una hipoxia/isquemia, HIF1 $\alpha$  o HIF2 $\alpha$  no se degradan por el sistema ubiquitina-proteasoma y pueden asociarse con los demás factores de transcripción del complejo HIF para bascular en el núcleo y activar sus genes diana.

Aun cuando la hipoxia sea la causa principal de la activación de las proteínas HIF1- $\alpha$  y HIF2 $\alpha$  de otros inductores, tales como insulina, los factores de crecimiento también pueden jugar un papel en su estabilización, principalmente por vía de su fosforilación sobre las Serinas 641 y 643.

Los documentos WO 2006/114213 y WO 2008/067871 describen derivados de pirazol y su utilización para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares y de trastornos hematológicos.

Por lo tanto, para identificar los compuestos de la presente invención se ha establecido un cribado fenotípico con objeto de medir la estabilización de la proteína HIF1 $\alpha$  y/o HIF2 $\alpha$ .

Los compuestos según la presente invención responden a la fórmula (I) siguiente:



en la que

R representa un grupo -SO<sub>2</sub>-NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> o un grupo -SO<sub>2</sub>-R<sub>4</sub>; siendo R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> tales como se definen a continuación;

35 R<sub>1</sub> representa un grupo heterocicloalquilo que no contiene átomo de nitrógeno, un grupo -W-cicloalquilo(C3-C6), un grupo -W-arilo, un grupo -W-heteroarilo, un grupo -W-heterocicloalquilo, un grupo -W-COOR<sub>5</sub> o un grupo -W-CONR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>,

(i) estando dichos grupos arilo, heteroarilo y heterocicloalquilo sustituidos opcionalmente en al menos un átomo de carbono con al menos un sustituyente elegido entre los átomos de halógeno, los grupos alquilo(C1-C5), los grupos -alquilenos(C1-C5)-O-alquilo(C1-C5), los grupos -alcoxi(C1-C5), una función hidroxil, los grupos -halogenoalquilo(C1-C5), una función ciano, los grupos -O-alquilenos(C1-C5)-O-alquilo(C1-C5), los grupos -O-alquilenos(C1-C5)-NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, los grupos -SO<sub>2</sub>-alquilo(C1-C5), los grupos -NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub> y los grupos -CO<sub>2</sub>R<sub>5</sub>, y

(ii) entendiéndose que cuando se trata de un grupo heterocicloalquilo, dicho grupo comprende al menos un átomo de nitrógeno, pudiendo éste último contener opcionalmente un sustituyente elegido entre los grupos alquilo(C1-C5),

45 R<sub>2</sub> representa un átomo de hidrógeno, un grupo -alquilo(C1-C5), un grupo -alquilenos(C1-C5)-O-alquilo(C1-C5), un grupo -halogenoalquilo(C1-C5), un grupo -W-COOR<sub>5</sub>, un grupo -W-C(O)NHR<sub>5</sub> o un grupo -W-C(O)-NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>; siendo W, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> tales como se definen a continuación;

entendiéndose que:

- n representa 0, 1 ó 2;

- W es

5 (i) un grupo -alquileo(C1-C5)-, sustituido opcionalmente con un grupo elegido entre los grupos  $-(CH_2)_n-CO_2R_5$  y los grupos  $-(CH_2)_n-(CO)NR_5R_6$ , con n tal como se ha definido anteriormente y R5 y R6 tales como se definen a continuación; o

(ii) un grupo -cicloalquileo(C3-C6)-,

- R3 y R4

10 (i) Idénticos o diferentes, representan, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno, un grupo -alquilo(C1-C5), un grupo -cicloalquilo(C3-C6), un grupo -alquileo(C1-C5)-O-alquilo(C1-C5), un arilo, un grupo -CH<sub>2</sub>-arilo, un heteroarilo, un heterocicloalquilo, un grupo -W-OH, un grupo -W-CHOH-CH<sub>2</sub>OH, un grupo -W-CO<sub>2</sub>R<sub>5</sub>, un grupo -W-NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub> o un grupo -W-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-arilo;

estando dichos grupos -cicloalquilo(C3-C6) y heterocicloalquilo sustituidos opcionalmente

15 - en al menos un átomo de carbono con al menos un grupo elegido entre -alquilo(C1-C5), un grupo -alcoxi(C1-C5), una función hidroxil, un grupo -W-NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub> y un grupo -W-CO<sub>2</sub>R<sub>5</sub>, en el caso de los grupos -cicloalquilo(C3-C6) y heterocicloalquilo y/o

- en al menos un heteroátomo elegido entre nitrógeno con al menos un grupo elegido entre -alquilo(C1-C5) en el caso de un grupo heterocicloalquilo,

20 con W y n tales como se han definido anteriormente y R5 y R6 tales como se definen a continuación y entendiéndose que cuando R3 y R4 son idénticos, no pueden ser un átomo de hidrógeno;

(ii) o bien R3 y R4 forman junto con el átomo de nitrógeno que los lleva un grupo heterocicloalquilo, opcionalmente sustituido en al menos un átomo de carbono y/o, en su caso, en al menos un heteroátomo; con al menos un sustituyente elegido entre los grupos alquilo(C1-C5) y los grupos -CH<sub>2</sub>-arilo;

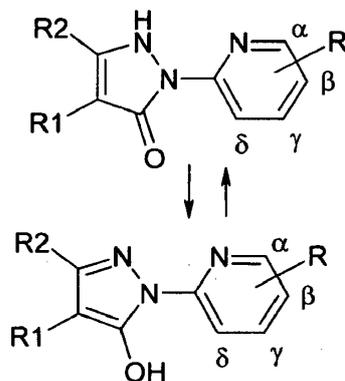
25 - R5 y R6, idénticos o diferentes, representan, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno, un grupo -alquilo(C1-C5) o un grupo halogenoalquilo(C1-C5).

Los compuestos de fórmula (I) pueden existir en estado de bases o de sales, habiéndose salificado en este caso los compuestos de fórmula (I) con ácidos o bases, especialmente ácidos o bases farmacéuticamente aceptables. Se habla entonces de sales de adición que forman parte de la invención.

30 Estas sales se preparan ventajosamente con ácidos farmacéuticamente aceptables, pero las sales de otros ácidos útiles, por ejemplo, para la purificación o el aislamiento de los compuestos de la fórmula (I), forman parte igualmente de la invención.

Los compuestos de fórmula (I) también pueden existir en forma de hidratos o de solvatos, es decir, en forma de asociaciones o de combinaciones con una o varias moléculas de agua o con un disolvente. Dichos hidratos y solvatos también forman parte de la invención.

35 Las diferentes formas tautoméricas de los compuestos de fórmula (I) forman parte igualmente de la invención.



Además, la solicitud describe un procedimiento de ensayo homogéneo de medición directa por complementación beta galactosidasa de la cantidad de proteína HIF1-alfa en el núcleo de las células, de preferencia de las células HEK, después del tratamiento de dichas células con uno o varios de los compuestos a ensayar, el cual consiste en:

- 5 (a) Sembrar, preferentemente en placas de 384 pocillos, dichas células en un medio de cultivo apropiado, preferentemente suero de ternera fetal al 1% (abreviado SVF);
- (b) Añadir el o los compuestos a ensayar, a una concentración apropiada y en un disolvente apropiado, a las células anteriormente sembradas en dicho medio de cultivo, de preferencia los compuestos a ensayar se diluyen en el SVF al 0,1%;
- 10 (c) Incubar estas células, así preparadas, en una incubadora a aproximadamente 37°C, ventajosamente durante aproximadamente 6 h;
- (d) Lisar las células con un tampón de lisis que contiene un sustrato quimioluminiscente de la beta galactosidasa;
- (e) incubar al abrigo de la luz antes de la lectura y medición de la luminiscencia, que es función de la actividad de la beta galactosidasa;

15 Los compuestos según la invención fueron sometidos a un ensayo de detección según el ensayo definido anteriormente.

En el marco de la presente invención y salvo mención diferente en el texto, se entiende por:

- un átomo de halógeno: un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo;
- un grupo alquilo: un grupo alifático saturado, lineal o ramificado, que puede contener 1, 2, 3, 4 ó 5 átomos de carbono (abreviado por -alquilo(C1-C5)). A título de ejemplos, se pueden citar como (i) grupo -alquiloC1 el grupo metilo, como (ii) grupo -alquiloC2 el grupo etilo, como (iii) grupo -alquiloC3, el grupo propilo, isopropilo, como (iv) grupo -alquiloC4, el grupo butilo, isobutilo, tercbutilo, como (v) grupo -alquiloC5 el grupo pentilo, isopentilo;
- un grupo alquilen: un grupo alquilo tal como se ha definido anteriormente, divalente saturado, lineal o ramificado, que puede contener 1, 2, 3, 4 ó 5 átomos de carbono (abreviado -alquilen(C1-C5)-). A título de ejemplo, se pueden citar los radicales metileno (o -CH<sub>2</sub>-), etileno (o -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-), propileno (-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- o -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-);
- 25 • un grupo cicloalquilo: un grupo alquilo cíclico que puede contener 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono, abreviado igualmente cicloalquilo(C3-C6). A título de ejemplos, se pueden citar los grupos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo;
- un grupo cicloalquilen: un grupo cicloalquilo, tal como se ha definido anteriormente, divalente saturado, que puede contener 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono y que se abrevia -cicloalquilen(C3-C6)-. A título de ejemplo, se pueden citar los radicales -ciclopropileno-, -ciclobutileno-, -ciclopentileno-, -ciclohexileno- ;
- 30 • un grupo alcoxi: un radical -O-alquilo en el que el grupo alquilo es tal como se ha definido anteriormente. A título de ejemplos, se pueden citar los grupos -O-alquilo(C1-C5) o -alcoxi(C1-C5), y en particular como (i) grupo -O-alquiloC1, el grupo -Ometilo, como (ii) grupo -O-alquiloC2, el grupo -Oetilo, como (iii) grupo -O-alquiloC3, el grupo -Opropilo, -Oisopropilo, como (iv) grupo -O-alquiloC4, el grupo -Obutilo, -Oisobutilo, -Otercbutilo, como (v) grupo -O-alquiloC5 el grupo -Opentilo, -Oisopentilo, -Oneopentilo;
- 35 • un grupo alcoxi-alquilo: un radical de fórmula -alquilen-O-alquilo, en el que los grupos alquilo y alquilen, que comprenden el mismo número de carbonos o que no comprenden el mismo número de carbonos, son tales como se han definido anteriormente. Como ejemplos se pueden citar los grupos alquilen(C1-C5)-O-alquilo(C1-C5), con alquilen(C1-C5) y alquilo(C1-C5) tal como se definieron anteriormente;
- 40 • un grupo alcoxi-alcoxi: un radical de fórmula -O-alquilen-O-alquilo, en el que los grupos alquilenos y alquilos, que comprenden el mismo número de carbonos o que no comprenden el mismo número de carbonos, son tales como se han definido anteriormente;
- un grupo halogenoalquilo: un grupo alquilo tal como se define anteriormente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 átomos de halógeno, tales como se definen anteriormente. Se citarán por ejemplo los grupos -halogenoalquilo(C1-C5), con alquilo(C1-C5) tal como se ha definido anteriormente, como por ejemplo el grupo trifluorometilo (abreviado -CF<sub>3</sub>), el grupo -CH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>;
- 45 • un grupo arilo: un grupo aromático cíclico que comprende de 5 o 6 átomos de carbono. A título de ejemplos de grupos arilo, se puede citar el grupo fenilo;

- 5 • un grupo heteroarilo: un grupo aromático cíclico que comprende 2, 3, 4 ó 5 átomos de carbono y que comprende 1 a 3 heteroátomos, que se pueden elegir entre el átomo de nitrógeno, el átomo de oxígeno y el átomo de azufre, independientemente el uno del otro, de manera que sean idénticos o diferentes cuando estén en número de 2 o independientemente los unos de los otros de manera que sean idénticos o diferentes cuando estén en número de 3. Se pueden citar los grupos piridilo, pirrolilo y furanilo;
- un heterocicloalquilo: un grupo alquilo cíclico opcionalmente con enlaces puente que comprende 4, 5, 6 ó 7 átomos de carbono y que comprende 1, 2 ó 3 heteroátomos elegidos entre oxígeno, nitrógeno y azufre. Se pueden citar principalmente los grupos piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, hexametenimino, morfolinilo, 1,1-dioxidotetrahidrotienilo;
- 10 • las letras  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  y  $\delta$  alrededor de la piridina de los compuestos de fórmula (I) permiten identificar las posiciones de los diferentes átomos de carbono.
- Entre los compuestos descritos en la presente invención, se puede citar un primer grupo de compuestos que responde a la fórmula (I) en la que:
- R representa un grupo  $-\text{SO}_2-\text{NR}_3\text{R}_4$  o un grupo  $-\text{SO}_2-\text{R}_4$ ; siendo R3, R4 y R5 tales como se definen a continuación;
- 15 Y/o
- R1 representa un grupo heterocicloalquilo que no contiene átomo de nitrógeno, un grupo  $-\text{W}$ -cicloalquilo(C3-C6), un grupo  $-\text{W}$ -arilo, un grupo  $-\text{W}$ -heteroarilo, un grupo  $-\text{W}$ -heterocicloalquilo, un grupo  $-\text{W}-\text{COOR}_5$  o un grupo  $-\text{W}-\text{CONR}_5\text{R}_6$ ,
- 20 (i) estando dichos grupos arilo, heteroarilo y heterocicloalquilo sustituidos opcionalmente en al menos un átomo de carbono con al menos un sustituyente elegido entre los átomos de halógeno, los grupos alquilo(C1-C5), los grupos  $-\text{alquileno}(\text{C1-C5})-\text{O}-\text{alquilo}(\text{C1-C5})$ , los grupos  $-\text{alcoxi}(\text{C1-C5})$ , una función hidroxí, los grupos  $-\text{halogenoalquilo}(\text{C1-C5})$ , una función ciano, los grupos  $-\text{O}-\text{alquileno}(\text{C1-C5})-\text{O}-\text{alquilo}(\text{C1-C5})$ , los grupos  $-\text{O}-\text{alquileno}(\text{C1-C5})-\text{NR}_5\text{R}_6$ , los grupos  $-\text{SO}_2-\text{alquilo}(\text{C1-C5})$ , los grupos  $-\text{NR}_5\text{R}_6$  y los grupos  $-\text{CO}_2\text{R}_5$ , y
- 25 (ii) entendiéndose que cuando se trata de un grupo heterocicloalquilo, dicho grupo comprende al menos un átomo de nitrógeno, pudiendo éste último contener opcionalmente un sustituyente elegido entre los grupos alquilo(C1-C5),
- y/o
- R2 representa un átomo de hidrógeno, un grupo  $-\text{alquilo}(\text{C1-C5})$ , un grupo  $-\text{alquileno}(\text{C1-C5})-\text{O}-\text{alquilo}(\text{C1-C5})$ , un grupo  $-\text{halogenoalquilo}(\text{C1-C5})$ , un grupo  $-\text{W}-\text{COOR}_5$ , un grupo  $-\text{W}-\text{C}(\text{O})\text{NHR}_5$  o un grupo  $-\text{W}-\text{C}(\text{O})-\text{NR}_5\text{R}_6$ ; siendo W, R5 y R6 tales como se definen a continuación;
- 30 y/o
- n representa 0, 1 o 2;
- y/o
- W es
- 35 (i) un grupo  $-\text{alquileno}(\text{C1-C5})-$ , sustituido opcionalmente con un grupo elegido entre los grupos  $-(\text{CH}_2)_n-\text{CO}_2\text{R}_5$  y los grupos  $-(\text{CH}_2)_n-\text{CO})\text{NR}_5\text{R}_6$ , con n tal como se ha definido anteriormente y R5 y R6 tales como se definen a continuación; o
- (ii) un grupo  $-\text{cicloalquileno}(\text{C3-C6})-$ ,
- y/o
- R3 y R4,
- 40 (i) Idénticos o diferentes, representan, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno, un grupo  $-\text{alquilo}(\text{C1-C5})$ , un grupo  $-\text{cicloalquilo}(\text{C3-C6})$ , un grupo  $-\text{alquileno}(\text{C1-C5})-\text{O}-\text{alquilo}(\text{C1-C5})$ , un arilo, un grupo  $-\text{CH}_2-\text{arilo}$ , un heteroarilo, un heterocicloalquilo, un grupo  $-\text{W}-\text{OH}$ , un grupo  $-\text{W}-\text{CHOH}-\text{CH}_2\text{OH}$ , un grupo  $-\text{W}-\text{CO}_2\text{R}_5$ , un grupo  $-\text{W}-\text{NR}_5\text{R}_6$  o un grupo  $-\text{W}-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{arilo}$ ;
- estando dichos grupos  $-\text{cicloalquilo}(\text{C3-C6})$  y heterocicloalquilo sustituidos opcionalmente
- 45 o en al menos un átomo de carbono con al menos un grupo elegido entre  $-\text{alquilo}(\text{C1-C5})$ , un grupo  $-\text{alcoxi}(\text{C1-C5})$ , una función hidroxí, un grupo  $-\text{W}-\text{NR}_5\text{R}_6$  y un grupo  $-\text{W}-\text{CO}_2\text{R}_5$ , en el caso de los grupos  $-\text{cicloalquilo}(\text{C3-C6})$  y heterocicloalquilo y/o

o en al menos un heteroátomo elegido entre nitrógeno con al menos un grupo elegido entre -alquilo(C1-C5) en el caso de un grupo heterocicloalquilo,

con W y n tales como se han definido anteriormente y R5 y R6 tales como se definen a continuación y entendiéndose que cuando R3 y R4 son idénticos, no pueden ser un átomo de hidrógeno;

- 5 (ii) o bien R3 y R4 forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un grupo heterocicloalquilo, sustituido opcionalmente en al menos un átomo de carbono y/o, llegado el caso, en al menos un heteroátomo, con al menos un sustituyente elegido entre los grupos -alquilo(C1-C5) y los grupos -CH<sub>2</sub>-arilo;

y/o

- 10 R5 y R6, idénticos o diferentes, representan, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno, un grupo -alquilo(C1-C5) o un grupo halogenoalquilo(C1-C5); con la excepción de los compuestos ya mencionados anteriormente como tales.

Un segundo subgrupo de compuestos de la invención está constituido por los compuestos de fórmula (I) en la que R representa un grupo -SO<sub>2</sub>-NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> o con R3, R5 y R4 tal como se han definido anteriormente.

- 15 Un tercer subgrupo de compuestos de la invención está constituido por los compuestos de fórmula (I) en la que R representa un grupo -SO<sub>2</sub>-R<sub>4</sub> con R<sub>4</sub> y R5 tal como se han definido anteriormente.

Un cuarto subgrupo de compuestos de la invención está constituido por los compuestos de fórmula (I) en la que R es un sustituyente del átomo situado en posición β de la piridina.

- 20 Un quinto subgrupo de compuestos de la invención está constituido por los compuestos de fórmula (I) en la que R1 representa un grupo heterocicloalquilo que no contiene átomo de nitrógeno, un grupo -W-cicloalquilo(C3-C6), un grupo -W-arilo, un grupo -W-heteroarilo, un grupo -W-heterocicloalquilo, un grupo -W-COOR<sub>5</sub> o un grupo -W-CONR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>,

- 25 estando dichos grupos arilo, heteroarilo y heterocicloalquilo sustituidos opcionalmente en al menos un átomo de carbono con al menos un sustituyente elegido entre los átomos de halógeno, los grupos alquilo(C1-C5), los grupos -alquileno(C1-C5)-O-alquilo(C1-C5), los grupos -alcoxi(C1-C5), una función hidroxil, los grupos -halogenoalquilo(C1-C5), una función ciano, los grupos -O-alquileno(C1-C5)-O-alquilo(C1-C5), los grupos -O-alquileno(C1-C5)-NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, los grupos -SO<sub>2</sub>-alquilo(C1-C5), los grupos -NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub> y los grupos -CO<sub>2</sub>R<sub>5</sub>, y

entendiéndose que cuando se trata de un grupo heterocicloalquilo, dicho grupo comprende al menos un átomo de nitrógeno, pudiendo éste último contener opcionalmente un sustituyente elegido entre los grupos alquilo(C1-C5),

- 30 en el que W es un grupo alquileno(C1-C5) o un grupo cicloalquileno(C3-C6) y en el que R5 y R6, idénticos o diferentes, representan, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno, un grupo -alquilo(C1-C5) o un grupo halogenoalquilo(C1-C5). Ventajosamente, el grupo heterocicloalquilo representa un grupo piperidinilo, el grupo arilo representa un grupo fenilo y el grupo heteroarilo representa un grupo piridina.

- 35 Un sexto subgrupo de compuestos de la invención está constituido por los compuestos de fórmula (I) en la que R2 representa un átomo de hidrógeno, un grupo -alquilo(C1-C5), un grupo -alquileno(C1-C5)-O-alquilo(C1-C5), un grupo -halogenoalquilo(C1-C5), un grupo -W-COOR<sub>5</sub>, un grupo -W-C(O)NHR<sub>5</sub> o un grupo -W-C(O)-NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>; en el que W, R5 y R6 son tales como se han definido anteriormente.

- 40 Un séptimo subgrupo de compuestos de la invención está constituido por los compuestos de fórmula (I) en la que R representa un grupo -SO<sub>2</sub>-NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, ventajosamente situado en posición β de la piridina, y en la que R3 y R4, idénticos o diferentes, representan, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno, un grupo -alquilo(C1-C5), un grupo -cicloalquilo(C3-C6), un grupo -alquileno(C1-C5)-O-alquilo(C1-C5), un arilo, un grupo -CH<sub>2</sub>-arilo, un heteroarilo, un heterocicloalquilo, un grupo -W-OH, un grupo -W-CHOH-CH<sub>2</sub>OH, un grupo -W-CO<sub>2</sub>R<sub>5</sub>, un grupo -W-NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub> o un grupo -W-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-arilo;

entendiéndose que:

cuando R3 y R4 son idénticos, no pueden ser un átomo de hidrógeno;

- 45 y que

cuando R3 y/o R4 se eligen entre dichos grupos -cicloalquilo(C3-C6) y heterocicloalquilo, éstos últimos pueden estar sustituidos opcionalmente

- 50 o en al menos un átomo de carbono con al menos un grupo elegido entre -alquilo(C1-C5), un grupo -alcoxi(C1-C5), una función hidroxil, un grupo -W-NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub> y un grupo -W-CO<sub>2</sub>R<sub>5</sub>, en el caso de los grupos -cicloalquilo(C3-C6) y heterocicloalquilo y/o

o en al menos un heteroátomo elegido entre nitrógeno con al menos un grupo elegido entre -alquilo(C1-C5) en el caso de un grupo heterocicloalquilo,

en el que W, R5 y R6 son tales como se han definido anteriormente y en el que n representa 0, 1 ó 2.

5 Ventajosamente, el grupo heterocicloalquilo representa un grupo piperidinilo, el grupo arilo representa un grupo fenilo y el grupo heteroarilo representa un grupo piridina.

10 Un octavo subgrupo de compuestos de la invención está constituido por los compuestos de fórmula (I) en la que R representa un grupo  $-SO_2-NR_3R_4$ , ventajosamente situado en posición  $\beta$  de la piridina, y en la que R3 y R4 forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un grupo heterocicloalquilo, sustituido opcionalmente en al menos un átomo de carbono y/o, llegado el caso, en al menos un heteroátomo, con al menos un sustituyente elegido entre los grupos -alquilo(C1-C5) y los grupos  $-CH_2$ -arilo. Ventajosamente, dicho grupo heterocicloalquilo representa un grupo elegido entre un grupo piperidinilo, piperacinilo, morfolinilo, pirrolidinilo, hexamtilenimino, y el grupo arilo representa un grupo fenilo.

Un noveno subgrupo de compuestos de la invención está constituido por los compuestos de fórmula (I) en la que el o los grupos R, R1 y/o R2 comprende o comprenden el o los grupos R5 y/o R6,

15 R5 o R6 es un átomo de hidrógeno, un grupo -alquilo(C1-C5) o un grupo halogenoalquilo(C1-C5), o

R5 y R6, idénticos o diferentes, representan, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno, un grupo -alquilo(C1-C5) o un grupo halogenoalquilo(C1-C5). Ventajosamente, R5 y/o R6 se eligen entre los grupos alquilo(C1-C5).

20 Un décimo subgrupo de compuestos de la invención está constituido por los compuestos de fórmula (I) en la que R representa un grupo  $-SO_2-NR_3R_4$  con R3 y R4 tales como se han definido anteriormente y/o R2 representa un átomo de hidrógeno o un grupo -alquilo(C1-C5), ventajosamente un metilo y/o R1 representa un grupo -W-arilo o un grupo -W-heteroarilo, representando ventajosamente dicho W un  $-CH_2-$ , representando dicho arilo un fenilo y representando dicho heteroarilo una piridina.

25 Los subgrupos definidos anteriormente tomados independientemente o en combinación forman igualmente parte de la invención.

Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, se pueden citar principalmente los compuestos siguientes:

- 4-(2-clorobencil)-5-metil-2-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona;
- Ácido 6-[4-(2-clorobencil)-3-metil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piridina-3-carboxílico;
- 30 • 4-(2-clorobencil)-5-metil-2-(piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona;
- Trifluoroacetato de 4-(2-clorobencil)-5-metil-2-{5-[(4-metilpiperacin-1-il)sulfonyl]piridin-2-il}-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona;
- (+/-)4-(2-clorobencil)-2-(5-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperidin-1-il)sulfonyl]piridin-2-il)-5-metil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona;
- 35 • 6-[4-(2-clorobencil)-3-metil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-N,N-dietilpiridina-3-sulfonamida;
- 6-[4-(2-clorobencil)-3-metil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-N-etil-N-fenilpiridina-3-sulfonamida;
- 6-[4-(2-clorobencil)-3-metil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-N,N-di(propan-2-il)piridina-3-sulfonamida;
- 4-(2-clorobencil)-5-metil-2-[5-(piperidin-1-ilsulfonyl)piridin-2-il]-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona;
- N,N-dietil-6-[4-(2-fluorobencil)-3-metil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piridina-3-sulfonamida;
- 40 • 4-(2-fluorobencil)-5-metil-2-(piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona;
- 4-(2-fluorobencil)-5-metil-2-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona;
- Trifluoroacetato de 4-(2-fluorobencil)-5-metil-2-{5-[(4-metilpiperacin-1-il)sulfonyl]piridin-2-il}-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona;
- 45 • 2-(5-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperidin-1-il)sulfonyl]piridin-2-il)-4-(2-fluorobencil)-5-metil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona;

## ES 2 481 042 T3

- N-etil-6-[4-(2-fluorobencil)-3-metil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-N-fenilpiridina-3-sulfonamida;
- 4-(2-fluorobencil)-5-metil-2-[5-(piperidin-1-ilsulfonil)piridin-2-il]-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona;
- 4-(2,4-diclorobencil)-5-metil-2-(piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona;
- 4-(2,4-diclorobencil)-5-metil-2-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona;
- 5 • Trifluoroacetato de 4-(2,4-diclorobencil)-5-metil-2-[5-[(4-metilpiperacin-1-il)sulfonil]piridin-2-il]-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona;
- 4-(2,4-diclorobencil)-2-(5-[[3R,5S]-3,5-dimetilpiperidin-1-il]sulfonil)piridin-2-il)-5-metil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona;
- 6-[4-(2,4-diclorobencil)-3-metil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-N-etil-N-fenilpiridina-3-sulfonamida;
- 10 • 6-[4-(2,4-diclorobencil)-3-metil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-N,N-di(propan-2-il)piridina-3-sulfonamida;
- 4-(2,4-diclorobencil)-5-metil-2-[5-(piperidin-1-ilsulfonil)piridin-2-il]-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona;
- 4-(2-cloro-6-fluorobencil)-5-metil-2-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona;
- Trifluoroacetato de 4-(2-cloro-6-fluorobencil)-5-metil-2-[5-[(4-metilpiperacin-1-il)sulfonil]piridin-2-il]-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona;
- 15 • 4-(2-cloro-6-fluorobencil)-2-(5-[[3R,5S]-3,5-dimetilpiperidin-1-il]sulfonil)piridin-2-il)-5-metil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona;
- 6-[4-(2-cloro-6-fluorobencil)-3-metil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-N,N-dietilpiridina-3-sulfonamida;
- 6-[4-(2-cloro-6-fluorobencil)-3-metil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-N-etil-N-fenilpiridina-3-sulfonamida;
- 20 • 6-[4-(2-cloro-6-fluorobencil)-3-metil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-N,N-di(propan-2-il)piridina-3-sulfonamida;
- 4-(2-cloro-6-fluorobencil)-5-metil-2-[5-(piperidin-1-ilsulfonil)piridin-2-il]-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona;
- 6-[4-(2-clorobencil)-3-metil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piridina-3-carboxilato de metilo;
- 4-(4-clorobencil)-5-metil-2-(piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona;
- 4-(4-clorobencil)-5-metil-2-[5-[(4-metilpiperacin-1-il)sulfonil]piridin-2-il]-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona;
- 25 • 4-(4-clorobencil)-2-(5-[[3R,5S]-3,5-dimetilpiperidin-1-il]sulfonil)piridin-2-il)-5-metil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona;
- 6-[4-(4-clorobencil)-3-metil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-N,N-dietilpiridina-3-sulfonamida;
- 6-[4-(4-clorobencil)-3-metil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-N-etil-N-fenilpiridina-3-sulfonamida;
- 6-[4-(4-clorobencil)-3-metil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-N,N-di(propan-2-il)piridina-3-sulfonamida;
- 30 • 4-(4-clorobencil)-5-metil-2-[5-(piperidin-1-ilsulfonil)piridin-2-il]-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona;
- 6-[4-(2-fluorobencil)-3-metil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-N,N-di(propan-2-il)piridina-3-sulfonamida;
- 4-(1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)-5-metil-2-[5-(piperidin-1-ilsulfonil)piridin-2-il]-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona;
- 6-[4-(1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)-3-metil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-N-etil-N-fenilpiridina-3-sulfonamida;
- 35 • 6-[4-(1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)-3-metil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-N,N-di(propan-2-il)piridina-3-sulfonamida;
- 2-[[5-metil-3-oxo-2-(piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il]metil]benzonitrilo;

## ES 2 481 042 T3

- 4-[[5-metil-3-oxo-2-(piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il]metil]benzoniitrilo;
- N-etil-6-{4-[4-(metoximetil)bencil]-3-metil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il}-N-fenilpiridina-3-sulfonamida;
- 4-[3-(metoximetil)bencil]-5-metil-2-(piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona;
- N-etil-6-{4-[3-(metoximetil)bencil]-3-metil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il}-N-fenilpiridina-3-sulfonamida;
- 5 • 6-[4-(3-cianobencil)-3-metil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-N-etil-N-fenilpiridina-3-sulfonamida;
- 6-[4-(4-cianobencil)-3-metil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-N-etil-N-fenilpiridina-3-sulfonamida;
- 5-metil-2-(piridin-2-il)-4-(piridin-4-ilmetil)-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona;
- 3-[[5-metil-3-oxo-2-(piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il]metil]benzoniitrilo;
- 4-bencil-2-(5-bromopiridin-2-il)-5-metil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona;
- 10 • 6-[4-(2-cianobencil)-3-metil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-N-etil-N-fenilpiridina-3-sulfonamida;
- N-etil-6-{4-[3-(2-metoxietoxi)bencil]-3-metil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il}-N-fenilpiridina-3-sulfonamida;
- 4-(3,5-dimetoxibencil)-5-metil-2-(piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona;
- 5-metil-4-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-(piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona;
- N-etil-6-{3-metil-4-[4-(metilsulfonil)bencil]-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il}-N-fenilpiridina-3-sulfonamida;
- 15 • 4-[3-(2-metoxietoxi)bencil]-5-metil-2-(piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona;
- 4-bencil-5-metil-2-(piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona;
- N-etil-6-[3-metil-5-oxo-4-(piridin-4-ilmetil)-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-N-fenilpiridina-3-sulfonamida;
- N-etil-6-[3-metil-5-oxo-4-(piridin-2-ilmetil)-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-N-fenilpiridina-3-sulfonamida;
- 5-metil-2-(piridin-2-il)-4-(piridin-3-ilmetil)-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona;
- 20 • 6-(4-bencil-3-metil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-N-etil-N-fenilpiridina-3-sulfonamida;
- N-etil-6-[3-metil-5-oxo-4-(piridin-3-ilmetil)-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-N-fenilpiridina-3-sulfonamida;
- 4-(2,5-dimetoxibencil)-5-metil-2-(piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona;
- 6-[4-(2,5-dimetoxibencil)-3-metil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-N-etil-N-fenilpiridina-3-sulfonamida;
- 25 • N-etil-6-{3-metil-4-[(1-metilpiperidin-4-il)metil]-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il}-N-fenilpiridina-3-sulfonamida;
- N-etil-6-{3-metil-5-oxo-4-[4-(trifluorometil)bencil]-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il}-N-fenilpiridina-3-sulfonamida;
- N-etil-6-{3-metil-5-oxo-4-[3-(trifluorometil)bencil]-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il}-N-fenilpiridina-3-sulfonamida;
- 5-metil-2-(piridin-2-il)-4-[3-(trifluorometil)bencil]-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona;
- 5-metil-2-(piridin-2-il)-4-[4-(trifluorometil)bencil]-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona;
- 30 • 6-[4-(3,5-dimetoxibencil)-3-metil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-N-etil-N-fenilpiridina-3-sulfonamida;
- 4-(4-hidroxi-bencil)-5-metil-2-(piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona;
- N-etil-6-[4-(4-hidroxi-bencil)-3-metil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-N-fenilpiridina-3-sulfonamida;
- 6-(4-{4-[2-(dimetilamino)etoxi]bencil}-3-metil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-N-etil-N-fenilpiridina-3-sulfonamida;

## ES 2 481 042 T3

- 6-{4-[4-(dimetilamino)bencil]-3-metil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-N-etil-N-fenilpiridina-3-sulfonamida;
- 5-metil-2-(piridin-2-il)-4-[2-(trifluorometil)bencil]-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona;
- 4-[4-(dimetilamino)bencil]-5-metil-2-(piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona;
- N-etil-6-{3-metil-5-oxo-4-[2-(trifluorometil)bencil]-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-N-fenilpiridina-3-sulfonamida;
- 5 • 6-(4-bencil-3-metil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-N-(3-metilbutil)piridina-3-sulfonamida;
- 4-[3-(dimetilamino)bencil]-5-metil-2-(piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona;
- 6-{4-[3-(dimetilamino)bencil]-3-metil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-N-etil-N-fenilpiridina-3-sulfonamida;
- 4-(4-metoxibencil)-5-metil-2-(piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona;
- N-etil-6-[4-(4-metoxibencil)-3-metil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-N-fenilpiridina-3-sulfonamida;
- 10 • 4-(2-metoxibencil)-5-metil-2-(piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona;
- 4-(3-metoxibencil)-5-metil-2-(piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona;
- N-etil-6-[4-(3-metoxibencil)-3-metil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-N-fenilpiridina-3-sulfonamida;
- 6-(4-{3-[2-(dimetilamino)etoxi]bencil}-3-metil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-N-etil-N-fenilpiridina-3-sulfonamida;
- 15 • N-etil-6-[4-(2-metoxibencil)-3-metil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-N-fenilpiridina-3-sulfonamida;
- 4-bencil-5-metil-2-[5-(morfolin-4-ilsulfonil)piridin-2-il]-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona;
- N-etil-6-[4-(3-hidroxibencil)-3-metil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-N-fenilpiridina-3-sulfonamida;
- 6-(4-bencil-3-etil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-N-etil-N-fenilpiridina-3-sulfonamida;
- 4-(3-hidroxibencil)-5-metil-2-(piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona;
- 20 • N-etil-6-{4-[4-(2-metoxietoxi)bencil]-3-metil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-N-fenilpiridina-3-sulfonamida;
- 4-bencil-5-etil-2-(piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona;
- 4-bencil-5-metil-2-[5-(pirrolidin-1-ilsulfonil)piridin-2-il]-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona;
- 2-[5-(azepan-1-ilsulfonil)piridin-2-il]-4-bencil-5-metil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona;
- N,N-dietil-6-[3-metil-5-oxo-4-(piridin-3-ilmetil)-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piridina-3-sulfonamida;
- 25 • hidrocloruro de N,N-dietil-6-[3-metil-5-oxo-4-(piridin-3-ilmetil)-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piridina-3-sulfonamida;
- N,N-dimetil-6-[3-metil-5-oxo-4-(piridin-3-ilmetil)-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piridina-3-sulfonamida;
- Hidrocloruro de N,N-dimetil-6-[3-metil-5-oxo-4-(piridin-3-ilmetil)-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piridina-3-sulfonamida;
- 30 • Hidrocloruro de 6-(4-bencil-5-oxo-3-propil-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-N-etil-N-fenilpiridina-3-sulfonamida;
- Hidrocloruro de 6-[3-metil-5-oxo-4-(piridin-3-ilmetil)-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-N-(propan-2-il)piridina-3-sulfonamida;
- Hidrocloruro de 5-metil-4-(piridin-3-ilmetil)-2-[5-(pirrolidin-1-ilsulfonil)piridin-2-il]-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona;
- Hidrocloruro de N-terc-butil-6-[3-metil-5-oxo-4-(piridin-3-ilmetil)-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piridina-3-sulfonamida;
- 35

- Hidrocloruro de N-ciclopropil-6-[3-metil-5-oxo-4-(piridin-3-ilmetil)-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piridina-3-sulfonamida;
  - Hidrocloruro de N-ciclopentil-6-[3-metil-5-oxo-4-(piridin-3-ilmetil)-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piridina-3-sulfonamida;
- 5
- N-etil-6-[3-metil-5-oxo-4-(2-feniletíl)-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-N-fenilpiridina-3-sulfonamida;
  - 5-metil-4-(2-feniletíl)-2-(piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona;
  - Hidrocloruro de N-metil-6-[3-metil-5-oxo-4-(piridin-3-ilmetil)-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-N-(piridin-2-il)piridina-3-sulfonamida;
  - 2-{5-[(4-bencilpiperidin-1-il)sulfonil]piridin-2-il}-5-metil-4-(piridin-3-ilmetil)-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona;
- 10
- N-etil-6-[3-metil-5-oxo-4-(2-fenilpropan-2-il)-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-N-fenilpiridina-3-sulfonamida;
  - N-etil-6-{4-[(6-metoxipiridin-2-il)metil]-3-metil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il}-N-fenilpiridina-3-sulfonamida;
  - Hidrocloruro de 6-[3-metil-5-oxo-4-(piridin-3-ilmetil)-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-N-(piridin-2-il)piridina-3-sulfonamida;
  - N-etil-6-[3-metil-5-oxo-4-(1-fenilciclopropil)-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-N-fenilpiridina-3-sulfonamida;
- 15
- Hidrocloruro de N-etil-6-{4-[(3-metoxipiridin-2-il)metil]-3-metil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il}-N-fenilpiridina-3-sulfonamida;
  - 6-[4-bencil-3-(metoximetil)-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-N-etil-N-fenilpiridina-3-sulfonamida;
  - 6-[4-bencil-5-oxo-3-(trifluorometil)-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-N-etil-N-fenilpiridina-3-sulfonamida;
  - 1-[5-(azepan-1-il)sulfonil]piridin-2-il}-3-metil-4-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirazol-5-olato;
- 20
- N-etil-6-[3-metil-5-oxo-4-[2-(piridin-2-il)etil]-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-N-fenilpiridina-3-sulfonamida;
  - N-etil-6-{4-[(5-metoxipiridin-3-il)metil]-3-metil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il}-N-fenilpiridina-3-sulfonamida;
  - N-(2-metoxietil)-N-metil-6-[3-metil-5-oxo-4-(piridin-3-ilmetil)-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piridina-3-sulfonamida;
  - 6-[4-bencil-3-(2-metilpropil)-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-N-etil-N-fenilpiridina-3-sulfonamida;
- 25
- N-etil-6-[3-metil-5-oxo-4-(piridin-3-ilmetil)-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piridina-3-sulfonamida;
  - 6-[3-metil-5-oxo-4-(piridin-3-ilmetil)-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-N-fenilpiridina-3-sulfonamida;
  - N-etil-6-[3-metil-5-oxo-4-(3-fenilpropil)-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-N-fenilpiridina-3-sulfonamida;
  - 6-(4-bencil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-N-etil-N-fenilpiridina-3-sulfonamida;
  - N-ciclopropil-N-metil-6-[3-metil-5-oxo-4-(piridin-3-ilmetil)-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piridina-3-sulfonamida;
- 30
- N-terc-butíl-6-{4-[(5-metoxipiridin-3-il)metil]-3-metil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il}piridina-3-sulfonamida;
  - 6-{4-[(5-cianopiridin-3-il)metil]-3-metil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il}-N-etil-N-fenilpiridina-3-sulfonamida;
  - 6-[5-oxo-4-(piridin-3-ilmetil)-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piridina-3-carboxilato de terc-butilo;
  - 6-[3-metil-5-oxo-4-(piridin-3-ilmetil)-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piridina-3-carboxilato de terc-butilo;
  - N-terc-butíl-6-[5-oxo-4-(piridin-3-ilmetil)-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piridina-3-sulfonamida;
- 35
- Hidrocloruro de N-terc-butíl-6-[5-oxo-4-(piridin-3-ilmetil)-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piridina-3-sulfonamida;
  - N-etil-6-[5-oxo-4-(piridin-3-ilmetil)-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-N-fenilpiridina-3-sulfonamida;

## ES 2 481 042 T3

- 6-(4-bencil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-N-terc-butil-N-metilpiridina-3-sulfonamida;
- N-etil-6-{4-[(5-metoxipiridin-3-il)metil]-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il}-N-fenilpiridina-3-sulfonamida;
- 5-metil-2-[5-(fenilsulfonil)piridin-2-il]-4-(piridin-3-ilmetil)-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona;
- N-terc-butil-6-{4-[(5-metoxipiridin-3-il)metil]-3-metil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il}-N-metilpiridina-3-sulfonamida;
- 6-{4-[(6-cianopiridin-3-il)metil]-3-metil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il}-N-etil-N-fenilpiridina-3-sulfonamida;
- Ácido (2-{5-[etil(fenil)sulfamoil]piridin-2-il}-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)acético;
- 2-(2-{5-[etil(fenil)sulfamoil]piridin-2-il}-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)-N,N-dimetilacetamida;
- (2-{5-[etil(fenil)sulfamoil]piridin-2-il}-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)acetato de metilo;
- (4-bencil-1-{5-[etil(fenil)sulfamoil]piridin-2-il}-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-3-il)acetato de etilo;
- 2-(2-{5-[etil(fenil)sulfamoil]piridin-2-il}-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)-N-metilacetamida;
- N-terc-butil-6-{4-[(5-metoxipiridin-2-il)metil]-3-metil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il}-N-metilpiridina-3-sulfonamida;
- 2-(4-bencil-1-{5-[etil(fenil)sulfamoil]piridin-2-il}-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-3-il)-N,N-dimetilacetamida;
- Ácido 3-(2-{5-[etil(fenil)sulfamoil]piridin-2-il}-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)propanoico;
- 3-[(2-{5-[etil(fenil)sulfamoil]piridin-2-il}-5-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)metil]benzoato de metilo;
- 3-(2-{5-[etil(fenil)sulfamoil]piridin-2-il}-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)propanoato de metilo;
- {2-[5-(terc-butilsulfamoil)piridin-2-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il}(fenil)acetato de metilo;
- 2-[(2-{5-[etil(fenil)sulfamoil]piridin-2-il}-5-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)metil]benzoato de metilo;
- N-ciclopentil-N-etil-6-[5-oxo-4-(piridin-3-ilmetil)-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piridina-3-sulfonamida;
- N-ciclopentil-N-metil-6-[5-oxo-4-(piridin-3-ilmetil)-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piridina-3-sulfonamida;
- 2-[(1-{5-[etil(fenil)sulfamoil]piridin-2-il}-3-metil-5-óxido-1H-pirazol-4-il)metil]benzoato;
- 2-[5-(azepan-1-ilsulfonil)piridin-2-il]-4-(piridin-3-ilmetil)-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona;
- N-ciclopentil-N-metil-6-[5-oxo-4-(piridin-4-ilmetil)-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piridina-3-sulfonamida;
- N-ciclopentil-N-etil-6-[5-oxo-4-(piridin-4-ilmetil)-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piridina-3-sulfonamida;
- 3-(2-{5-[ciclopentil(metil)sulfamoil]piridin-2-il}-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)-3-fenilpropanoato de metilo;
- N-(2,2-dimetilpropil)-N-metil-6-[5-oxo-4-(piridin-3-ilmetil)-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piridina-3-sulfonamida;
- 6-[5-oxo-4-(piridin-3-ilmetil)-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piridina-3-carboxilato de 2,2-dimetilpropilo;
- N-ciclopentil-N-({6-[5-oxo-4-(piridin-3-ilmetil)-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piridin-3-il}sulfonil)glicinato de metilo;
- 6-(4-bencil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-N-[2-(benciloxi)etil]-N-ciclopentilpiridina-3-sulfonamida;
- 6-(4-bencil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-N-[3-(benciloxi)propil]-N-ciclopentilpiridina-3-sulfonamida;
- 6-(4-bencil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-N-ciclopentil-N-(3-hidroxipropil)piridina-3-sulfonamida;
- 6-(4-bencil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-N-ciclopentil-N-(2-hidroxietil)piridina-3-sulfonamida;
- (1S,2R)-2-[metil({6-[5-oxo-4-(piridin-3-ilmetil)-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piridin-3-il}sulfonil)amino]ciclopentanocarboxilato de metilo;

- 6-(4-bencil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-N-ciclopentil-N-(2,3-dihidroxiopropil)piridina-3-sulfonamida;
- 6-(4-bencil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-N-ciclopentil-N-[2-(dimetilamino)etil]piridina-3-sulfonamida;
- 4-bencil-2-{5-[(4-metilpiperacina-1-il)sulfonil]piridin-2-il}-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona;
- 6-[4-(ciclopentilmetil)-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-N-etil-N-fenilpiridina-3-sulfonamida;
- 5 • 4-bencil-2-{5-[(4-metil-1,4-diazepan-1-il)sulfonil]piridin-2-il}-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona;
- N-(2,2-dimetilpropil)-6-[5-oxo-4-(piridin-3-ilmetil)-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piridina-3-sulfonamida;
- N-(2-metilbutan-2-il)-6-[5-oxo-4-(piridin-3-ilmetil)-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piridina-3-sulfonamida;
- 6-(4-bencil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-N-[(1R,3S)-3-(hidroximetil)ciclopentil]-N-metilpiridina-3-sulfonamida;
- 10 • 6-(4-bencil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-N-metil-N-(1-metilpirrolidin-3-il)piridina-3-sulfonamida;
- 6-(4-bencil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-N-(2-metoxi-2-metilpropil)piridina-3-sulfonamida;
- 6-(4-bencil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)piridina-3-carboxilato de 2,2-dimetilpropilo;
- 6-(4-bencil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-N-ciclopentil-N-[(2R)-2,3-dihidroxiopropil]piridina-3-sulfonamida;
- 6-(4-bencil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-N-(2,3-dihidroxiopropil)-N-fenilpiridina-3-sulfonamida;
- 15 • N-ciclopentil-6-[4-[(4-metoxipiridin-3-il)metil]-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-N-metilpiridina-3-sulfonamida;
- N-metil-N-(2-metilbutan-2-il)-6-[5-oxo-4-(piridin-3-ilmetil)-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piridina-3-sulfonamida;
- 3-(2-{5-[ciclopentil(metil)sulfamoil]piridin-2-il}-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)-3-fenil-N-(2,2,2-trifluoroetil)propanamida;
- 6-(4-bencil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-N-ciclopentil-N-[3-hidroxi-2-(hidroximetil)propil]piridina-3-sulfonamida;
- 20 • 6-(4-bencil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-N-ciclopentil-N-[(2S)-2,3-dihidroxiopropil]piridina-3-sulfonamida;
- 6-[5-oxo-4-(piridin-4-ilmetil)-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piridin-3-carboxilato de 2,2-dimetilpropilo;
- 6-(4-bencil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-N-[(1S,2S)-2-hidroxiciclopentil]piridina-3-sulfonamida;
- N-terc-butil-6-[5-oxo-4-(piridin-4-ilmetil)-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piridina-3-sulfonamida;
- 25 • 4-bencil-2-(5-[[3R]-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]sulfonil]piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona;
- 6-(4-bencil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-N-[1-(dimetilamino)-2-metilpropan-2-il]piridina-3-sulfonamida;
- 6-(4-bencil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-N-metil-N-fenilpiridina-3-sulfonamida;
- 3-{2-[5-(terc-butilsulfamoil)piridin-2-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il}-3-(piridin-3-il)propanoato de metilo;
- 3-{2-[5-(terc-butilsulfamoil)piridin-2-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il}-3-fenilpropanoato de etilo;
- 30 • 6-(4-bencil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-N-terc-butil-N-(2,3-dihidroxiopropil)piridina-3-sulfonamida;
- 6-(4-bencil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-N-(2-hidroxi)etilpiridina-3-sulfonamida;
- Hidrocloruro de N-(2,3-dihidroxiopropil)-6-[5-oxo-4-(piridin-3-ilmetil)-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-N-fenilpiridina-3-sulfonamida;
- Hidrocloruro de 3-(2-{5-[ciclopentil(metil)sulfamoil]piridin-2-il}-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)-3-(piridin-3-il)propanoato de metilo;
- 35

- Hidrocloruro de 6-(4-bencil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-N-ciclopentil-N-[3-(dimetilamino) propil]piridina-3-sulfonamida;

- Hidrocloruro de 6-(4-bencil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-N-ciclopentil-N-[3-(dimetilamino)propil]piridina-3-sulfonamida.

5 En lo que sigue a continuación, se entiende por grupo protector (Pg) un grupo que permite, por una parte, proteger una función reactiva tal como un alcohol o una amina durante una síntesis. Los ejemplos de grupos protectores, así como los métodos de protección y de desprotección se dan en « Protective Groups in Organic Synthesis », Green et al., 3ª Edición (John Wiley & Sons, Inc., Nueva York).

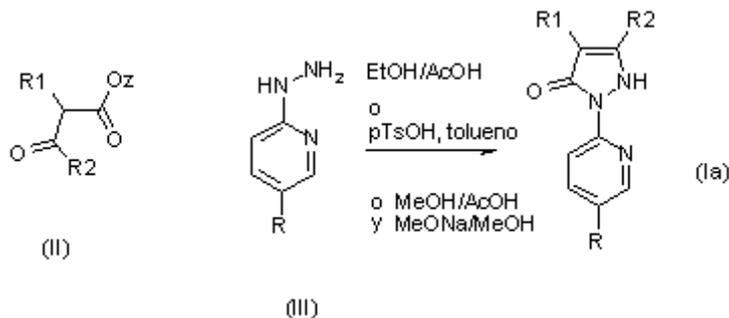
10 Se entiende por grupo saliente (Lg), en el texto que sigue, un grupo nucleófilo que puede escindirse fácilmente de una molécula por rotura de un enlace heterolítico, con salida de un par de electrones. Este grupo puede reemplazarse así fácilmente por un grupo nucleófilo durante una reacción de sustitución, por ejemplo. Dichos grupos salientes son, por ejemplo, los halógenos o un grupo hidroxilo activado tal como un mesilo, tosilo, triflato, acetilo, etc. Ejemplos de grupos salientes así como referencias para su preparación se proporcionan en "Advances in Organic Chemistry", J. March, 3a Edición, Wiley Interscience, p. 310-316.

15 Según la invención, los compuestos de fórmula general (I) se pueden preparar según los procedimientos siguientes.

El esquema 1 describe la síntesis de los compuestos de fórmula (I) para la que R puede ser un grupo -SO<sub>2</sub>-NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, o un grupo -SO<sub>2</sub>-R<sub>4</sub>; R<sub>1</sub> puede ser un grupo heterocicloalquilo que no contiene átomo de nitrógeno, un grupo -W-cicloalquilo(C3-C6), un grupo -W-arilo, un grupo -W-heteroarilo, un grupo -W-heterocicloalquilo, un grupo -W-COOR<sub>5</sub> o un grupo -W-CONR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, con R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> tales como se han definido más arriba; W puede ser un grupo alquileo(C1-C5), y n puede ser 0, 1 ó 2.

Estos compuestos se denominan de aquí en adelante compuestos de fórmula (Ia).

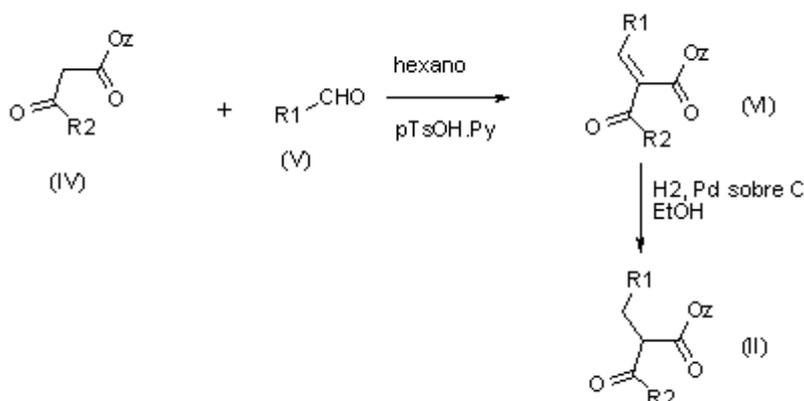
#### Esquema 1



25 En el esquema 1, los compuestos de fórmula (II) para la que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son tales como se han definido para los compuestos de fórmula (Ia) y z representa un grupo alquilo tal como un grupo metilo o etilo, reaccionan con los compuestos de fórmula (III) para resultar en los compuestos de fórmula (Ia) preferentemente en un disolvente prótico tal como una mezcla etanol-ácido acético a una temperatura de 80°C o en un disolvente aprótico tal como tolueno, a una temperatura comprendida entre 80 y 110°C, en presencia de cantidades catalíticas de ácido orgánico tal como ácido paratolueno sulfónico. Alternativamente, pueden obtenerse de manera secuencial por reacción en una mezcla metanol-ácido acético para obtener la hidrazona intermedia seguido de una reacción de ciclación en metanol en presencia de metilato de sodio preferentemente a una temperatura de 40°C.

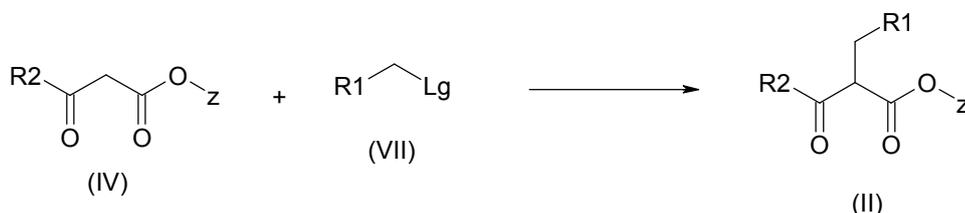
Los compuestos (I) obtenidos se convierten opcionalmente con un ácido o una base en sus sales correspondientes.

## Esquema 2



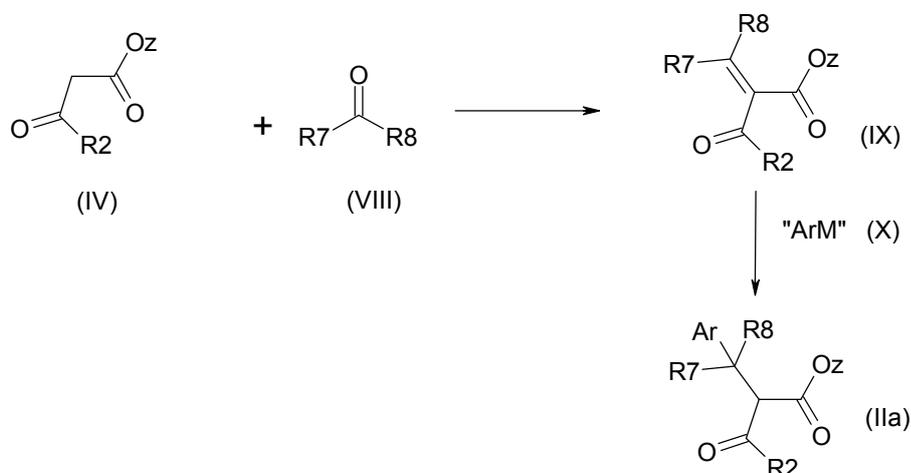
- Los compuestos de fórmula (II) pueden obtenerse según el esquema 2 por una reacción de tipo Knoevenagel entre un betacetoéster de fórmula (IV)  $R_2COCH_2CO_2z$  y un aldehído de fórmula (V)  $R_1CHO$ , para el que  $R_1$  se define tal como anteriormente, y  $R_2$  es un grupo alquilo(C1-C5), -alquil(C1-C5)-alcoxi(C1-C5), halogenoalquilo(C1-C5), un grupo  $-W-COOR_5$ , en el que  $W$  es tal como se ha definido anteriormente;  $z$  representa un grupo alquilo tal como un grupo metilo o etilo, en un disolvente apolar, preferentemente n-hexano, en presencia de una sal de piridinio paratoluensulfonato en cantidad catalítica para dar lugar al compuesto de fórmula (VI), seguido de una etapa de hidrogenación en un disolvente prótico polar, preferentemente etanol en presencia de un catalizador tal como Paladio sobre Carbón.

## Esquema 3



- Alternativamente los compuestos de fórmula (II) pueden obtenerse según el esquema 3 de manera secuencial por desprotonación del betacetoéster (IV) de fórmula  $R_2COCH_2CO_2z$  con una base orgánica de tipo alcoholato, preferentemente metilato de sodio en un disolvente alcohólico, o una base inorgánica tal como potasa o una base más fuerte tal como hidruro de sodio, seguido de la adición de un electrófilo de fórmula (VII)  $R_1-CH_2-Lg$ , en el que  $R_1$  es tal como se ha definido anteriormente y  $R_2$  es un grupo alquilo(C1-C5), -alquil(C1-C5)-alcoxi(C1-C5), halogenoalquilo(C1-C5), un grupo  $-W-COOR_5$ , en el que  $W$  es tal como se ha definido anteriormente y  $z$  es un grupo alquilo tal como un grupo metilo o etilo y  $Lg$  es tal como se ha descrito anteriormente.
- La síntesis de los compuestos de fórmula (II) para la que  $R_1$  es de tipo W-Arilo o W-Heteroarilo con  $W$  representando un grupo alqueno ramificado de fórmula  $-CH(\text{alquilo})(\text{alquilo})$  se describe en el esquema 4. Estos compuestos se denominan de aquí en adelante compuestos de fórmula (IIa).

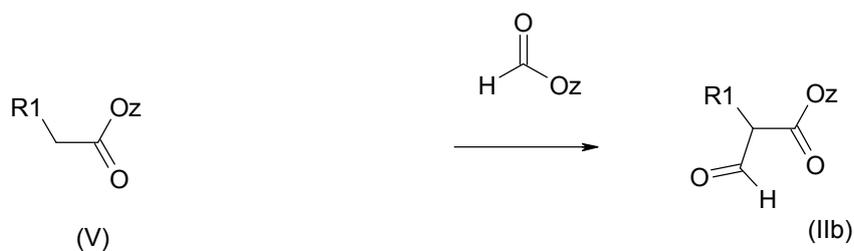
## Esquema 4



Los compuestos de fórmula (IX) se obtienen por condensación de una cetona de fórmula (VIII) R7COR8, con R7 y R8 que pueden ser independientemente o juntos un grupo alquilo de C1 a C4, sobre un betacetoéster de fórmula (IV) R2-CH<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>z en el que R2 se define tal como anteriormente y z es un grupo alquilo tal como un grupo metilo o etilo, en presencia de un ácido de Lewis preferentemente cloruro de cinc en un disolvente tal como anhídrido acético a una temperatura comprendida entre 40°C y 80°C. Los compuestos de fórmula (IIa) se obtienen por adición 1,4 de un compuesto organometálico de fórmula (X) Arilo-Metal (« ArM »), preferentemente un compuesto organomagnesiano de tipo Arilo-MgX, con X que representa un átomo de halógeno tal como un átomo de bromo o de cloro, en presencia de una cantidad catalítica de yoduro de cobre sobre el compuesto de fórmula (IX) en un disolvente anhidro, preferentemente éter etílico.

La síntesis de los compuestos de fórmula (II) para la que R2 es un hidrógeno se describe en el esquema 5. Estos compuestos se denominan de aquí en adelante compuestos de fórmula (IIb).

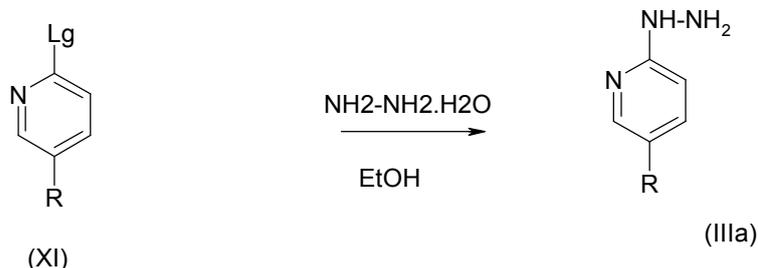
## Esquema 5



Los compuestos de fórmula (IIb) se obtienen por formilación del éster (V) de fórmula R1-CH<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>z en la que R1 se define tal como anteriormente y z es un grupo alquilo tal como un grupo metilo o etilo. La etapa de formilación consiste en hacer reaccionar preferentemente formiato de metilo o de etilo sobre el éster (V) en presencia, bien de sodio metálico en un disolvente aprótico anhidro tal como éter etílico, a una temperatura comprendida entre 0°C y 30°C, bien en presencia de un ácido de Lewis tal como tetracloruro de titanio, de una base orgánica como tributilamina en presencia de cantidades catalíticas de trimetilsililtrifluorometanosulfonato en un disolvente aprótico tal como tolueno a una temperatura comprendida entre 50 °C y 60°C.

Cuando no son comerciales, la síntesis de los compuestos de fórmula (III) para la que R representa un grupo halogenoalquilo o -CO<sub>2</sub>R5 con R5 tal como se ha descrito anteriormente se describe en el esquema 6. Estos compuestos se denominan de aquí en adelante compuestos de fórmula (IIIa).

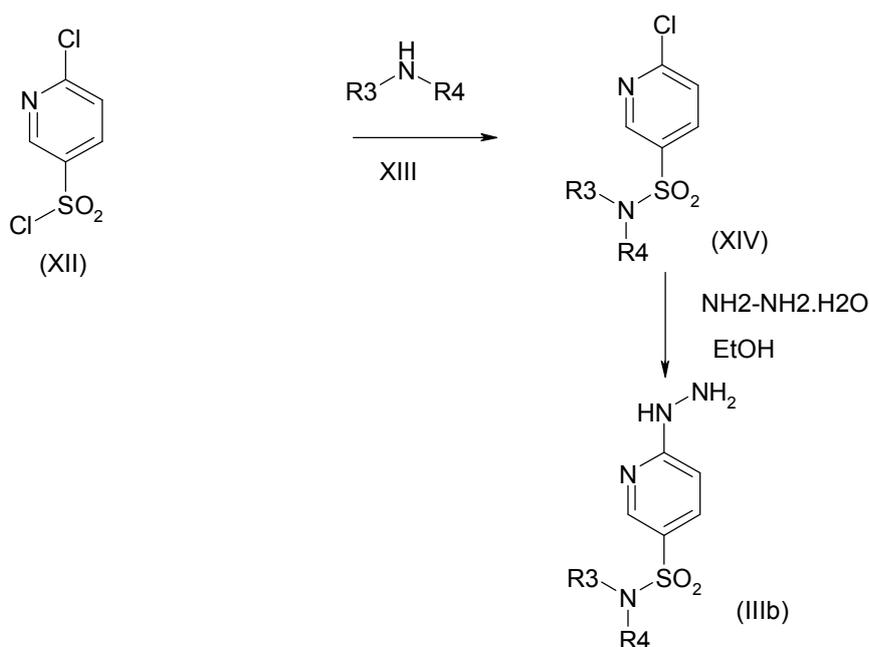
## Esquema 6



5 Los compuestos de fórmula (IIIa) se obtienen a partir del compuesto XI, con Lg y R tales como se han definido anteriormente, por adición de hidrato de hidrazina, preferentemente en un disolvente prótico tal como EtOH a una temperatura comprendida entre 60 y 80°C.

La síntesis de los compuestos de fórmula (III) para la que R representa un grupo  $-\text{SO}_2\text{NR}_3\text{R}_4$  y R3 y R4 son tales como se han descrito anteriormente se describe en el esquema 7. Estos compuestos se denominan de aquí en adelante compuestos de fórmula (IIIb).

## Esquema 7



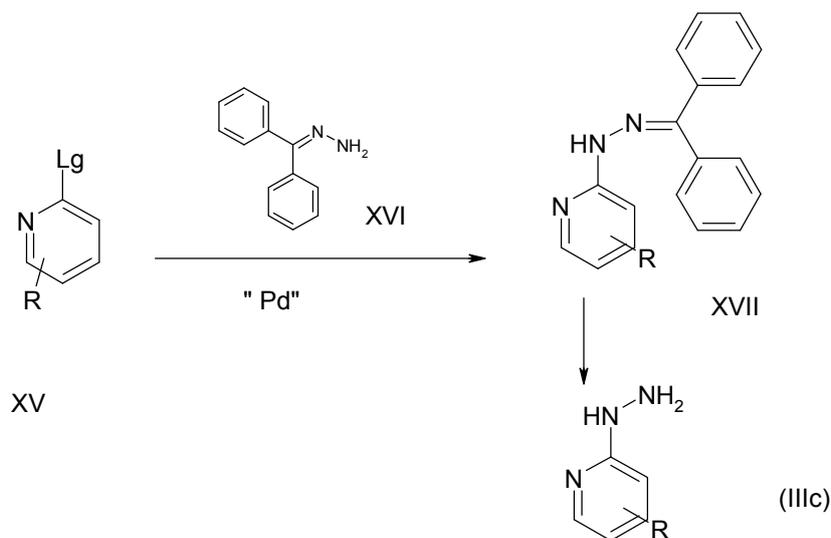
10 Los compuestos de fórmula (IIIb) se obtienen a partir del cloruro de 2-cloro-5-sulfonilpiridina de fórmula (XII), por reacción sobre una amina de fórmula (XIII) R3NHR4 con R3 y R4 tales como se han definido anteriormente, en presencia de una base orgánica, preferentemente trietilamina, en un disolvente polar, preferentemente diclorometano. El compuesto obtenido de fórmula (XIV) se trata con hidrato de hidrazina en un disolvente prótico tal como etanol a 70°C para dar lugar a los compuestos deseados.

15

La síntesis de los compuestos de fórmula (III) para la que R es un grupo  $-\text{alquilo}$ , o alcoxi se describe en el esquema 8. Estos compuestos se denominan de aquí en adelante compuestos de fórmula (IIIc). Los compuestos de fórmula (IIIc) se obtienen a partir del compuesto de fórmula (XV), con Lg y R tales como se han definido anteriormente. La función hidrazina se introduce por una reacción de acoplamiento entre la benzofenona hidrazona de fórmula (XVI) y el compuesto de fórmula (XV) en presencia de una cantidad catalítica de paladio para dar lugar al intermedio de fórmula (XVII), cuya función hidrazina se libera por tratamiento ácido tal como ácido clorhídrico, en una mezcla binaria de disolventes no miscibles tales como tolueno y agua a una temperatura de 100°C.

20

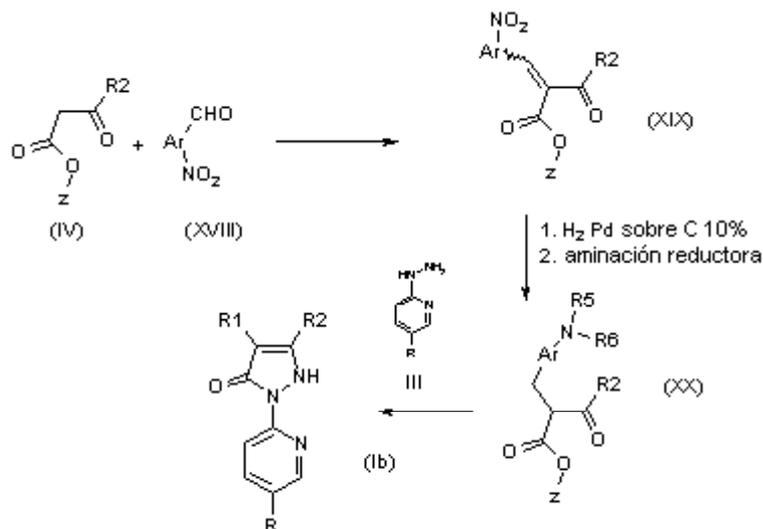
## Esquema 8



El esquema 9 describe la síntesis de los compuestos (I) para la que R1 es un grupo -W-arilo, -W-heteroarilo, estando dichos grupos sustituidos con uno o varios grupos -NR5R6 y en el que W es un grupo alquileo(C1-C5). Estos compuestos se denominan de aquí en adelante compuestos de fórmula (Ib).

5

## Esquema 9



El compuesto de fórmula (XIX) se obtiene por reacción de un compuesto betacetoéster de fórmula (IV) R2COCH2CO2z, siendo R2 un grupo alquilo(C1-C5), -alquil(C1-C5)-alcoxi(C1-C5), halogenoalquilo(C1-C5) y z que representa un grupo alquilo tal como un grupo metilo o etilo, y de un compuesto benzaldehído de fórmula (XVIII) sustituido con uno o varios grupos nitro. El compuesto de fórmula (XX) se obtiene por hidrogenación total en presencia de catalizador tal como paladio sobre carbón en un disolvente prótico tal como etanol, seguido preferentemente de una aminación reductora, en condiciones tales que, cuando R5 y R6 son un grupo metilo, ácido fórmico en presencia de un agente de reducción tal como triacetoxiborohidruro de sodio en un disolvente prótico tal como ácido acético. El compuesto (XX) se pone a reaccionar como se ha descrito en el esquema 1, con el compuesto de fórmula (III) para dar lugar a los compuestos deseados de fórmula (Ib).

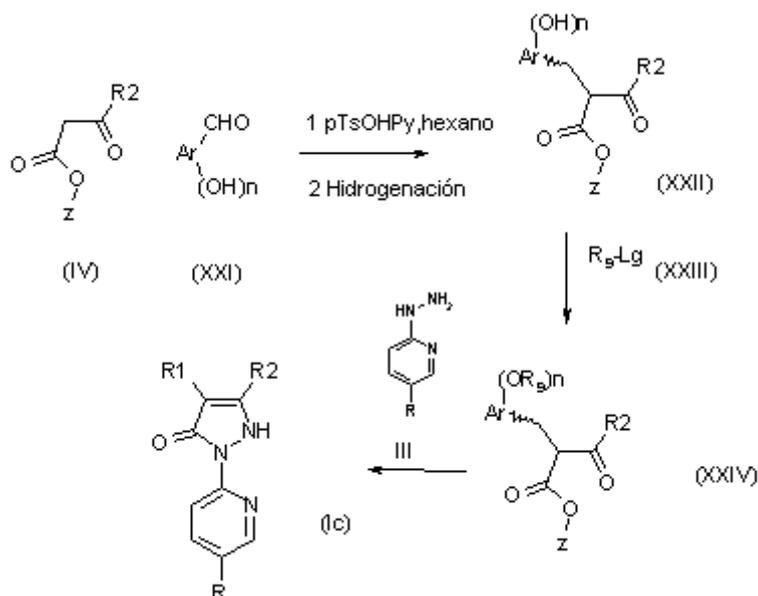
10

15

El esquema 10 describe la síntesis de los compuestos (I) para la que R1 es un grupo -W-arilo, con W que es un grupo alquileo(C1-C5); estando dicho grupo arilo sustituido con uno o varios grupos, -O-alquil(C1-C5)-O-alquil(C1-C5)-alcoxi(C1-C5), -O-alquil(C1-C5)-NR5R6. Estos compuestos se denominan de aquí en adelante compuestos de fórmula (Ic).

20

Esquema 10



El compuesto de fórmula (XXII) se obtiene por reacción de un compuesto betacetoéster de fórmula (IV)  $R_2COCH_2CO_2z$  con  $R_2$  tal como se ha descrito anteriormente y  $z$  representa un grupo alquilo tal como un grupo metilo o etilo y de un compuesto benzaldehído de fórmula (XXI), seguido de una etapa de hidrogenación total en presencia de paladio sobre carbón preferentemente en un disolvente tal como etanol. El compuesto de fórmula (XXIV) se obtiene por una alquilación con un compuesto de fórmula (XXIII)  $R_9\text{-Lg}$ , con  $R_9$  que representa un grupo alquilo (C1-C5), -alquil(C1-C5)-alcoxi(C1-C5), -alquil(C1-C5)- $NR_5R_6$  y  $Lg$  tal como se ha definido anteriormente, en presencia de una base preferentemente inorgánica tal como carbonato de potasio y en un disolvente polar tal como DMF; después se pone a reaccionar como se ha descrito en el esquema 1, con el compuesto de fórmula (III) para dar lugar a los compuestos deseados de fórmula (Ic).

En los ejemplos siguientes, los compuestos de partida, los intermedios y los reactivos, cuando no se describe su modo de preparación, están disponibles comercialmente o se describen en la bibliografía, o bien pueden prepararse según los métodos conocidos por el experto en la técnica.

Los ejemplos siguientes ilustran la preparación de determinados compuestos según la invención. Los números de los compuestos de los ejemplos se corresponden con los de la tabla siguiente que ilustra las estructuras químicas y las propiedades físicas de algunos compuestos según la invención.

Se utilizan las abreviaturas y las fórmulas siguientes:

AcOEt	Acetato de etilo
DCM	Diclorometano
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Sulfóxido de dimetilo
DME	1,2 dimetoxietano
EtOH	Etanol
tBuOH	Terc-butanol
Et <sub>2</sub> O	Éter dietílico
MeOH	metanol
IPrOH	Isopropanol
AcOH	Ácido acético
CH <sub>3</sub> CN	Acetonitrilo

	Et <sub>2</sub> O	Dietiléter
	THF	Tetrahidrofurano
	h	Hora(s)
	HCl	Ácido clorhídrico
5	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	Ácido sulfúrico
	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Carbonato de potasio
	KOH	Hidróxido de potasio
	NH <sub>4</sub> Cl	Cloruro de amonio
	NaHCO <sub>3</sub>	Hidrógenocarbonato de sodio
10	Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	Sulfato de sodio
	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Carbonato de cesio
	TEA	Trietilamina
	TFA	Ácido trifluoroacético
	THF	Tetrahidrofurano
15	T.A.	Temperatura ambiente
	ZnCl <sub>2</sub>	Cloruro de cinc
	PPTS	Ácido Piridinio paratoluenosulfónico
	anh.	anhidro
	Pd-c	Paladio sobre carbón
20	CuI	Yoduro de cobre
	MeCN	Acetonitrilo
	NaI	Yoduro de sodio
	DIEA	Diisopropiltilamina
	TBTU	Tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
25	DCC	N,N-Diciclohexilcarbodiimida
	NMM	4-metilmorfolina
	NMO	4-metilmorfolina N-óxido
	OsO <sub>4</sub>	Tetróxido de osmio
	Pd(OAc) <sub>2</sub>	Acetato de paladio
30	P(OTol) <sub>3</sub>	Tri(o-tolil)fosfina
	pTsOH	ácido paratoluenosulfónico
	tr	Tiempo de retención;
	T	tiempo
	T°C	temperatura en °C
35	Min	minuto
	PF	punto de fusión

Los espectros de resonancia magnética del protón (RMN1H), tales como se describen más adelante, se registran a 400MHz en DMSO-d6, utilizando el pico del DMSO-d5 como referencia. Los desplazamientos químicos  $\delta$  se expresan en partes por millón (ppm). Las señales observadas se expresan así: s = singlete; sl = singlete ancho; d = doblete; dd = doblete de doblete; dt = doblete de triplete; t = triplete; m = masivo; H = protón.

- 5 Los espectros de masa se obtienen en las condiciones de acoplamiento LC/MS siguientes:

Método 1: Columna Jsphere33x2 mm; 4 $\mu$ M;

Eluyentes: A = H<sub>2</sub>O +0,05%TFA; B = CH<sub>3</sub>CN +0,05 %TFA;

T0:98%A; T1,0 a T5,0min:95%B;

Método 2: Columna: Acquity BEH C18 (50 x 2,1 mm; 1,7  $\mu$ M);

- 10 Eluyentes: A = H<sub>2</sub>O +0,05%TFA; B = CH<sub>3</sub>CN +0,035TFA;

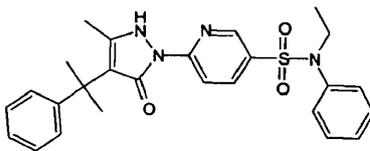
T0:98%A; T1,6 a T2,1min:100%B; T2,5 a T3min: 98%A;Caudal 1,0mL/min- T°C=40°C, inyección 2  $\mu$ L.

Método 3: Columna Kromasil C18 (50x2,1mm; 3,5 $\mu$ m);

Eluyentes: A CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>NH<sub>4</sub> + 3%CH<sub>3</sub>CN; B= CH<sub>3</sub>CN;

T0:100%A; T5,5 a T7min: 100% B;T7,1 a T10min:100% B; Caudal 0,8mL/min - T°C=40°C - Inyección 5 $\mu$ L.

- 15 **EJEMPLO 1:** N-etil-6-[3-metil-4-(1-metil-1-feniletíl)-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-N-fenilpiridina-3-sulfonamida (Compuesto n°77 de la tabla I)



### 1.1. 2-acetil-3-metilbut-2-enoato de metilo

- 20 A una mezcla de 9,54 g (70 mmoles) de ZnCl<sub>2</sub> anh., de 53,9 mL (500 mmoles) de metilacetoacetato, y de 55 mL 750 mmoles) de acetona, se añaden 64 mL de anhídrido acético. El medio de reacción se calienta 3 días a 50°C, se diluye con 1 L de DCM y se lava con agua (3X100 mL). La fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra bajo presión reducida. El resto obtenido se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente ciclohexano / AcOEt de 0 a 10 % de AcOEt. Después de concentrar bajo presión reducida, se obtienen 51,5 g de 2-acetil-3-metilbut-2-enoato de metilo en forma de un aceite incoloro.

- 25 Rendimiento = 70 %.

RMN <sup>1</sup>H, CDCl<sub>3</sub>, 400MHz,  $\delta$  (ppm): 3,79 (s, 3H); 2,29 (s, 3H); 2,12 (s, 3H); 1,97 (s, 3H).

### 1.2. 2-acetil-3-metil-3-fenilbutanoato de metilo

- 30 A una suspensión de 146 mg (0,8mmoles) de CuI (I) anh. en 5 mL de éter anh. se añaden, a 0°C, bajo flujo de argón, 3,6 mL (10,9 mmoles) de una disolución 3M en Et<sub>2</sub>O de bromuro de fenilmagnesio. Después de 1/2h de agitación a 0°C, se añade de una vez 1 g (6,4 mmoles) de 2-acetil-3-metilbut-2-enoato de metilo. Se deja que vuelva a TA y la agitación se continúa 18h. La mezcla de reacción se trata con 100 mL de una disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl, se decanta y la fase orgánica se trata de nuevo con 100mL de una disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl. Las fases acuosas se extraen con 4x100 mL de DCM. Las fases orgánicas se reúnen, se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh. y se concentran bajo presión reducida. Después de purificar por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con una mezcla de ciclohexano/AcOEt 95:5, se obtiene 1 g de 2-acetil-3-metil-3-fenilbutanoato de metilo en forma de un aceite incoloro.

- 35 Rendimiento = 67%.

RMN <sup>1</sup>H, CDCl<sub>3</sub>, 400MHz,  $\delta$  (ppm): 7,4-7,2 (m, 5H); 3,9 (s, 1H); 3,8 (s, 3H); 1,90 (s, 3H); 1,6 (s, 3H), 1,55 (s, 3H).

### 1.3. N-etil-6-[3-metil-4-(1-metil-1-feniletíl)-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-N-fenilpiridina-3-sulfonamida

- 40 A una disolución de 200 mg (0,85 mmoles) de 2-acetil-3-metil-3-fenilbutanoato de metilo en 2mL de una mezcla EtOH/AcOH (1:1), se añaden 249 mg (0,85 mmoles) de N-etil-6-hidrazino-N-fenilpiridina-3-sulfonamida y se calienta la mezcla de reacción durante 2 h a 90°C. Después de concentrar bajo presión reducida, el resto se recoge con 100 mL de DCM, se lava con 2 X 30 mL de una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra, se

concentra bajo presión reducida y se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente ciclohexano/AcOEt de 0 a 20% de AcOEt. Después de concentrar bajo presión reducida, se obtienen 312 mg de un aceite amarillo que se espesa en 20 mL de pentano. El sólido obtenido se filtra y se seca en vacío. Se obtienen 178 mg de N-etil-6-[3-metil-4-(1-metil-1-feniletíl)-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-N-fenilpiridina-3-sulfonamida en forma de un polvo blanco.

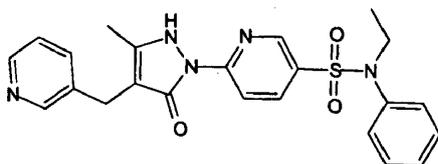
Rendimiento = 44%

PF(°C) = 122

M = C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S = 476; M+H = 477; Método 2: Tr=1,54 min

RMN <sup>1</sup>H, d6-DMSO, 400MHz, δ (ppm): 12,0 (s ancho, 1H); 8,55 (s a, 1H); 8,45 (s, 1H); 8,1 (d, 1H); 7,5-7,3 (m, 7H); 7,2 (m, 1H); 7,1 (d, 2H); 3,65 (q, 2H); 1,9 (s, 3H); 1,7 (s, 6H); 1,0 (t, 3H).

Ejemplo 2: N-etil-6-[3-metil-5-oxo-4-(piridin-3-ilmetil)-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-N-fenilpiridina-3-sulfonamida (Compuesto n°43 de la tabla I)



### 2.1. (2E/Z)-3-oxo-2-(piridin-3-ilmetiliden)butanoato de metilo

Una mezcla de 10 g (86 mmoles) de 3-oxobutanoato de metilo, 9,2 g (86 mmoles) de piridina-2-carboxaldehído y de 70 mg (1,1 mmoles) de PPTS en 27 mL de hexano se calienta a reflujo 48h en un montaje de Dean&Stark. El medio se concentra bajo presión reducida, se recoge con 50 mL de AcOEt, se lava sucesivamente con agua (2×100 mL), disolución salina concentrada (100 mL), se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra bajo presión reducida. Se obtienen 17,6 g de (2E/Z)-3-oxo-2-(piridin-3-ilmetiliden)butanoato de metilo en forma de un aceite amarillo que se utiliza tal cual en la etapa siguiente.

Rendimiento = 99%.

RMN <sup>1</sup>H, CDCl<sub>3</sub>, 400MHz, δ (ppm): 8,7 (s, 1H); 8,5 (d, 1H); 8,00 (d, 1H); 7,6 (s, 1H); 7,35 (dd, 1 H); 3,7 (s, 3H); 2,3 (s, 3H).

### 2.2. 3-oxo-2-(piridin-3-ilmetil)butanoato de metilo

En un aparato de Parr, se hidrogena una mezcla de 14 g (68 mmoles) de (2E/Z)-3-oxo-2-(piridin-3-ilmetiliden)butanoato de metilo en 200 mL de MeOH y 2,2 g de Pd/C 10% 48 h bajo 7 bares. A continuación, la mezcla de reacción se filtra sobre papel whatman GF/F y se concentra a presión reducida. Se obtienen así 14 g de 3-oxo-2-(piridin-3-ilmetil)butanoato de metilo en forma de un aceite amarillo oscuro utilizado tal cual en la etapa siguiente.

Rendimiento = 99%.

RMN <sup>1</sup>H, CDCl<sub>3</sub>, 400MHz, δ (ppm): 8,5 (m, 2H); 7,28 (d1H); 7,21 (dd1H); 3,78 (t, 1H); 3,71 (s, 3H); 3,16 (dd, 2H); 2,23 (s, 3H).

### 2.3 Hidrocloreto de N-etil-6-[3-metil-5-oxo-4-(piridin-3-ilmetil)-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-N-fenilpiridina-3-sulfonamida

Una disolución de 300 mg (1,45 mmoles) de 3-oxo-2-(piridin-3-ilmetil)butanoato de metilo y de 423 mg (1,45 mmoles) de N-etil-6-hidrazino-N-fenilpiridina-3-sulfonamida en 4 mL de una mezcla EtOH/AcOH (1:1) se calienta durante 4 h a 85°C. Después de volver a TA, el precipitado obtenido, se filtra y se lava sucesivamente con Et<sub>2</sub>O (20 mL) y pentano (20 mL). Se aíslan 210 mg de un residuo que se recoge con 40 mL de agua, 2 mL de acetonitrilo y 0,48 mL de una disolución de HCl 0,2N antes de ser liofilizado. Se obtienen así 220 mg de hidrocloreto de N-etil-6-[3-metil-5-oxo-4-(piridin-3-ilmetil)-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-N-fenilpiridin-3-sulfonamida en forma de un liofilizado blanco.

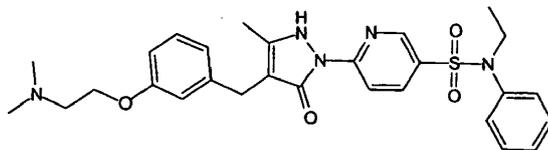
Rendimiento = 33 %.

PF(°C) = 128

M = C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S = 449; M+H = 450; Método 2: Tr=0,85min

RMN <sup>1</sup>H, d6-DMSO, 400MHz, δ (ppm): 12,5 (s ancho, 1H); 8,90 (s, 1H); 8,8 (d, 1H); 8,6 (d, 1H); 8,5 (d, 1H); 8,4 (s, 1H); 8,2 (dd, 1H); 8,05 (dd, 1H); 7,4 (m, 3H); 7,1 (d, 2H); 3,8 (s, 2H); 3,65 (q, 2H); 2,3 (s, 3H); 1,0 (t, 3H).

**Ejemplo 3:** Hidrocloruro de 6-(4-{3-[2-(dimetilamino)etoxi]bencil}-3-metil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-N-etil-N-fenilpiridina-3-sulfonamida (Compuesto n°56 de la tabla I)



### 3.1. (2E/Z)-2-[(3-hidroxifenil)metiliden]-3-oxobutanoato de metilo.

5 Según el procedimiento descrito en el ejemplo 2.1, se obtienen, a partir de 5 g de 3 hidroxibenzaldehído y 4,75g de 3-oxobutanoato de metilo, 2,5 g de (2E/Z)-2-[(3-hidroxifenil)metiliden]-3-oxobutanoato de metilo en forma de un polvo amarillo claro.

Rendimiento = 27%

10 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz, δ (ppm): 7,4 (s, 1H); 7,2 (m, 1H); 6,9-6,8 (m, 2H); 5,1 (s, 1H); 3,8 (s, 3H); 2,4 (s, 3H); 2,4 (s, 3H).

### 3.2. 2-(3-hidroxibencil)-3-oxobutanoato de metilo

Según el procedimiento descrito en el ejemplo 2.2, se obtienen, a partir de 2,5 g de (2E/Z)-2-[(3-hidroxifenil)metiliden]-3-oxobutanoato de metilo, 2,5 g de 2-(3-hidroxibencil)-3-oxobutanoato de metilo en forma de una cera translúcida.

15 Rendimiento = 99%

RMN <sup>1</sup>H CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, δ (ppm): 7,15 (t, 1H); 6,7-6,85 (m, 3H); 5,6 (s, 1H); 3,7 (s, 3H); 3,15 (d, 2H); 2,25 (s, 3H).

### 3.3. 2-{3-[2-(dimetilamino) etoxi]bencil}-3-oxobutanoato de metilo

20 Una mezcla de 1,5 g (6,75 mmoles) de metil 2-(3-hidroxibencil)-3-oxobutanoato de metilo, de 6,6 g (20,25 mmoles) de Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> anh, de 0,1 g (0,67 mmoles) de NaI y de 1 g (7,1 mmoles) de hidrocloruro de cloruro de 2-dimetilaminoetilo en 20 mL de CH<sub>3</sub>CN anh. se calienta durante 4 h a 90°C y se agita una noche a TA. El medio de reacción se filtra y se concentra bajo presión reducida. El resto obtenido se recoge con DCM (100 mL), se lava con disolución salina concentrada (30 mL), se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra, se concentra bajo presión reducida, y se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente DCM/MeOH de 0 a 10 % de MeOH. Después de concentrar bajo presión reducida, se obtienen 409 mg de 2-{3-[2-(dimetilamino) etoxi]bencil}-3-oxobutanoato de metilo en forma de una cera marrón.

25

Rendimiento = 19,5 %.

RMN <sup>1</sup>H, CDCl<sub>3</sub>, 400MHz, δ (ppm): 7,2 (t, 1H); 6,7-6,8 (m, 3H); 4,1 (t, 2H); 3,8 (t, 1H); 3,7 (s, 3H); 3,15 (d, 2H); 2,8 (t, 2H); 2,4 (s, 6H); 2,3 (s, 3H).

### 3.4. Hidrocloruro de 6-(4-{3-[2-(dimetilamino)etoxi]bencil}-3-metil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-N-etil-N-fenilpiridina-3-sulfonamida

30

Según el procedimiento descrito en el ejemplo 2.3, se obtienen, a partir de 195 mg de 2-{3-[2-(dimetilamino)etoxi]bencil}-3-oxobutanoato de metilo y de 194 mg de N-etil-6-hidrazino-N-fenilpiridina-3-sulfonamida, 70 mg de hidrocloruro de 6-(4-{3-[2-(dimetilamino)etoxi]bencil}-3-metil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-N-etil-N-fenilpiridina-3-sulfonamida en forma de un liofilizado blanco. Rendimiento = 20 %.

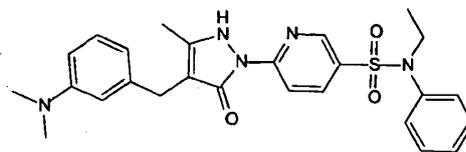
35 PF(°C) = 124

M = C<sub>28</sub>H<sub>33</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S = 535; M+H = 536; Método 2: Tr=0,98 min

RMN <sup>1</sup>H, d<sub>6</sub>-DMSO, 400MHz, δ (ppm): 12,0 (s ancho, 1H); 10,0 (s a, 1H); 8,6 (d, 1H); 8,4 (s, 1H); 8,1 (d, 1H); 7,4 (m, 3H); 7,25 (t, 1H); 7,15 (d, 2H); 6,9 (d, 2H); 6,8 (d, 1H); 4,3 (t, 2H); 3,6 (c, 2H); 3,5 (s, 2H); 3,4 (t, 2H); 2,8 (s, 6H); 2,2 (s, 3H); 1,0 (t, 3H).

40

**Ejemplo 4:** 6-{4-[3-(dimetilamino)bencil]-3-metil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-N-etil-N-fenilpiridina-3-sulfonamida (Compuesto n°53 de la tabla I)



4.1. (2Z/E)-2-[(4-nitrofenil)metiliden]-3-oxobutanoato de metilo

- 5 Según el procedimiento descrito en el ejemplo 2.1, se obtienen, a partir de 6,18 g de 4 nitrobenzaldehído y 4,75 g de 3-oxobutanoato de metilo, 4,2 g de (2Z/E)-2-[(4-nitrofenil)metiliden]-3-oxobutanoato de metilo en forma de aceite.

Rendimiento = 41 %.

RMN <sup>1</sup>HCDCl<sub>3</sub>, 400MHz, δ (ppm): 8,4 (s, 1H); 8,3 (d, 1H); 7,8 (d, 1H); 7,6 (m, 2H); 3,9 (s, 3H); 2,5 (s, 3H).

4.2. 2-(4-aminobencil)-3-oxobutanoato de metilo

- 10 Según el procedimiento descrito en el ejemplo 2.2, se obtienen, a partir de 4,2 g de I (2Z/E)-2-[(4-nitrofenil)metiliden]-3-oxobutanoato de metilo, 2 g de metil 2-(4-aminobencil)-3-oxobutanoato de metilo en forma de aceite.

RMN <sup>1</sup>H, CDCl<sub>3</sub>, 400MHz, δ (ppm): 7,1 (t, 1H); 6,6-6,5 (m, 3H); 3,9 (t, 1H); 3,8 (s, 3H); 3,7 (s ancho, 2H); 3,1 (d, 2H); 2,2 (s, 3H).

Rendimiento = 54%

- 15 4.3 2-[4-(dimetilamino)bencil]-3-oxobutanoato de metilo

A una mezcla de 1,5 g (6,78 mmoles) de 2-(4-aminobencil)-3-oxobutanoato de metilo, de 40 µl (0,04 mmoles) de AcOH y de 5,1 mL (67,8 mmoles) de una disolución acuosa al 37% en formaldehído en 13 mL de CH<sub>3</sub>CN, se añaden a 0°C en pequeñas partes, 4,3 g (20,34 mmoles) de triacetoxiborohidruro de sodio. Se deja que el medio de reacción vuelva progresivamente a TA y la agitación se continúa 12 h. La mezcla de reacción se vierte sobre 50 mL de una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y 30 g de hielo, se extrae con AcOEt (2X100 mL), se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra, y se concentra bajo presión reducida, y se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente ciclohexano / AcOEt de 0 a 50 % AcOEt. Después, se obtienen 344 mg de 2-[4-(dimetilamino)bencil]-3-oxobutanoato de metilo en forma de un aceite amarillo.

Rendimiento: 20%

- 25 RMN <sup>1</sup>H, CDCl<sub>3</sub>, 400MHz, δ (ppm): 7,1 (t, 1H); 6,65 (d, 1H); 6,55 (m, 2H); 3,9 (t, 1H); 3,8 (s, 3H); 3,2 (d, 2H); 3,0 (s, 6H); 2,2 (s, 3H).

4.4. 6-{4-[3-(dimetilamino)bencil]-3-metil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-N-etil-N-fenilpiridina-3-sulfonamida

- 30 Según el procedimiento descrito en el ejemplo 1.3, se obtienen, a partir de 172 mg de 2-[4-(dimetilamino)bencil]-3-oxobutanoato de metilo y de 202 mg de N-etil-6-hidrazino-N-fenilpiridina-3-sulfonamida, 138 mg de 6-{4-[3-(dimetilamino)bencil]-3-metil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-N-etil-N-fenilpiridina-3-sulfonamida en forma de un sólido blanco.

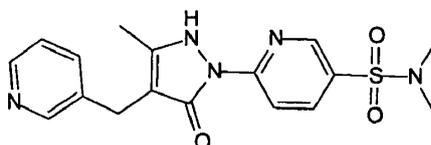
Rendimiento = 41%

PF(°C) = 122

M = C<sub>28</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S = 491; M+H = 492; Método 2: Tr=0,96

- 35 RMN <sup>1</sup>H, d<sub>6</sub>-DMSO, 400MHz, δ (ppm): 12,0 (s ancho, 1H); 8,7 (s ancho, 1H); 8,45 (s, 1H); 8,1 (d, 1H); 7,4 (m, 3H); 7,2 (d, 2H); 7,1 (t, 1H); 6,7 (s, 1H); 6,5 (d, 2H); 3,7 (q, 2H); 3,5 (s, 2H); 2,9 (s, 6H); 2,15 (s, 3H); 1,0 (t, 3H).

**Ejemplo 5:** N,N-dimetil-6-[3-metil-5-oxo-4-(piridin-3-ilmetil)-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piridina-3-sulfonamida (Compuesto n°66 de la tabla I)



5.1. 6-cloro-N,N-dimetilpiridina-3-sulfonamida

A una mezcla de 4,7 mL (9,43 mmoles) de dimetilamina (2N en THF) y de 2,6 mL (18,86 mmoles) de TEA en 20 mL de THF, se añade, a 0°C, gota a gota una disolución de 2 g (9,43 mmoles) de cloruro de 6-cloropiridina-3-sulfonilo (preparado según el documento WO9840332) en 5 mL de THF. Después de 40 minutos de agitación a 0°C, el medio de reacción se recoge con 40 mL de AcOEt, se lava con agua (2 X 40 mL) y disolución salina concentrada (40 mL), se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra bajo presión reducida. Se obtienen 1,93 g de 6-cloro-N,N-dimetilpiridina-3-sulfonamida en forma de un sólido marrón utilizado tal cual en la etapa siguiente.

Rendimiento = 93%

RMN <sup>1</sup>H CDCl<sub>3</sub>, 400MHz, δ (ppm): 8,8(s, 1H); 8,0 (d, 1H); 7,4 (d, 1H); 2,7(s, 6H).

10 5.2. 6-hidrazino-N,N-dimetilpiridina-3-sulfonamida

Una mezcla de 1,9 g (8,8 mmoles) de 6-cloro-N,N-dimetilpiridina-3-sulfonamida y de 4,6 mL (91,5 mmoles) de hidrazina monohidrato en 10 mL de EtOH se calienta durante 2 h a 80°C. El precipitado obtenido, después de volver a TA, se filtra, se lava con 10 mL de EtOH y se seca en vacío. Se obtienen 1,62 g de 6-hidrazino-N,N-dimetilpiridina-3-sulfonamida en forma de un polvo blanco.

15 RMN <sup>1</sup>H, d6-DMSO, 400MHz, δ (ppm): 8,5 (s ancho, 1H); 8,3 (s, 1H); 7,7 (d, 1H); 6,85 (d, 1H); 4,4 (s, 2H); 2,6 (s, 6H).

5.3. N,N-dimetil-6-[3-metil-5-oxo-4-(piridin-3-ilmetil)-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piridina-3-sulfonamida

Una mezcla de 400 mg (1,85 mmoles) de 6-hidrazino-N,N-dimetilpiridina-3-sulfonamida y de 383 mg (1,85 mmoles) de 3-oxo-2-(piridin-3-ilmetil)butanoato de metilo en 4 mL de una mezcla EtOH/AcOH (1:1), se calienta 4 h a 80°C y se concentra bajo presión reducida. El resto obtenido se recoge con 20 mL de AcOEt, se lava sucesivamente con agua (2 X 20 mL), una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (20 mL), disolución salina concentrada (20 mL), se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra bajo presión reducida. El resto se espesa en 20 mL de una mezcla Et<sub>2</sub>O/pentano (1:1), se filtra y se recristaliza en una mezcla ciclohexano /EtOH. Se obtienen 188 mg de N,N-dimetil-6-[3-metil-5-oxo-4-(piridin-3-ilmetil)-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piridina-3-sulfonamida en forma de cristales blancos.

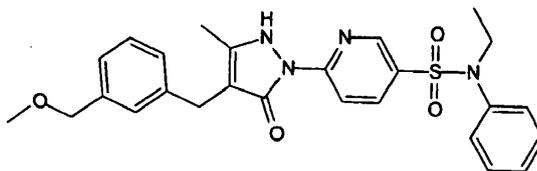
25 Rendimiento = 28 %.

PF(°C) = 212

M = C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S = 373; M+H = 374; Método 2: Tr=0,58 min

RMN <sup>1</sup>H, d6-DMSO, 400MHz, δ (ppm): 12 (sl, 1H); 8,7 (s, 1H); 8,65 (d, 1H); 8,5 (s, 1H); 8,4 (d, 1H); 8,35 (d, 1H); 7,7 (d, 1H); 7,3 (dd, 1H); 3,6 (s, 2H); 2,7 (s, 6H); 2,2 (s, 3H).

30 Ejemplo 6: N-etil-6-[4-[3-(metoximetil)encil]-3-metil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-N-fenilpiridina-3-sulfonamida (Compuesto n°34 de la tabla I)

6.1. 3-(metoximetil)benzoato de metilo

A una disolución de 15 g (65,5 mmoles) de 3-(bromometil)benzoato de metilo en 20 mL de MeOH anh., se añade a TA, gota a gota, una disolución de metilato de sodio en MeOH, preparada previamente a partir de 2,25 g (98,2 mmoles) de sodio en 65 mL de MeOH. El medio de reacción se calienta 4h a 65°C, se concentra bajo presión reducida, se recoge con 500 mL de DCM, se lava con agua (100mL) y disolución salina concentrada (100 mL), se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra bajo presión reducida. Se obtienen 7,8 g de 3-(metoximetil)benzoato de metilo en forma de un aceite que se aplica tal cual en la etapa siguiente.

40 Rendimiento = 66%

RMN <sup>1</sup>H, CDCl<sub>3</sub>, 400MHz, δ (ppm): 8,1 (s, 1H); 8,0 (d, 1H); 7,5 (d, 1H); 7,4 (t, 1H); 4,5 (s, 2H); 4,0 (s, 3H); 3,4 (s, 3H).

6.2. 2-[3-(metoximetil)fenil]metanol

A una disolución de 7,8 g (43,3 mmoles) de 3-(metoximetil) benzoato de metilo en 60 mL de una mezcla THF/dioxano (1:1) se añaden 0,94 g (43,3 mmoles) de borohidruro de litio. El medio de reacción se calienta 3 h a 80°C y se agita una noche a TA. El medio de reacción se recoge con 500 mL de AcOEt, se lava con agua (2X100 mL), se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra bajo presión reducida, se obtienen 5,9 g de 2-[3-(metoximetil)fenil]metanol en forma de un líquido amarillo que se aplica tal cual en la etapa siguiente.

Rendimiento = 90%

RMN <sup>1</sup>H, CDCl<sub>3</sub>, 400MHz, δ (ppm): 7,4-7,2 (m, 4H); 4,7 (s, 2H); 4,5 (s, 2H); 3,4 (s, 3H); 2,4 (sl, 1H).

6.3. 1-(bromometil)-3-(metoximetil)bencono

A una disolución de 5,91 g (38,8 mmoles) de 2-[3-(metoximetil)fenil]metanol en 75 mL de Et<sub>2</sub>O, se añaden a 0°C gota a gota 9,1 mL (97,1 mmoles) de tribromuro de fósforo. Se deja que la mezcla de reacción suba lentamente a TA y la agitación se mantiene 4 h. El producto bruto de la reacción se vierte con precaución sobre una mezcla de 100 g de hielo y 100 mL de MeOH. Después de evaporar el MeOH bajo presión reducida, la fase acuosa se extrae con DCM (2X200 mL). Las fases orgánicas se reúnen, se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtran y después se concentran bajo presión reducida. El resto obtenido se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente ciclohexano / AcOEt de 0 a 20 % de AcOEt.

Se obtienen así 3,25 g de 1-(bromometil)-3-(metoximetil)bencono en forma de aceite.

Rendimiento = 39%

RMN <sup>1</sup>H CDCl<sub>3</sub>, 400MHz, δ (ppm): 7,4-7,1 (m, 4H); 4,45 (s, 2H); 4,35 (s, 2H); 3,3 (s, 3H).

6.4. 2-[3-(metoximetil)encil]-3-oxobutanoato de metilo

A una disolución de 0,34 g (15,1 mmoles) de sodio en 8 mL de MeOH anh., se añaden gota a gota a TA y bajo argón, 1,6 mL (15,1 mmoles) de acetoacetato de metilo. Después de ½ h de agitación, se añaden 3,25 g (15,1 mmoles) de 1-(bromometil)-3-(metoximetil) bencono rápidamente gota a gota y el medio de reacción se calienta 2h30 a 70°C. El medio de reacción se concentra bajo presión reducida y el resto obtenido se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente ciclohexano / AcOEt de 0 a 20% de AcOEt. Se obtienen 3,2 g de 2-[3-(metoximetil)encil]-3-oxobutanoato de metilo en forma de aceite.

Rendimiento = 85%

RMN <sup>1</sup>H, CDCl<sub>3</sub>, 400MHz, δ (ppm): 7,4-7,1 (m, 4H); 4,45 (s, 2H); 3,8 (t, 1H); 3,7 (t, 3H); 3,4 (t, 3H); 3,2 (d, 2H); 2,2 (s, 3H).

6.5. N-etil-6-[4-[3-(metoximetil)encil]-3-metil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-N-fenilpiridina-3-sulfonamida

Según el procedimiento descrito en el ejemplo 1.3, se obtienen, a partir de 300 mg de 2-[3-(metoximetil)encil]-3-oxobutanoato de metilo y de 350 mg de N-etil-6-hidrazino-N-fenilpiridina-3-sulfonamida, 341 mg de N-etil-6-[4-[3-(metoximetil)encil]-3-metil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-N-fenilpiridina-3-sulfonamida en forma de polvo blanco.

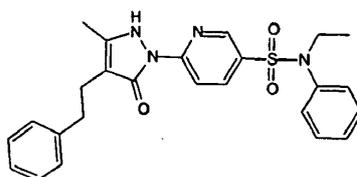
Rendimiento = 58%

PF(°C) = 144

M = C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S = 492; M+H = 493; Método 2: Tr = 1,29 min.

RMN <sup>1</sup>H, d<sub>6</sub>-DMSO, 400MHz, δ (ppm): 12,0 (s ancho, 1H); 8,7 (s ancho, 1H); 8,45 (s, 1H); 8,1 (d, 1H); 7,4 (m, 3H); 7,3-7,1 (m, 6H); 4,35 (s, 2H); 3,6 (c, 2H); 3,5 (s, 2H); 3,3 (s, 3H); 2,15 (s, 3H); 1,0 (t, 3H).

Ejemplo 7: N-etil-6-[3-metil-5-oxo-4-(2-feniletil)-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-N-fenilpiridina-3-sulfonamida (Compuesto n°74 de la tabla I)



7.1. 3-oxo-2-(2-feniletil)butanoato de metilo

Según el procedimiento descrito en el ejemplo 6.4, se obtienen, a partir de 5,16 g de (2-bromoetil)benceno y de 3,2 g de acetoacetato de metilo, 1,9 g de 3-oxo-2-(2-feniletil)butanoato de metilo en forma de un aceite translúcido.

Rendimiento = 31%.

- 5 RMN <sup>1</sup>H, CDCl<sub>3</sub>, 400MHz, δ (ppm): 7,2-7,35 (m, 5H); 3,75 (s, 3H); 3,5 (t, 1 H); 2,5-2,7 (m, 2H); 2,2 (s, 3H); 2,15-2,3 (m, 2H).

7.2. N-etil-6-[3-metil-5-oxo-4-(2-feniletil)-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-N-fenilpiridina-3-sulfonamida

- 10 Según el procedimiento descrito en el ejemplo 1.3, se obtienen, a partir de 264 mg de 3-oxo-2-(2-feniletil)butanoato de metilo y de 351 mg de N-etil-6-hidrazino-N-fenilpiridina-3-sulfonamida, 291 mg de N-etil-6-[3-metil-5-oxo-4-(2-feniletil)-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-N-fenilpiridina-3-sulfonamida, en forma de polvo blanco.

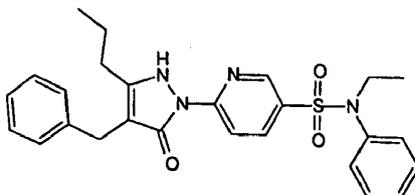
Rendimiento = 53%

PF(°C) =158

M = C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S = 462; M+H = 463; Método 2= 1,35 min

- 15 RMN <sup>1</sup>H, d6-DMSO, 400MHz, δ (ppm): 11,8 (s ancho, 1H); 8,6 (s ancho, 1H); 8,45 (s, 1H); 8,1 (d, 1H); 7,4 (m, 3H); 7,3 (m, 2H); 7,2 (d, 3H); 7,1 (d, 2H); 3,6 (c, 2H); 2,8 (t, 2H); 2,5 (t, 2H); 1,9 (s, 3H); 1,0 (t, 3H).

Ejemplo 8: 6-(4-bencil-5-oxo-3-propil-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-N-etil-N-fenilpiridina-3-sulfonamida (Compuesto n°68 de la tabla I)

8.1. 2-bencil-3-oxohexanoato de etilo

- 20 Según el procedimiento descrito en el ejemplo 6.4, se obtienen, a partir de 2,2 g de bromuro de bencilo y 4 g de etilbutirilacetato, 2,5 g de 2-bencil-3-oxohexanoato de etilo en forma de un aceite translúcido.

Rendimiento = 40%

RMN <sup>1</sup>H, CDCl<sub>3</sub>, 400MHz, δ (ppm): 7,15-7,30 (m, 5H); 4,2 (q, 2H); 3,8 (t, 1H); 3,2 (dd, 2H); 2,5-2,3 (m, 2H); 1,55 (m, 2H); 1,2 (t, 3H); 0,86 (t, 3H).

- 25 8.2. 6-(4-bencil-5-oxo-3-propil-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-N-etil-N-fenilpiridina-3-sulfonamida

Según el procedimiento descrito en el ejemplo 1.3, se obtienen, a partir de 300 mg de 2-bencil-3-oxohexanoato de etilo y de 353 mg de N-etil-6-hidrazino-N-fenilpiridina-3-sulfonamida, 400 mg de 6-(4-bencil-5-oxo-3-propil-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-N-etil-N-fenilpiridina-3-sulfonamida en forma de polvo blanco.

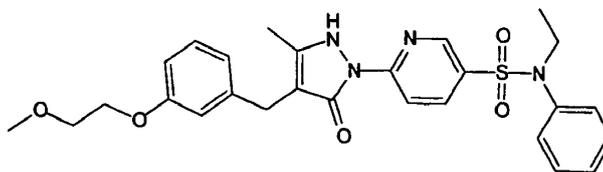
Rendimiento = 69%

- 30 PF(°C) =180

M = C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S = 476; M+H = 477; Método 2: Tr = 1,45 min.

RMN <sup>1</sup>H, d6-DMSO, 400MHz, δ (ppm): 12,0 (s ancho, 1H); 8,6 (s ancho, 1H); 8,45 (s, 1H); 8,1 (d, 1H); 7,45-7,1 (m, 10H); 3,65 (q, 2H); 3,6 (s, 2H); 2,5 (t, 2H); 1,5(m,2H);1,0 (t,3H); 0,9 (t, 3H).

**Ejemplo 9:** N-etil-6-{4-[3-(2-metoxietoxi)bencil]-3-metil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il}-N-fenilpiridina-3-sulfonamida (Compuesto n°38 de la tabla I)



#### 9.1. [3-(2-metoxietoxi)fenil]metanol

- 5 Una mezcla de 10 g (80,6 mmoles) de 3-(hidroximetil)fenol, de 78,4 g (241,7 mmoles) de  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  y de 8,4 mL (88,6 mmoles) de bromoetilmetiléter en 150 mL de  $\text{CH}_3\text{CN}$  se calienta 12h a  $110^\circ\text{C}$ . Después de volver a TA, el medio se filtra, se concentra bajo presión reducida, se recoge con 500 mL de DCM, se lava con disolución salina concentrada (2 X100 mL), se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtra y se concentra bajo presión reducida.

Se obtienen 10,9 g de 3-(2-metoxietoxi)fenil]metanol en forma de aceite amarillo.

- 10 Rendimiento = 75%

RMN  $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ , 400MHz,  $\delta$  (ppm): 7,3 (t, 1H); 6,95 (m, 2H); 6,85 (d, 1H); 4,6 (s, 2H); 4,1 (t, 2H); 3,8 (t, 2H); 3,4 (s, 3H); 2,1 (sl, 1H)

#### 9.2. 1-(bromometil)-3-(2-metoxietoxi)benceno

- 15 Según el procedimiento descrito en el ejemplo 6.3, se obtienen, a partir de 10 g de [3-(2-metoxietoxi)fenil]metanol, 11,8 g de 1-(bromometil)-3-(2-metoxietoxi)benceno, en forma de un aceite.

Rendimiento = 87%

RMN  $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ , 400MHz,  $\delta$  (ppm): 7,3 (m, 1H); 7,0 (m, 2H); 6,9 (d, 1H); 4,45 (s, 2H); 4,15 (t, 2H); 3,75 (t, 2H); 3,4 (s, 3H)

#### 9.3 2-[3-(2-metoxietoxi)bencil]-3-oxobutanoato de metilo

- 20 Según el procedimiento descrito en el ejemplo 6.4, se obtienen, a partir de 5,6 g de 1-(bromometil)-3-(2-metoxietoxi)benceno y de 2,52g de acetoacetato de metilo, 3,44 g de 2-[3-(2-metoxietoxi)bencil]-3-oxobutanoato de metilo, en forma de un aceite amarillo.

RMN  $^1\text{H}$   $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz,  $\delta$  (ppm): 7,2 (t, 1H); 6,75(m,3H); 4,15 (d, 2H); 3,8 (t, 1H); 3,75 (s, 3H); 3,45(s,3H); 3,15 (d, 2H); 2,2 (s, 3H).

- 25 **9.4. N-etil-6-{4-[3-(2-metoxietoxi)bencil]-3-metil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il}-N-fenilpiridina-3-sulfonamida**

Según el procedimiento descrito en el ejemplo 1.3, se obtienen, a partir de 336 mg de 2-[3-(2-metoxietoxi)bencil]-3-oxobutanoato de metilo y de 351 mg de N-etil-6-hidrazino-N-fenilpiridina-3-sulfonamida, 441 mg de N-etil-6-{4-[3-(2-metoxietoxi)bencil]-3-metil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il}-N-fenilpiridina-3-sulfonamida en forma de polvo blanco.

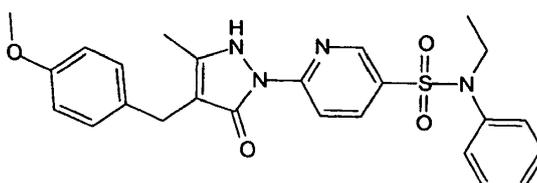
Rendimiento = 70%

- 30 PF( $^\circ\text{C}$ ) =126

M =  $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$  = 522; M+H = 523; Método 2: Tr = 1,27 min.

RMN  $^1\text{H}$ ,  $d_6\text{-DMSO}$ , 400MHz,  $\delta$  (ppm): 12,0 (s ancho, 1H); 8,6 (s ancho, 1H); 8,45 (s, 1H); 8,1 (d, 1H); 7,4 (m, 3H); 7,3-7,1 (m, 3H); 6,8 (d, 2H); 7,1 (d, 1H); 4,1 (d, 2H); 3,6 (m, 4H); 3,5 (s, 2H); 3,3 (s, 3H); 2,1 (s, 3H); 1,0 (t, 3H).

- 35 **Ejemplo 10:** N-etil-6-[4-(4-metoxibencil)-3-metil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-N-fenilpiridina-3-sulfonamida (Compuesto n°54 de la tabla I)



10.1. 2-(4-metoxibencil)-3-oxobutanoato de metilo

Una mezcla de 1,34 g (8,6 mmoles) de 1-(clorometil)-4-metoxibenceno, de 0,93 mL (8,6 mmoles) de acetoacetato de metilo, de 0,24 g (0,86 mmoles) de cloruro de tetrabutilamonio y de 6,9 g de una mezcla másica de  $K_2CO_3/KOH$  (4:1) en 5 mL de tolueno se calienta 5 minutos a  $110^\circ C$  en un microondas. El medio de reacción se recoge con 80 mL de AcOEt, se lava sucesivamente con agua (2 X20 mL), una disolución saturada de  $NaHCO_3$  (20 mL), salmuera (20 mL), se seca sobre  $Na_2SO_4$ , después se concentra bajo presión reducida. El resto obtenido se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente ciclohexano / AcOEt de 0 a 30 % de AcOEt.

Se obtienen así 0,93 g de 2-(4-metoxibencil)-3-oxobutanoato de metilo en forma de aceite amarillo.

Rendimiento = 48%

10 RMN  $^1H$ ,  $CDCl_3$ , 400MHz,  $\delta$  (ppm): 7,2 (d, 1H); 7,1 (d, 1H); 6,8 (m, 2H); 3,8 (s, 3H); 3,75 (t, 1H); 3,7 (s, 3H); 3,2 (m, 2H); 2,2 (s, 3H).

10.2. N-etil-6-[4-(4-metoxibencil)-3-metil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-N-fenilpiridina-3-sulfonamida

Según el procedimiento descrito en el ejemplo 1.3, se obtienen, a partir de 300 mg de 2-(4-metoxibencil)-3-oxobutanoato de metilo y de 371 mg de N-etil-6-hidrazino-N-fenilpiridina-3-sulfonamida, 338 mg de N-etil-6-[4-(4-metoxibencil)-3-metil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-N-fenilpiridina-3-sulfonamida en forma de un polvo blanco.

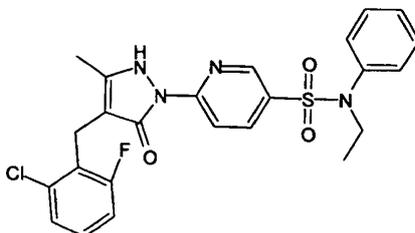
Rendimiento = 56 %.

PF( $^\circ C$ ) = 188

M =  $C_{25}H_{26}N_4O_4S$  = 478; M+H = 479; Método 2: Tr = 1,29 min.

20 RMN  $^1H$ ,  $d_6$ -DMSO, 400MHz,  $\delta$  (ppm): 11,8 (s ancho, 1H); 8,6 (s ancho, 1H); 8,45 (s, 1H); 8,1 (d, 1H); 7,4 (m, 3H); 7,3-7,1 (m, 4H); 6,8 (d, 2H); 3,75 (s, 3H); 3,6 (s, 2H); 3,5 (s, 2H); 2,1 (s, 3H); 1,0 (t, 3H).

Ejemplo 11: 6-[4-(2-cloro-6-fluorobencil)-3-metil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-N-etil-N-fenilpiridina-3-sulfonamida (Compuesto n $^\circ$ 20 de la tabla I)



25 Una mezcla de 52 mg (0,2 mmoles) de 2-(2-cloro-6-fluorobencil)-3-oxobutanoato de metilo, de 73 mg (0,25 mmoles) de N-etil-6-hidrazino-N-fenilpiridina-3-sulfonamida y de 5 mg de pTsOH en 2 mL de tolueno se calienta 12 h a  $110^\circ C$  y se concentra bajo presión reducida. El resto se recoge con 2 mL de DMF, se filtra y el filtrado se cromatografía en fase inversa RP18 eluyendo con un gradiente  $H_2O$  (a 2% TFA) /  $CH_3CN$  de 0 a 100% en  $CH_3CN$ .

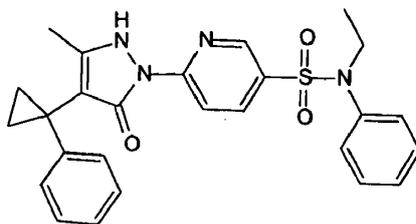
Se obtienen 86mg de 6-[4-(2-cloro-6-fluorobencil)-3-metil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-N-etil-N-fenilpiridina-3-sulfonamida en forma de un polvo blanco; Rendimiento = 99%

30 PF( $^\circ C$ ) = 206

M =  $C_{24}H_{22}ClFN_4O_3S$  = 501. M+H = 502; Método 1

RMN  $^1H$ ,  $d_6$ -DMSO, 400MHz,  $\delta$  (ppm): 11,9 (s ancho, 1H); 8,6 (s ancho, 1H); 8,4 (s, 1H); 8,0 (d, 1H); 7,5-7,3 (m, 5H); 7,2-7,0 (m, 3H); 3,7 (s, 2H); 3,6 (c, 2H); 2,1 (s,3H); 1,0 (t, 3H).

**Ejemplo 12:** N-etil-6-[3-metil-5-oxo-4-(1-fenilciclopropil)-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-N-fenilpiridina-3-sulfonamida (Compuesto n°80 de la tabla I)



### 12.1. 2-acetil-3-fenilbut-3-enoato de metilo

5 Una suspensión de 3,2 g (27,5 mmoles) de 3-oxobutanoato de metilo, de 5,6 g (55,0 mmoles) de fenilacetileno y de 700 mg (0,8 mmoles) de  $^*[\text{ReBr}(\text{CO})_3(\text{THF})]_2$  en 55 mL de tolueno anh. se agita 18 h a 50°C. Después de volver a TA, el medio se concentra bajo presión reducida. El resto obtenido se recoge con 100 mL de DCM, se lava sucesivamente con agua (100 mL) y disolución salina concentrada (100 mL), se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se concentra bajo presión reducida y se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla  
10 DCM/MeOH 99:1. Se obtienen 5 g de 2-acetil-3-fenilbut-3-enoato de metilo en forma de un aceite amarillo.

Rendimiento = 84%

RMN  $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ , 400MHz,  $\delta$  (ppm): 12,6 (s, 1H); 7,3-7,2 (m, 5H); 5,7 (s, 1H); 5,1 (s, 1H); 3,55 (s, 3H); 1,9 (s, 3H).

$^*[\text{ReBr}(\text{CO})_3(\text{THF})]_2$  se prepara fresco a partir de 2 g (4,9 mmoles) de  $\text{ReBr}(\text{CO})_5$  agitado a reflujo en 60 mL de THF anh. durante 16h. Después de concentrar bajo presión reducida y de recrystallizar en 5 mL de n-hexano/THF (1:1) se  
15 obtienen 700 mg de  $[\text{ReBr}(\text{CO})_3(\text{THF})]_2$  en forma de un polvo blanco.

Rendimiento: 35%.

### 12.2. 3-oxo-2(1-fenilciclopropil)butanoato de metilo

A una disolución de 1 g (4,6 mmoles) de 2-acetil-3-fenilbut-3-enoato de metilo en 16 mL de DCM se añaden sucesivamente, gota a gota, 20,8 mL (22,9 mmoles) de una disolución de dietilcinc en disolución 1,1M en tolueno y  
20 3,7 mL (45,8 mmoles) de diyodometano. El medio de reacción se calienta 18 h a reflujo. Después de volver a TA, la mezcla de reacción se trata con 100 mL de agua y se extrae con DCM (3X100 mL). Las fases orgánicas se juntan, se lavan sucesivamente con agua (4X100 mL), disolución salina concentrada (100 mL), se secan sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtran y se concentran bajo presión reducida. El resto obtenido se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla ciclohexano/ACOEt 95:5. Se obtienen 280 mg de 3-oxo-2(1-fenilciclopropil)butanoato  
25 de metilo en forma de aceite amarillo.

Rendimiento = 26%.

RMN  $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ , 400MHz,  $\delta$  (ppm): 7,3-6,9 (m, 5H); 3,7 (s, 1H); 3,6 (s, 3H); 2,0 (s, 3H); 1,4 (s, 2H); 1,25 (s, 2H)

### 12.3. N-etil-6-[3-metil-5-oxo-4-(1-fenilciclopropil)-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-N-fenilpiridina-3-sulfonamida

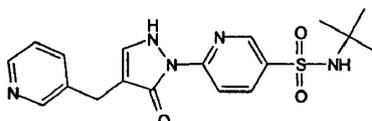
Según el procedimiento descrito en el ejemplo 1.3, se obtienen, a partir de 280 mg de 3-oxo-2-(1-fenilciclopropil)butanoato de metilo y de 352 mg de N-etil-6-hidrazino-N-fenilpiridina-3-sulfonamida, 110 mg de N-etil-6-[3-metil-5-oxo-4-(1-fenilciclopropil)-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-N-fenilpiridina-3-sulfonamida en forma de polvo  
30 blanco.

PF(°C) =146

M =  $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$  =474, M+H=475; Método 2: Tr = 1,44 min.

35 RMN  $^1\text{H}$ ,  $d_6\text{-DMSO}$ , 400MHz,  $\delta$  (ppm): 12,0 (s ancho, 1H); 8,6 (s ancho, 1H); 8,4 (s, 1H); 8,1 (d, 1H); 7,4-7,1 (m, 10H); 3,6 (c, 2H); 2,2 (s, 3H); 1,15 (dd, 4H); 1,0 (t, 3H).

**Ejemplo 14:** Hidrocloruro de N-terc-butil-6-[5-oxo-4-(piridin-3-ilmetil)-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piridina-3-sulfonamida (Compuesto n°98B de la tabla I)



14.1. N-terc-butil-6-cloropiridina-3-sulfonamida

5 A una mezcla de 17,3 mL (165 mmoles) de tercbutilamina y de 69 mL (495 mmoles) de TEA en 330 mL de DCM, se añaden, a 0°C, en pequeñas partes, 35 g (165 mmoles) de cloruro de 6-cloropiridina-3-sulfonilo. Después de 2h de agitación a 0°C, el medio de reacción se recoge con 600 mL de DCM, se lava con agua (1 L), una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (1L) y disolución salina concentrada (1L), se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra bajo presión reducida. Se obtienen 32,4 g de N-terc-butil-6-cloropiridina-3-sulfonamida en forma de un sólido blanco.

Rendimiento = 79%

RMN <sup>1</sup>H CDCl<sub>3</sub>, 400MHz, δ (ppm): 8,8 (s, 1 H); 8,0 (d, 1H); 7,4 (d, 1H); 4,5 (sl, 1H); 1,2 (s, 9H).

14.2 2-formil-3-(piridin-3-il)propanoato de metilo

10 A una suspensión de 2,1 g (90,8 mmoles) de sodio en 55 mL de Et<sub>2</sub>O anh., se añade gota a gota, a 0°C, bajo argón, una mezcla de 15 g (90,8 mmoles) de 3-(piridin-3-il)propanoato de metilo y de 7,3 mL (57,41 mmoles) de formiato de etilo. El medio se agita 12 h a T.A, se recoge con 200 mL de agua y se extrae con 100 mL de Et<sub>2</sub>O. La fase acuosa se acidifica a pH=5 y se extrae con 2X 300 mL de AcOEt. La fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra bajo presión reducida. El resto obtenido se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente DCM/MeOH de 0 a 10% de MeOH. Se obtienen 4,8 g de 2-formil-3-(piridin-3-il)propanoato de metilo en forma de un sólido blanco.

Rendimiento = 28%

RMN <sup>1</sup>H, d6-DMSO, 400MHz, δ (ppm): 11,0 (s ancho, 1H); 8,45 (s, 1 H); 8,4 (d, 1 H); 7,7 (d, 1H); 7,5 (d, 1H); 7,2 (dd, 1H); 3,6 (s, 2H); 3,5 (s, 3H)

20 14.3 N-terc-butil-6-hidrazinilpiridina-3-sulfonamida

Según el procedimiento descrito en el ejemplo 5.2, se obtienen, a partir de 32,4g de N-terc-butil-6-cloropiridina-3-sulfonamida y de 12,9 mL de hidrazina monohidrato, 22,6 g de N-terc-butil-6-hidrazinilpiridina-3-sulfonamida en forma de un sólido blanco.

Rendimiento: 71%

25 RMN <sup>1</sup>H, d6-DMSO, 400MHz, δ (ppm): 8,3 (d, 2H); 7,8 (d, 1H); 7,2 (s, 1H); 7,0 (s ancho, 1H); 4,3 (s ancho, 2H); 1,2 (s, 9H).

14.4. N-terc-butil-6-[5-oxo-4-(piridin-3-ilmetil)-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piridina-3-sulfonamida (Compuesto n°98A de la tabla I)

30 Según el procedimiento descrito en el ejemplo 1.3, se obtienen, a partir de 12g de N-terc-butil-6-hidrazinilpiridina-3-sulfonamida y de 9,1 g de 2-formil-3-(piridin-3-il)propanoato de metilo, 9,92 g de N-terc-butil-6-[5-oxo-4-(piridin-3-ilmetil)-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piridina-3-sulfonamida en forma de un sólido blanco.

RMN <sup>1</sup>H, d6-DMSO, 400MHz, δ (ppm): 8,9 (sl 1H); 8,5 (s ancho, 2H); 8,4 (s, 1H); 8,3 (d, 1H); 7,9 (s, 1H); 7,8 (s, 1H); 7,7 (d, 1H); 7,3 (dd, 1H); 3,6 (s, 2H); 1,2 (s, 9H) Rendimiento = 64%

PF(°C) = 160

35 M = C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S=387; M+H=388; Método 2: Tr= 0,58min.

RMN <sup>1</sup>H, d6-DMSO, 400MHz, δ (ppm): 8,8 (s, 1H); 8,3(sl, 3H); 8,4 (s, 1H); 8,3 (d, 1H); 7,9 (s, 1H); 7,7(d, 1 H); 7,4 (t, 1H); 3,6 (s, 2H); 3,4 (sl, 1H); 1,1 (s, 9H)

14.5 Hidrocloruro de N-terc-butil-6-[5-oxo-4-(piridin-3-ilmetil)-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piridina-3-sulfonamida

40 A 912 mg de N-terc-butil-6-[5-oxo-4-(piridin-3-ilmetil)-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piridin-3-sulfonamida en 20 mL de DCM se añade 1 eq de HCl (4N en dioxano), después se concentra el medio a vacío. Se obtiene 1g de hidrocloruro de N-terc-butil-6-[5-oxo-4-(piridin-3-ilmetil)-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piridin-3-sulfonamida en forma de un polvo blanco.

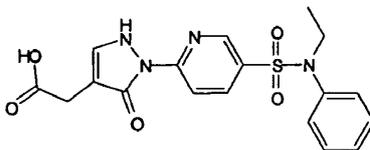
Rendimiento = 100%

PF(°C) = 140°C

45 M = C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S=387; M+H=388; Método 2: Tr= 0,58min.

RMN <sup>1</sup>H, d6-DMSO, 400MHz, δ (ppm): 12,0 (sl, 1H); 8,9 (sl 1H); 8,8 (s, 1H); 8,7 (d, 1H); 8,5 (d, 2H); 8,3 (d, 1H); 8,0 (t, 1H); 7,9 (s, 1H); 7,8 (s, 1H); 3,8 (s, 2H); 1,2 (s, 9H)

Ejemplo 15: Ácido (2-{5-[etil(fenil)sulfamoil]piridin-2-il}-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)acético (compuesto 104 de la tabla I)



#### 15.1 2-formilbutanodioato de etilo

- 5 A una suspensión de 1,32 g (57,41 mmoles) de sodio en 35 mL de Et<sub>2</sub>O anh., se añade gota a gota, a 0°C, bajo argón, una mezcla de 10 g (57,41 mmoles) de butanodioato de etilo y de 4,62 mL (57,41 mmoles) de formiato de etilo. El medio se agita 12 h a T.A, se recoge con 100 mL de agua y se extrae con 100 mL de Et<sub>2</sub>O. La fase acuosa se acidifica a pH=5 y se extrae con 100 mL de Et<sub>2</sub>O. La fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra bajo presión reducida. El resto obtenido se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice en gel de sílice eluyendo con una mezcla ciclohexano/AcOEt 7:3. Se obtienen 4,3 g de 2-formilbutanodioato de etilo en forma de un aceite incoloro.

Rendimiento: 37%

RMN <sup>1</sup>H, RMN <sup>1</sup>H, CDCl<sub>3</sub>, 400MHz, δ (ppm): 10,0 (s, 1H); 7,1 (d, 1H); 4,4-4,2 (m, 5H); 2,9 (dd, 2H); 1,3 (m, 6H);

#### 15.2 Ácido (2-{5-[etil(fenil)sulfamoil]piridin-2-il}-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il) acético

- 15 Una mezcla de 2,17 g (7,42 mmoles) de N-etil-6-hidrazino-N-fenilpiridina-3-sulfonamida y de 1,5 g (7,42 mmoles) de 2-formilbutanodioato de etilo en 15 mL de EtOH se calienta 5h a 80°C. El medio se concentra bajo presión reducida. El precipitado obtenido se tritura en Et<sub>2</sub>O, se filtra y se seca con una bomba. Los 4,1 g de polvo beige obtenidos se añaden a una disolución de 212 mg (9,23 mmoles) de sodio disueltos en 17 mL de MeOH anh. a T.A. y la agitación se continúa 2 h. El medio se concentra a presión reducida, después se solubiliza en 10 mL de agua y 4 mL de sosa 1 N, después se agita 12 h a T.A. El medio se acidifica a continuación hasta pH=5 con ayuda de HCl 1 N, después se extrae con DCM (2x100mL). Las fases orgánicas reunidas se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtran y después se concentran bajo presión reducida. El resto obtenido se espesa en pentano, se filtra y se seca en vacío. Se obtienen 2,1g de ácido (2-{5-[etil(fenil)sulfamoil]piridin-2-il}-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)acético en forma de un polvo blanco.

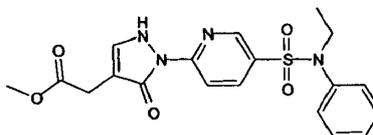
- 25 Rendimiento = 58%

PF(°C) =174°C

M = C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S =402; M+H = 403; Método Tr=1,02 min.

RMN <sup>1</sup>H, d6-DMSO, 400MHz, δ (ppm):12,0(sl,2H); 8,6 (s ancho, 1H); 8,5 (s ancho, 1H); 8,2 (d, 1H); 7,9 (s ancho, 1H); 7,4 (m, 3H); 7,2 (d, 2H); 3,7 (q, 2H); 3,4(s,2H); 1,0 (t, 3H).

- 30 Ejemplo 16: (2-{5-[etil(fenil)sulfamoil]piridin-2-il}-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)acetato de metilo (compuesto 107 de la tabla I)



#### 16.1 (2-{5-[etil(fenil)sulfamoil]piridin-2-il}-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)acetato de metilo

- 35 Una mezcla de 0,5 g (1,24 mmoles) de ácido (2-{5-[etil(fenil)sulfamoil]piridin-2-il}-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)acético y de 0,256 g (1,24 mmoles) de DCC se agita 3h a T.A. El precipitado formado se filtra y el filtrado se concentra bajo presión reducida. El resto obtenido se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla DCM/MeOH 9/1. Se obtienen 0,5 g de 2-{5-[etil(fenil)sulfamoil]piridin-2-il}-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)acetato de metilo en forma de un polvo marrón.

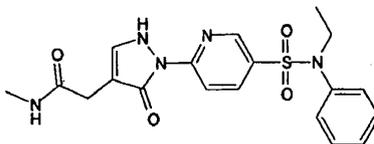
Rendimiento = 96 %.

- 40 PF(°C) =140°C

M = C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S =416 ; M+H = 417; Método 2; Tr = 1,44 min

RMN  $^1\text{H}$ , d6-DMSO, 400MHz,  $\delta$  (ppm): 12,0 (s ancho, 1H); 8,6 (s, 1H); 8,4 (s, 1H); 8,2 (d, 1H); 7,9 (s, 1H); 7,4 (m, 3H); 7,2 (d, 2H); 5,6 (d, 0.5H); 3,75 (q, 2H); 3,7 (s, 3H); 3,3 (d, 1.5H); 1,0 (t, 3H)

**Ejemplo 17:** 2-(2-{5-[etil(fenil)sulfamoil]piridin-2-il}-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)-N-metilacetamida (compuesto 108 de la tabla I)



5

A una mezcla de 0,28 g ( 0,7 mmoles) de ácido (2-{5-[etil(fenil)sulfamoil]piridin-2-il}-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)acético, de 0,61 mL (3,48 mmoles) de DIEA, y de 0,8 mL (1,4 mmoles) de metilamina (2N en disolución en THF) en 2 mL de DCM, se añaden a 0°C 0,33 g (1,04 mmoles) de TBTU. Después de 3h de agitación a T.A, el medio se recoge con 500 mL de DCM, se lava sucesivamente con HCl 0,1N (2x40 mL), una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (2x40mL) y disolución salina concentrada (30 mL), se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentra bajo presión reducida y se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla DCM/MeOH 95:5. Se obtienen 18 mg de 2-(2-{5-[etil(fenil)sulfamoil]piridin-2-il}-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)-N-metilacetamida en forma de un polvo marrón.

10

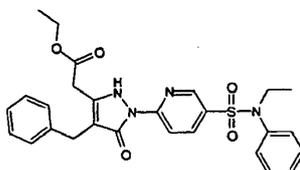
Rendimiento = 6 %.

15 PF(°C) =194°C

M = C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S =415 ; M+H = 416; Método 2 Tr= 0,98

RMN  $^1\text{H}$ , d6-DMSO, 400MHz,  $\delta$  (ppm): 12,0 (s ancho, 1H); 8,6 (s ancho, 1H); 8,5 (s, 1H); 8,2 (d, 1H); 7,8 (s, 2H); 7,5 (m, 3H); 7,2 (d, 2H); 3,6 (c, 2H); 3,1 (s, 2H); 2,6 (s, 3H); 1,0 (t, 3H)

20 **Ejemplo 18:** (4-bencil-1-{5-[etil(fenil)sulfamoil]piridin-2-il}-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-3-il)acetato de etilo (compuesto 106 de la tabla I)



### 18.1 2-bencil-3-oxopentanedioato de dietilo

Bajo argón, y a TA, 1,7 g (74,18 mmoles) de sodio están en 75 mL de EtOH anh. Se añaden a continuación, gota a gota, y a T.A, 13,5 mL (74,2 mmoles) de 3-oxopentanedioato de dietilo, después 8,8 mL (74,2 mmoles) de bromuro de bencilo. El medio se calienta 3h a reflujo, se concentra bajo presión reducida y se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente ciclohexano / AcOEt de 0 a 20% de AcOEt. Se obtienen 8,29 g de 2-bencil-3-oxopentanedioato de dietilo, en forma de un aceite translúcido.

25

Rendimiento = 38%

RMN  $^1\text{H}$ , RMN  $^{13}\text{C}$ , CDCl<sub>3</sub>, 400MHz,  $\delta$  (ppm): 7,4-7,2 (m, 5H); 4,2 (m, 4H); 4,1 (t, 1H); 3,2 (d, 2H); 1,2 (m, 6H);

### 30 18.2. 4-bencil-1-{5-[etil(fenil)sulfamoil]piridin-2-il}-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-3-il) acetato de etilo

Según el procedimiento descrito en el ejemplo 1.3, se obtienen, a partir de 5 g (17,1 mmoles) de 2-bencil-3-oxopentanedioato de dietilo y de 5 g (17,1 mmoles) de N-etil-6-hidrazino-N-fenilpiridina-3-sulfonamida, 3 g de 4-bencil-1-{5-[etil(fenil)sulfamoil] piridin-2-il}-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-3-il) acetato de etilo en forma de un polvo blanco.

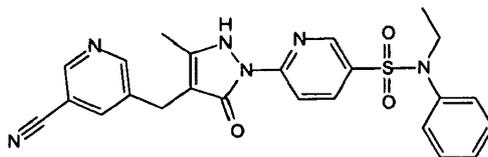
35 Rendimiento = 34%

PF(°C) =156

M = C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S =520; M+H=521 Método 2: Tr=1,52 ,

RMN  $^1\text{H}$ , d6-DMSO, 400MHz,  $\delta$  (ppm): 12,0 (s ancho, 1H); 8,5 (s ancho, 2H); 8,15 (d, 1H); 7,4-7,1 (m, 10H); 4,1 (q, 2H); 3,8-3,6 (m, 6H); 1,2 (t, 3H); 1,0 (t, 3H).

Ejemplo 19: 6-{4-[(5-cianopiridin-3-il)metil]-3-metil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il}-N-etil-N-fenilpiridina-3-sulfonamida (compuesto 97 de la tabla I)



#### 19.1 (5-bromopiridin-3-il)metanol

5 A una disolución de 12 g (59,4 mmoles) de ácido 5-bromopiridina-3-carboxílico en 300 mL de THF anh. bajo argón, se añaden a  $-10^{\circ}\text{C}$ , 6,6 mL de NMM y 5,7 mL (59,4 mmoles) de cloroformiato de etilo. Después de 20 min de agitación a  $-10^{\circ}\text{C}$ , se añaden en pequeñas partes 6,8 g (179,8 mmoles) de borohidruro de sodio. El medio se enfría a  $-70^{\circ}\text{C}$  y se añaden 400 mL de MeOH en 1h30. Se deja que la temperatura suba a TA y la agitación se mantiene 12 h. El medio se concentra bajo presión reducida y se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla DCM/MeOH 98:2. Se obtienen 8,4 g de (5-bromopiridin-3-il)metanol en forma de un aceite amarillo.

Rendimiento = 75%

RMN  $^1\text{H}$ , RMN  $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ , 400MHz,  $\delta$  (ppm): 8,5 (s, 1H); 8,4 (s, 1H); 7,9 (1H,s); 4,6 (s, 2H); 2,8 (sl,1H)

#### 19.2 5-(hidroximetil)piridin-3-carbonitrilo

15 Una mezcla de 4,2 g (22,34 mmoles) de (5-bromopiridin-3-il)metanol, de 5 g (55,84 mmoles) de cianuro de cobre en 22 mL de piridina se calienta 20 h en un tubo sellado a  $160^{\circ}\text{C}$ . Después de volver a TA, el medio se recoge con 10 mL de amoniaco concentrado y 30 mL de una disolución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  y se agita 2h. El medio se extrae con 200 mL de una mezcla DCM/iPrOH (85:15), se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se concentra bajo presión reducida y se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla DCM/MeOH 98:2. Se obtienen 2,13 g de 5-(hidroximetil)piridina-3-carbonitrilo en forma de un sólido blanco.

20 Rendimiento = 51 %.

RMN  $^1\text{H}$ , RMN  $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ , 400MHz,  $\delta$  (ppm): 8,9 (d, 2H); 8,0 (s, 1H); 4,9 (s, 2H); 2,3 (sl,1H)

#### 19.3 5-(clorometil)piridin-3-carbonitrilo

25 A 0,2 g (1,49 mmoles) de 5-(hidroximetil)piridina-3-carbonitrilo en 2 mL de DCM se añade 1 mL (4 mmoles) de HCl 4N en dioxano. La mezcla se concentra bajo presión reducida, se añaden 0,65 mL (8,95 mmoles) de cloruro de tionilo y se calienta 3h a  $60^{\circ}\text{C}$ . Después de volver a T.A., el medio se recoge con 20 mL de tolueno, el precipitado formado se filtra y se trata con 30 mL de DCM y 30 mL de una disolución saturada de  $\text{NaHCO}_3$ . La fase orgánica se separa y se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentra bajo presión reducida. Se obtienen 161 mg de 5-(clorometil)piridina-3-carbonitrilo en forma de aceite.

Rendimiento = 73%

30 RMN  $^1\text{H}$ , RMN  $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ , 400MHz,  $\delta$  (ppm): 8,9 (d, 2H); 8,0 (s, 1H); 3,5 (s, 2H)

#### 19.4 2-[(5-cianopiridin-3-il)metil]-3-oxobutanoato de metilo

35 A una suspensión de 84 mg (2,11 mmoles) de hidruro de sodio (60% en aceite) en 3 ml de DME anh., se añaden bajo argón, a  $0^{\circ}\text{C}$ , 0,23 ml (2,11 mmoles) de acetoacetato de metilo. El medio de reacción se agita 1/2h a  $0^{\circ}\text{C}$  y 1/2h a T.A. y se añaden 161 mg (1,06 mmoles) de 5-(clorometil)piridina-3-carbonitrilo diluido en 1mL de DME y 29 mg (0,11 mmoles) de yoduro de tetrabutilamonio. El medio se calienta a  $65^{\circ}\text{C}$  durante 4h. Después de volver a TA, el medio se recoge con 10mL de agua, se neutraliza por adición de HCl 0,1N, se extrae con AcOEt (2x40 mL), se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se concentra bajo presión reducida y se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla ciclohexano /AcOEt (8:2). Se obtienen 140 mg de 2-[(5-cianopiridin-3-il)metil]-3-oxobutanoato de metilo en forma de un aceite incoloro.

40 Rendimiento = 57%

RMN  $^1\text{H}$ , RMN  $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ , 400MHz,  $\delta$  (ppm): 8,8 (s, 1H); 8,6 (s, 1H); 7,8 (s, 1H); 3,7 (t, 1H); 3,65 (s, 3H); 3,2 (dd, 2H); 2,2 (s, 3H)

#### 19.5 6-{4-[(5-cianopiridin-3-il)metil]-3-metil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il}-N-etil-N-fenilpiridina-3-sulfonamida

45 Según el procedimiento descrito en el ejemplo 1.3, se obtienen, a partir de 125 mg (0,43 mmoles) de 2-[(5-cianopiridin-3-il)metil]-3-oxobutanoato de metilo y de 99 mg (0,43 mmoles) de N-etil-6-hidrazino-N-fenilpiridina-3-

sulfonamida, 103 mg de 6-{4-[(5-cianopiridin-3-il)metil]-3-metil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il}-N-etil-N-fenilpiridina-3-sulfonamida en forma de un polvo amarillo.

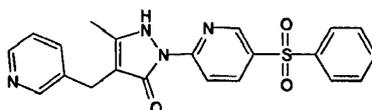
Rendimiento = 51%

PF(°C) = 164

5 M = C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S = 474; M+H = 475; Método 2: Tr= 1,24min.

RMN <sup>1</sup>H, d6-DMSO, 400MHz, δ (ppm): 12,0 (s ancho, 1H); 8,9 (s, 1H); 8,8 (s, 1H); 8,6 (s ancho, 1H); 8,4 (s, 1H); 8,2 (s, 1H); 8,15 (d, 1H); 7,4 (m, 3H); 7,1 (d, 2H); 3,7 (s, 4 H); 2,2 (s, 3H); 1,0 (t, 3H).

Ejemplo 20: 5-metil-2-[5-(fenilsulfonil)piridin-2-il]-4-(piridin-3-ilmetil)-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto 197 de la tabla II)



10

#### 20.1 2-cloro-5-(fenilsulfonil)piridina

Una mezcla de 3,4 g ( 14,3 mmoles) de 2-cloro-5-yodo-piridina, de 1,9 g (17,2 mmoles) de tiofenol, de 0,93 g (17,2 mmoles) de metilato de sodio y de 0,36 g (5,7 mmoles) de cobre en 18 mL de MeOH se calienta 12 h a 80°C. Después de volver a T.A, el medio se recoge con 100 mL de NaOH 1N y el MeOH se evapora bajo presión reducida. El medio de reacción se extrae con AcOEt (2x100mL), la fase orgánica se lava con NaOH 0,1N (2x30 mL), se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentra bajo presión reducida y se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla ciclohexano /AcOEt (8:2). Se obtienen 1,90 g de 2-cloro-5-(fenilsulfonil)piridina en forma de un polvo blanco.

15

Rendimiento = 60%

20 RMN <sup>1</sup>H, RMN <sup>1</sup>H, CDCl<sub>3</sub>, 400MHz, δ (ppm): 8,5 (d, 1 H); 8,3 (s,1H); 7,9 (1 H,s); 7.5-7,4 (m, 5H)

#### 20.2 2-cloro-5-(fenilsulfonil)piridina

A una disolución de 1,9 g (8,57 mmoles) de 2-cloro-5-(fenilsulfonil)piridina en 40 mL de DCM se añade a T.A en 1/4h una suspensión de 4,8 g (21,42 mmoles) de ácido 3-cloro perbenzoico al 77% en 20 mL de DCM. Después de 1h de agitación, el precipitado formado se filtra, el filtrado se recoge con 200 mL de DCM, se lava sucesivamente con 100 mL de sosa 0,2N, 100 mL de una disolución saturada de tiosulfato de sodio, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentra bajo presión reducida y se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla ciclohexano /AcOEt (8:2). Se obtienen 0,67 g de 2-cloro-5-(fenilsulfonil)piridina en forma de un polvo blanco.

25

Rendimiento = 31 %.

RMN <sup>1</sup>H, RMN <sup>1</sup>H, CDCl<sub>3</sub>, 400MHz, δ (ppm): 8,9 (s, 1H);8,1-7,9 (m,3H); 7,6-7,4 (3H,m); 7.3 (m, 1 H)

#### 30 20.3 2-hidrazinil-5-(fenilsulfonil)piridina

Según el procedimiento descrito en el ejemplo 5.2, se obtienen, a partir de 0,67g (2,64 mmoles) de 2-cloro-5-(fenilsulfonil)piridina, 340 mg de 2-hidrazinil-5-(fenilsulfonil)piridina en forma de un polvo blanco.

Rendimiento = 51 %.

RMN <sup>1</sup>H, d6-DMSO, 400MHz, δ (ppm): 9,0 (s, 1H); 8,6 (d, 1H); 8,5 (s, 1H); 8,4 (m, 2H); 8,0 (d, 1H); 7,8-7,5 (m, 3H); 7,3 (m, 1H); 3,3 (s ancho, 1H);

35

#### 20.4 5-metil-2-[5-(fenilsulfonil)piridin-2-il]-4-(piridin-3-ilmetil)-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona

Según el procedimiento descrito en el ejemplo 1.3, se obtienen, a partir de 340 mg ( 1,36 mmoles) de 2-hidrazinil-5-(fenilsulfonil)piridina y de 283 mg (1,36 mmoles) de 3-oxo-2-(piridin-3-ilmetil)butanoato de metilo, 130 mg de 5-metil-2-[5-(fenilsulfonil)piridin-2-il]-4-(piridin-3-ilmetil)-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona en forma de un polvo blanco.

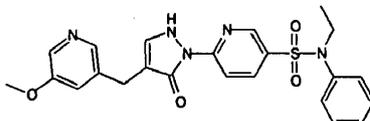
40 Rendimiento = 23%

PF(°C) = 176

M = C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S= 406; M+H = 407; Método 2: Tr=0,78 min.,.

RMN <sup>1</sup>H, d6-DMSO, 400MHz, δ (ppm) 12,0 (sl, 1H); 9,0 (s, 1H); 8,6 (d, 1H); 8,5 (s, 1H); 8,4 (m, 2H); 8,0 (d, 2H); 7,8-7,6 (m, 4H); 7,3 (m, 1H); 3,6 (s, 2H); 2,2 (s, 3H);

Ejemplo 21: Hidrocloruro de N-etil-6-{4-[(5-metoxipiridin-3-il)metil]-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il}-N-fenilpiridina-3-sulfonamida (compuesto 101 de la tabla I)



5

#### 21.1 (2E)-3-(5-metoxipiridin-3-il)prop-2-enoato de metilo

A una suspensión de 3,12 g (78,1 mmoles) de hidruro de sodio (60% en aceite) en 30 mL de THF anh. se añaden, en 45 min, bajo argón y a 0°C, 16,4 g (78,1 mmoles) de (dietoxifosforil)acetato de metilo en 10 mL de THF. La agitación se mantiene 1/2h a 0°C y se añaden 5,1 g (37,2 mmoles) de 5-metoxipiridina-3-carbaldehído en 20 mL de THF anh. gota a gota a 0°C. Después de volver a TA, la mezcla de reacción se trata con 150 mL de agua y se extrae con AcOEt (3X100 mL). Las fases orgánicas se juntan, se lavan sucesivamente con agua (2X20 mL), se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtran y se concentran bajo presión reducida. El resto obtenido se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente ciclohexano / AcOEt de 0 a 40 % de AcOEt. Se obtiene 1g de 1 (2E)-3-(5-metoxipiridin-3-il)prop-2-enoato de metilo en forma de un polvo blanco.

15 Rendimiento = 14%.

RMN <sup>1</sup>H, CDCl<sub>3</sub>, 400MHz, δ (ppm): 8,4 (d, 1H); 7,7 (d, 1H); 7,4 (s, 1H); 6,5 (d, 1H); 3,9 (s, 3H); 3,8 (s, 3H)

#### 21.2 3-(5-metoxipiridin-3-il)propanoato de metilo

En un aparato de Parr, una mezcla de 1 g (5,33 mmoles) de (2E)-3-(5-metoxipiridin-3-il)prop-2-enoato de metilo en 20 mL de MeOH y 0,1 g de Pd/C 10% se hidrogena bajo 7 bares durante 5h. La mezcla de reacción se filtra sobre papel whatman GF/F y se concentra bajo presión reducida. Se obtiene así 1 g de 3-(5-metoxipiridin-3-il)propanoato de metilo en forma de cera utilizada tal cual en la etapa siguiente.

20

Rendimiento = 100%

RMN <sup>1</sup>H, CDCl<sub>3</sub>, 400MHz, δ (ppm): 8,3 (s, 1H); 8,2 (s, 1H); 7,1 (s, 1H); 3,85 (s, 3H); 3,6 (s, 3H); 3,0 (t, 2H); 2,7 (t, 3H).

#### 25 21.3 2-formil-3-(5-metoxipiridin-3-il)propanoato de metilo

Según el procedimiento descrito en el ejemplo 14.2, se obtienen, a partir de 1,04 g (5,33 mmoles) de 3-(5-metoxipiridin-3-il)propanoato de metilo, 600 mg de 2-formil-3-(5-metoxipiridin-3-il)propanoato de metilo en forma de una cera utilizada tal cual en la etapa siguiente.

Rendimiento = 51%

#### 30 21.4 Hidrocloruro de N-etil-6-{4-[(5-metoxipiridin-3-il)metil]-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il}-N-fenilpiridina-3-sulfonamida

Según el procedimiento descrito en el ejemplo 2.3, se obtienen, a partir de 250 mg (1,12 mmoles) de 2-formil-3-(5-metoxipiridin-3-il)propanoato de metilo y de 327 mg (1,12 mmoles) de N-etil-6-hidrazino-N-fenilpiridina-3-sulfonamida, 131 mg de hidrocloruro de N-etil-6-{4-[(5-metoxipiridin-3-il)metil]-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il}-N-fenilpiridina-3-sulfonamida en forma de un liofilizado.

35

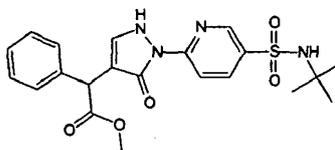
Rendimiento = 25%

PF(°C) = 136

M = C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S = 465; M+H = 466; Método 2: Tr = 0,97 min.,.

40 RMN <sup>1</sup>H, d6-DMSO, 400MHz, δ (ppm): 11,0 (sl, 1H); 8,6 (s, 2H); 8,4 (d, 2H); 8,2 (d, 1H); 8,1 (s, 1H); 7,9 (s, 1H); 7,4 (m, 3H); 7,1 (d, 2H); 4,0 (s, 3H); 3,8 (s, 2H); 3,6 (q, 2H); 1,0 (t, 3H)

Ejemplo 22: {2-[5-(terc-butilsulfamoil)piridin-2-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il}(fenil)acetato de metilo (compuesto 113 de la tabla I)



### 22.1. 3-ciano-3-fenilpropanoato de etilo

- 5 Una mezcla de 64 g (257,8 mmoles) de bencilidenpropanodioato de dietilo, de 17 g (261 mmoles) de cianuro de potasio en 750 mL de EtOH y 75 ml de agua se calienta 18h a 60°C. El medio se concentra bajo presión reducida y se recoge con 500 mL de disolución salina concentrada y se extrae con Et<sub>2</sub>O (2x500mL). Las fases orgánicas se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtran y se concentran bajo presión reducida. Se obtienen 43,5 g de 3-ciano-3-fenilpropanoato de etilo en forma de un sólido y se aplican tal cual en la etapa siguiente.

10 Rendimiento = 83%

### 22.2. Ácido 2-fenilbutanodioico

- 15 Una mezcla de 43,5 g (214 mmoles) de 3-ciano-3-fenilpropanoato de etilo, de 52,2 g (930,4 mmoles) de potasa en 670 mL de EtOH se calienta a reflujo durante 4h. Después de volver a T.A, el medio se concentra en vacío y se trata con 1L de HCl 1N, se forma un precipitado que se filtra y se lava con agua (2x50 mL). El sólido obtenido se recoge en una mezcla de 200 mL de tolueno y 40 mL de EtOH y se concentra bajo presión reducida y se seca con bomba. Se obtienen 37 g de ácido 2-fenilbutanodioico en forma de un sólido y se aplican tal cual en la etapa siguiente.

Rendimiento = 89%

### 22.3 2-fenilbutanodioato de dietilo

- 20 En un aparato de Dean-Stark, una mezcla de 37 g (190,5 mmoles) de ácido 2-fenilbutanodioico, de 6 mL de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> conc, de 80 mL de tolueno y 80 mL de EtOH se calienta a reflujo durante 72h. Después de volver a TA, la mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida, se trata con 300 mL de agua y se extrae con Et<sub>2</sub>O (2x400 mL). Las fases orgánicas se juntan, se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtran y se concentran bajo presión reducida. El resto obtenido se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente ciclohexano / AcOEt de 0 a 10 % de AcOEt, se obtienen 22 g de 2-fenilbutanodioato de dietilo en forma de un aceite.

25 Rendimiento = 46%.

RMN <sup>1</sup>H, CDCl<sub>3</sub>, 400MHz, δ (ppm): 7,5 (m, 5H); 4,2 (m, 5H); 3,0 (dd, 2H; 1,0 (t, 6H)

### 22.4 2-formil-3-fenilbutanodioato de dietilo

Según el procedimiento descrito en el ejemplo 14.2, se obtienen, a partir de 7,0 g (28 mmoles) de 2-fenilbutanodioato de dietilo, 7,0 g de 2-formil-3-fenilbutanodioato de dietilo en forma de un aceite.

30 Rendimiento = 89%

### 22.5 {2-[5-(terc-butilsulfamoil)piridin-2-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il}(fenil)acetato de etilo

Según el procedimiento descrito en el ejemplo 27.2, se obtienen, a partir de 2 g (7,19 mmoles) de 2-formil-3-fenilbutanodioato de dietilo y de 1,75 g (7,19 mmoles) de N-terc-butil-6-hidrazinilpiridina-3-sulfonamida, 3,1 g de {2-[5-(terc-butilsulfamoil)piridin-2-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il}(fenil)acetato de metilo en forma de un polvo.

35 Rendimiento = 93%

RMN <sup>1</sup>H, d<sub>6</sub>-DMSO, 400MHz, δ (ppm): 8,6 (s, 1H); 8,6 (d, 1H); 8,0 (d, 1H); 7,7(s, 2H); 7,3 (m, 5H); 4,6 (s, 1 H); 4,1 (q, 2H); 1,0 (m, 12H);

### 22.6 1-[5-(terc-butilsulfamoil)piridin-2-il]-4-[carboxi(fenil)metil]-1H-pirazol-5-olato

- 40 Una mezcla de 2,8 g (5,8 mmoles) de 2-[5-(terc-butilsulfamoil)piridin-2-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il}(fenil)acetato de etilo, de 5,8 mL (5,8 mmoles) de NaOH 1N, en 12 mL de EtOH se agita 5h a T.A. A continuación se añaden 5,8 mL de HCl 1N y el medio se extrae con DCM (2x100 mL). Las fases orgánicas se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtran y se concentran bajo presión reducida. Se obtienen 2 g de -[5-(terc-butilsulfamoil)piridin-2-il]-4-[carboxi(fenil)metil]-1H-pirazol-5-olato en forma de polvo beige que se aplican tal cual en la etapa siguiente.

22.7 2-[5-(terc-butilsulfamoil)piridin-2-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il}(fenil) acetato de metilo

5 A una mezcla de 0,3 g (0,66 mmoles) de 1-[5-(terc-butilsulfamoil)piridin-2-il]-4-[carboxi(fenil)metil]-1H-pirazol-5-olato en 3 mL de MeOH anh. se añaden a 0°C, 0,11 mL (0,73 mmoles) de cloruro de tionilo. Después de volver a T.A, la agitación se mantiene 12h. El medio se recoge con 40 mL de DCM, se lava con 20 mL de una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentra bajo presión reducida. El resto obtenido se espesa en una mezcla DCM/pentano, se filtra y se seca en vacío. Se obtienen 0,67 g de 2-[5-(terc-butilsulfamoil)piridin-2-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il}(fenil)acetato de metilo en forma de un polvo beige.

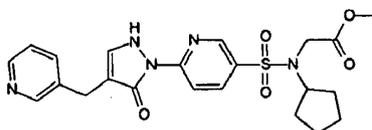
Rendimiento = 73%

PF(°C) =66

10 M = C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S = 444; M+H = 445; Método 2: Tr= 1,21 min,

RMN <sup>1</sup>H, d6-DMSO, 400MHz, δ (ppm):12,3 (sl,1H); 8,8 (s, 1H); 8,6 (s ancho, 1H); 8,3 (d, 1H); 7,7 (d, 2H); 7,4 (m, 5H); 4,9 (s, 1H); 3,7 (s, 3 H);1,0 (t,9H)

Ejemplo 23: Hidrocloruro de N-ciclopentil-N-({6-[5-oxo-4-(piridin-3-ilmetil)-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piridin-3-il}sulfonil)glicinato de metilo (compuesto 128 de la tabla I)



15

23.1. 6-cloro-N-ciclopentilpiridina-3-sulfonamida

Según el procedimiento descrito en el ejemplo 14.1, se obtienen, a partir de 5 g ( 23,6 mmoles) de cloruro de 6 cloropiridina-3 sulfonilo y de 2 g (23,6 mmoles) de ciclopentilamina, 5,1 g de 6-cloro-N-ciclopentilpiridina-3-sulfonamida en forma de un sólido marrón.

20 Rendimiento = 84%

RMN <sup>1</sup>H, CDCl<sub>3</sub>, 400MHz, δ (ppm): 8,8 (s, 1H); 8,0 (d, 1H); 7,4 (d, 1H); 4,5 (d, 1H); 3,6 (m, 1H); 1,8 (m, 2H);1,6 (m, 4H); 1,3 (m, 2H)

23.2. N-[(6-cloropiridin-3-il)sulfonil]-N-ciclopentilglicinato de metilo

25 Una mezcla de 2 g ( 7,67 mmoles) de 6-cloro-N-ciclopentilpiridina-3-sulfonamida, 0,7 mL (7,67 mmoles) de bromoacetato de metilo y de 1,2 g ( 8,4 mmoles) de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en 15 mL de CH<sub>3</sub>CN se calienta 12 h a 80°C. Después de volver a T.A, el medio se filtra y el filtrado se concentra. El resto se recoge con 100 mL de DCM, se lava sucesivamente con 50 mL de una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, 50 mL de agua y la fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentra bajo presión reducida y se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla heptano/AcOEt 8:2 . Se obtienen 2,4 g de N-[(6-cloropiridin-3-il)sulfonil]-N-ciclopentilglicinato de metilo en forma de aceite.

30

Rendimiento = 93%

RMN <sup>1</sup>H, CDCl<sub>3</sub>, 400MHz, δ (ppm) 9,0 (s, 1H); 8,3 (d, 1H); 7,4 (d, 1H); 4,1 (s, 2H); 4,05 (m,1H); 3,8 (s, 3H); 1,9 (m, 2H);1,6 (m, 4H); 1,3 (m, 2H)

23.3 N-ciclopentil-N-[(6-hidrazinilpiridin-3-il)sulfonil]glicinato de metilo

35 Según el procedimiento descrito en el ejemplo 5.2, se obtienen, a partir de 2,4 g (7,2 mmoles) de N-[(6-cloropiridin-3-il)sulfonil]-N-ciclopentilglicinato de metilo, 2 g de N-ciclopentil-N-[(6-hidrazinilpiridin-3-il)sulfonil]glicinato de metilo en forma de un sólido amarillo.

Rendimiento = 85%

40 RMN <sup>1</sup>H, CDCl<sub>3</sub>, 400MHz, δ (ppm) 8,6 (s, 1H); 8,0 (d, 1H); 6,8 (d, 1H); 6,6 (s ancho, 1H); 4,05 (m,1H); 4,0 (s, 2H); 3,6 (s, 3H); 1,8 (m, 2H);1,6 (m, 4H); 1,2 (m, 2H)

23.4 Hidrocloruro de N-ciclopentil-N-({6-[5-oxo-4-(piridin-3-ilmetil)-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piridin-3-il}sulfonil)glicinato de metilo

Según el procedimiento descrito en el ejemplo 2.3, se obtienen, a partir de 200 mg ( 0,61 mmoles) de N-ciclopentil-N-[(6-hidrazinilpiridin-3-il)sulfonil]glicinato de metilo y de 117 mg (0,61 mmoles) de 3-oxo-2-(piridin-3-

ilmetil)butanoato de metilo, 130 mg de hidrocloreto de N-ciclopentil-N-({6-[5-oxo-4-(piridin-3-ilmetil)-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piridin-3-il}sulfonyl)glicinato de metilo en forma de un liofilizado blanco.

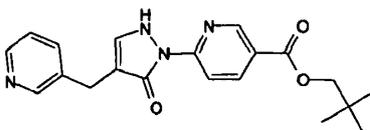
Rendimiento = 34%

PF(°C) = 100

5 M = C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S = 471; M+H = 472; Método 2: Tr = 0,87 min.

RMN <sup>1</sup>H, d6-DMSO, 400MHz, δ (ppm) 8,7 (d, 2H); 8,6 (d, 1H); 8,4 (d, 2H); 8,3 (d, 1H); 7,8 (m, 1H); 7,7 (s, 1H); 5,0-4,0 (sl, 2H); 3,9 (m, 1H); 3,8 (s, 2H); 3,6 (s, 2H); 3,4 (s, 3H); 1,4-1,0 (m, 8H).

Ejemplo 24: 6-[5-oxo-4-(piridin-3-ilmetil)-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piridina-3-carboxilato de 2,2-dimetilpropilo (compuesto 198 de la tabla II)



10

#### 24.1. 6-cloropiridina-3-carboxilato de 2,2-dimetilpropilo

A una solución de 10 g (56,8 mmoles) de cloruro de 6-cloropiridina-3-carbonilo en 100 mL de tolueno anh. se añaden bajo argón a TA, 15 g (170,4 mmoles) de 2,2-dimetilpropanol. A continuación, el medio de reacción se calienta a 80°C durante 6 h. Después de volver a la TA, el medio se concentra y el residuo obtenido se recoge en 800 mL de AcOEt, se lava sucesivamente con agua (2x200mL), una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (2x200mL) y salmuera (100mL), se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, después se concentra a presión reducida y se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de ciclohexano / AcOEt de 0 a 5% de AcOEt. Se obtienen 11,9 g de 6-cloropiridina-3-carboxilato de 2,2-dimetilpropilo en forma de un polvo blanco.

15

Rendimiento = 92%.

20 RMN <sup>1</sup>H, CDCl<sub>3</sub>, 400MHz, δ (ppm): 7,5 (m, 5H); 4,2 (m, 5H); 3,0 (dd, 2H); 1,0 (t, 6H)

#### 24.2. 6-hidrazinilpiridina-3-carboxilato de 2,2-dimetilpropilo

Según el procedimiento descrito en el ejemplo 5.2, se obtienen, a partir de 11,9 g (52,26 mmoles) de 6-cloropiridina-3-carboxilato de 2,2-dimetilpropilo, 4,3 g de 6-hidrazinilpiridina-3-carboxilato de 2,2-dimetilpropilo en forma de un polvo blanco.

25 Rendimiento = 37%

RMN <sup>1</sup>H, d6-DMSO, 400MHz, δ (ppm): 8,7 (s, 1H); 8,15 (d, 1 H); 6,9 (d, 1 H); 4,0 (s, 2H); 3,5 (s ancho, 1H); 1,0 (s, 9H).

#### 24.3. 6-[5-oxo-4-(piridin-3-ilmetil)-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piridina-3-carboxilato de 2,2-dimetilpropilo

Según el procedimiento descrito en el ejemplo 1.3, se obtienen, a partir de 0,3 g ( 1,34 mmoles) de 6-hidrazinilpiridina-3-carboxilato de 2,2-dimetilpropilo y de 0,26 g (1,34 mmoles) de 3-oxo-2-(piridin-3-ilmetil)butanoato de metilo, 185 mg de 6-[5-oxo-4-(piridin-3-ilmetil)-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piridina-3-carboxilato de 2,2-dimetilpropilo en forma de un sólido blanco.

30

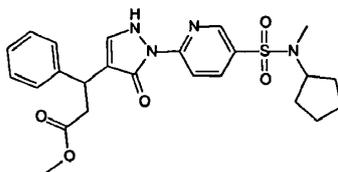
Rendimiento = 38%

PF(°C) = 160

35 M = C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> = 366; M+H = 367; Método 2: Tr = 1,01 min.

RMN <sup>1</sup>H, d6-DMSO, 400MHz, δ (ppm): 12,0 (s ancho, 1H); 8,9 (s, 1H); 8,8 (s, 1H); 8,7 (d, 1H); 8,5 (d, 1H); 8,4 (d, 1H); 8,3 (d, 1H); 8,0 (t, 1H) 7,9(s, 1H); 3,9 (s, 2H); 3,8 (s, 2 H); 1,0 (s, 9H);

**Ejemplo 25:** 3-(2-{5-[ciclopentil(metil)sulfamoil]piridin-2-il}-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)-3-fenilpropanoato de metilo (compuesto 121 de la tabla I)



### 25.1. 3-fenilpentanodioato de dietilo

- 5 Una mezcla de 6 g (28,8 mmoles) de ácido 3-fenilpentanodioico y de 7,9 mL (109,5 moles) de cloruro de tionilo se calienta a 80°C durante 1h. El medio se concentra y el sólido obtenido se añade en pequeñas partes a 8 mL de EtOH a 0°C. El medio se calienta a 80°C durante 1/2h. Después de volver a T.A, el medio se concentra y el resto obtenido se recoge con 400 mL de DCM, se lava sucesivamente con una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (2x100mL) y disolución salina concentrada (100mL), se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentra bajo presión reducida. Se obtienen
- 10 6,97 g de 3-fenilpentanodioato de dietilo en forma de un polvo que se aplica tal cual en la etapa siguiente.

Rendimiento = 91.5%.

### 25.2. 2-formil-3-fenilpentanodioato de dietilo

Según el procedimiento descrito en el ejemplo 14.2, se obtienen, a partir de 3 g ( 11,35 mmoles) de 3-fenilpentanodioato de dietilo, 0,23 g de 2-formil-3-fenilpentanodioato de dietilo en forma de un aceite amarillo.

- 15 Rendimiento = 7%

RMN <sup>1</sup>H, d6-DMSO, 400MHz, δ (ppm) 10,9 (s, 1H); 7,7 (d, 1H); 7,3-7,1 (m, 5H); 4,5 (t, 1H); 4,0 (q, 4H); 3,0 (m, 2H); 1,0 (m, 6H)

### 25.3. 3-(2-{5-[ciclopentil(metil)sulfamoil]piridin-2-il}-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)-3-fenilpropanoato

- 20 Según los procedimientos 22.5 y 22.6, se obtienen, a partir de 0,23 g (0,79 mmoles) de 2-formil-3-fenilpentanodioato de dietilo y de 0,21 g (0,79 mmoles) de N-ciclopentil-6-hidrazinil-N-metilpiridina-3-sulfonamida, 0,38 g de 3-(1-{5-[ciclopentil(metil)sulfamoil] piridin-2-il}-5-óxido-1H-pirazol-4-il)-3-fenilpropanoato en forma de un polvo.

Rendimiento = 89%

### 25.4. 3-(2-{5-[ciclopentil(metil)sulfamoil]piridin-2-il}-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)-3-fenilpropanoato de metilo

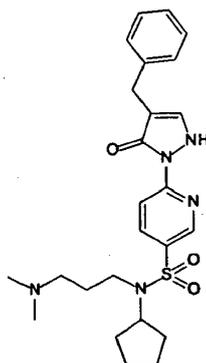
- 25 Según el procedimiento descrito en el ejemplo 22.7, se obtienen, a partir de 0,38 g (0,78 mmoles) de 3-(2-{5-[ciclopentil(metil)sulfamoil]piridin-2-il}-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)-3-fenilpropanoato, 0,34 g de 3-(1-{5-[ciclopentil(metil)sulfamoil]piridin-2-il}-5-óxido-1H-pirazol-4-il)-3-fenilpropanoato de metilo.

PF(°C) =80

M = C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S = 484; M+H = 485; Método 3: Tr =4,4 min.

- 30 RMN <sup>1</sup>H, d6-DMSO, 400MHz, δ (ppm): 8,9 (s, 1H); 8,7 (s ancho, 1H); 8,5 (d, 1H); 7,9 (s, 1H); 7,4 (d, 1H); 7,3 (t, 3H); 7,2 (t, 2H); 4,4 (t, 1H); 4,3 (t, 1H); 3,6 (s, 3 H); 3,2 (dd, 1H); 3,1 (dd, 1H); 2,7 (s, 3H); 1,8-1,4 (m, 8H)

**Ejemplo 26:** Hidrocloruro de 6-(4-bencil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-N-ciclopentil-N-[3-(dimetilamino)propil]piridina-3-sulfonamida (compuesto 123 de la tabla I)



26.1. N-[3-(benciloxi)propil]-6-cloro-N-ciclopentilpiridina-3-sulfonamida

Una mezcla de 1 g (3,84 mmoles) de 6-cloro-N-ciclopentilpiridina-3-sulfonamida, 1,32 g (9,59 mmoles) de  $K_2CO_3$  y de 0,88 mL (4,99 mmoles) de [(3-bromopropoxi)metil]benceno en 8 mL de DMF anh. se calienta 12 h a 40°C. Después de volver a T.A, el medio se recoge con 300 mL de AcOEt, se lava sucesivamente con agua (2x100mL), una disolución saturada de  $NaHCO_3$  (100 mL) y disolución salina concentrada (100mL), se seca sobre  $Na_2SO_4$ , se concentra bajo presión reducida y se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente ciclohexano / AcOEt de 0 a 10% de AcOEt. Se obtienen así 1,65 g de N-[3-(benciloxi)propil]-6-cloro-N-ciclopentilpiridina-3-sulfonamida en forma de aceite.

Rendimiento = 99%.

10 RMN  $^1H$ ,  $CDCl_3$ , 400MHz,  $\delta$  (ppm): 8,85 (s, 1H); 8,1 (d, 1H); 7,5 (d, 1H); 7,4-7,3 (m, 5H); 4,5 (s, 2H); 4,2 (m, 1H); 3,6 (t, 2H); 3,2 (dd,2H); 2,1 (m, 2H); 1,6-1,3 (m,8H)

26.2. N-[3-(benciloxi)propil]-N-ciclopentil-6-hidrazinilpiridina-3-sulfonamida

Según el procedimiento descrito en el ejemplo 5.2, se obtienen, a partir de 1,55 g (3,79 mmoles) de N-[3-(benciloxi)propil]-6-cloro-N-ciclopentilpiridina-3-sulfonamida, 1,5 g de N-[3-(benciloxi)propil]-N-ciclopentil-6-hidrazinilpiridina-3-sulfonamida en forma de un sólido amarillo.

Rendimiento = 90%

RMN  $^1H$ ,  $CDCl_3$ , 400MHz,  $\delta$  (ppm): 8,6 (s, 1 H); 8,4 (s ancho, 1H); 7,95 (d, 1H); 7,85 (d, 1H); 7,5-7,3 (m, 5H); 6,9 (d, 1H); 6,6 (s ancho, 1H); 4,5 (s, 2H); 4,2 (m, 1H); 3,6 (t, 2H); 3,2 (dd,2H); 2,1 (m, 2H); 1,6-1,3 (m, 8H).

26.3. 6-(4-bencil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-N-[3-(benciloxi)propil]-N-ciclopentilpiridina-3-sulfonamida

20 Según el procedimiento descrito en el ejemplo 1.3, se obtienen, a partir de 0,19 g de 2-bencil-3-oxopropanoato de metilo y de 0,4 g de N-[3-(benciloxi)propil]-N-ciclopentil-6-hidrazinilpiridina-3-sulfonamida, 0,29 g de 6-(4-bencil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-N-[3-(benciloxi)propil]-N-ciclopentilpiridina-3-sulfonamida en forma de un sólido beige.

Rendimiento = 55%

25 RMN  $^1H$ ,  $d_6$ -DMSO, 400MHz,  $\delta$  (ppm): 12,0 (s ancho, 1H); 8,8 (s, 1H); 8,6 (s ancho, 1H); 8,4 (d, 1H); 7,7 (s, 1H); 7,4-7,1 (m, 10H); 4,5 (s, 2H); 4,2 (m, 1H); 3,6 (s, 2H); 3,5 (t, 2H); 3,2 (t, 2H); 2,0 (m, 2H); 1,6-1,2 (6H).

26.4. 6-(4-bencil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-N-ciclopentil-N-(3-hidroxi)propil]piridina-3-sulfonamida

30 A una disolución de 150 mg (0,27 mmoles) de 6-(4-bencil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-N-[3-(benciloxi)propil]-N-ciclopentilpiridina-3-sulfonamida en 2 mL DCM, se añaden a -78 °C, bajo argón, gota a gota, 0,82 mL (0,82 mmoles) de tribromuro de boro (1M en DCM). La agitación se mantiene 1h a -78°C, después se añaden 2mL de MeOH a 0°C. El medio se recoge en 40 mL de DCM, se lava sucesivamente con un disolución saturada de  $NaHCO_3$  (30mL) y salmuera (30 mL), se seca sobre  $Na_2SO_4$ , después se concentra a presión reducida y se purifica por cromatografía sobre columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla de DCM/MeOH 9:1. Se obtienen así 106 mg de 6-(4-bencil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-N-ciclopentil-N-(3-hidroxi)propil]piridin-3-sulfonamida en forma de polvo.

Rendimiento = 85%

35 RMN  $^1H$ ,  $d_6$ -DMSO, 400MHz,  $\delta$  (ppm): 8,8 (s, 1H); 8,6 (s ancho, 1H); 8,4 (d, 1H); 7,7 (s, 1H); 7,4 (m, 5H); 7,3 (m, 1 H); 4,5 (t, 1H); 4,2 (m, 1H); 3,6 (s, 2H); 3,5 (q, 2H); 3,2 (t, 2H); 1,8 (m, 2H); 1,5-1,2 (6H).

26.5. Hidrocloreto de 6-(4-bencil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-il)-N-ciclopentil-N-[3-(dimetilamino)propil]piridin-3-sulfonamida

40 A una disolución de 82 mg (0,18 mmoles) de 6-(4-bencil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-N-ciclopentil-N-(3-hidroxi)propil]piridina-3-sulfonamida y de 50 $\mu$ L ( 0,36 mmoles) de  $NEt_3$  en 0,5 mL de DCM anh. se añaden, bajo argón, a 0°C, 27 $\mu$ L (0,36 mmoles) de cloruro de mesilo; se deja que la temperatura suba progresivamente hasta T.A y la agitación se continúa 1h. El medio se recoge con 20 mL de DCM, se lava sucesivamente con agua (2x10mL) y disolución salina concentrada (20 mL), se seca sobre  $Na_2SO_4$  y se concentra bajo presión reducida. En un tubo sellado, el resto obtenido (110 mg de aceite amarillo) se recoge en 2mL de DCM y se trata 1min con una corriente de dimetilamina que se burbujea en la disolución durante 1 min. El medio se calienta 11h a 60°C. Después de volver a T.A, el medio se concentra y el resto obtenido se tritura en una mezcla  $Et_2O/CH_3CN$ . El precipitado formado se filtra, se lava con pentano, se seca bajo presión reducida y se liofiliza después de añadir 1eq de HCl 1N. Se obtienen así 57 mg de hidrocloreto de 6-(4-bencil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-N-ciclopentil-N-[3-(dimetilamino) propil]piridina-3-sulfonamida en forma de liofilizado.

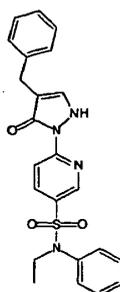
50 Rendimiento = 88%

PF(°C) = 230

M = C<sub>25</sub>H<sub>33</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S = 483; M+H = 484; Método 2: Tr = 1,1 min

5 RMN <sup>1</sup>H, d6-DMSO, 400MHz, δ (ppm): 12,0 (s ancho, 1H); 10,8 (s ancho, 1H); 8,9 (s, 1H); 8,8 (s, 1 H); 8,5 (d, 1H); 7,8 (s, 1H); 7,4 (m, 5H); 7,3 (m, 1 H); 4,5 (m, 1H); 4,2 (m, 1H); 3,6 (s, 2H); 3,3(t, 2H); 3,2 (q, 2H); 2,7 t(s, 6H); 2,0 (m, 2H); 1,6-1,3 (6H).

Ejemplo 27: 6-(4-bencil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-N-etil-N-fenilpiridina-3-sulfonamida (Compuesto n°93 de la tabla I)



#### 27.1. 2-bencil-3-oxopropanoato de metilo

10 A una mezcla de 3 g (18,3 mmoles) de 3-fenilpropanoato de metilo y de 3,57 mL (54,8 mmoles) de formiato de metilo en 36 mL de tolueno, bajo argón, se añaden sucesivamente gota a gota 54,8 mL (54,8 mmoles) de una disolución 1 M de TiCl<sub>4</sub> en tolueno, 0,17 mL (0,91 mmoles) de trimetilsililtrifluorometanosulfonato y 19,6 mL (82,2 mmoles) de tributilamina. El medio se calienta 2h30 a 60°C y se agita 12 h a T.A.

15 El medio de reacción se hidroliza con 200 mL de agua y se extrae con 200 mL de Et<sub>2</sub>O. La fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra bajo presión reducida. Se obtienen 3,12 g de 2-bencil-3-oxopropanoato de metilo en forma de aceite utilizado tal cual en la etapa siguiente.

Rendimiento = 87%

#### 27.2. 6-(4-bencil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-N-etil-N-fenilpiridina-3-sulfonamida

20 Una mezcla de 0,38 g (1,3 mmoles) de N-etil-6-hidrazino-N-fenilpiridina-3-sulfonamida y de 0,25 g (1,3 mmoles) de 2-bencil-3-oxopropanoato de metilo en 2 mL de una mezcla AcOH/MeOH (1:1) se calienta 4h a 80°C. El medio se concentra bajo presión reducida, el resto obtenido se espesa en una mezcla Et<sub>2</sub>O/pentano (1:1), se filtra y se seca bajo presión reducida. A TA, los 440 mg de sólido obtenidos se añaden en pequeñas partes a una disolución de 22 mg (0,96 mmoles) de sodio en 1 mL de MeOH y la agitación se continúa 3h a T.A. agitada. La mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida, se recoge con 10 mL de agua y se acidifica hasta pH 3-4 por adición de AcOH. El precipitado obtenido se filtra, se lava con pentano, se recristaliza en EtOH y se seca. Se obtienen así 245 mg de 6-(4-bencil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-N-etil-N-fenilpiridina-3-sulfonamida en forma de polvo blanco.

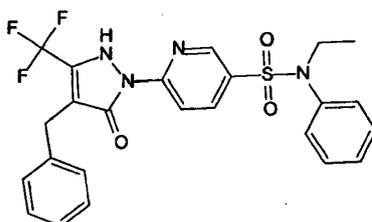
25 Rendimiento = 59%

PF(°C) = 180

M = C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S = 434; M+H = 435; Método 2: Tr = 1,35 min.

30 RMN <sup>1</sup>H, d6-DMSO, 400MHz, δ (ppm): 12 (s ancho, 1H); 8,6 (s ancho, 1H); 8,5 (s, 1H); 8,1 (d, 1H) 7,7 (s, 1H); 7,5-7,1 (m, 10H); 3,7 (q, 2H); 3,6 (s, 2H); 1,0 (t, 3H).

Ejemplo 28: 6-(4-bencil-5-oxo-3-trifluorometil-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-N-etil-N-fenilpiridina-3-sulfonamida (Compuesto n°83 de la tabla I)



28.1. 2-bencil-4,4,4-trifluoro-3,3-dihidroxi-butanoato de metilo

A una disolución de 675 g (29,4 mmoles) de sodio en 15 mL de MeOH anh., bajo argón, se añaden, gota a gota, 3,73 mL (29,4 mmoles) 3,3,3-trifluoropropanoato de metilo. Después de ½ h de agitación a TA, se añaden 3,5 mL de bromuro de bencilo y el medio se calienta 12 h a 70°C. La mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida. El resto obtenido se recoge con 100 mL de AcOEt, se lava con 50 mL de disolución salina concentrada, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra bajo presión reducida. Después de purificar por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla ciclohexano/ACOEt (85:15), se obtienen 3,4 g de 2-bencil-4,4,4-trifluoro-3,3-dihidroxi-butanoato de metilo en forma de aceite utilizado tal cual en la etapa siguiente.

Rendimiento = 37%.

28.2. 6-(4-bencil-5-oxo-3-trifluorometil-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-N-etil-N-fenilpiridina-3-sulfonamida

Una mezcla de 1g (3,59 mmoles) de 2-bencil-4,4,4-trifluoro-3,3-dihidroxi-butanoato de metilo, de 1,05 g (3,59 mmoles) de N-etil-6-hidrazino-N-fenilpiridina-3-sulfonamida y de 1 g de tamiz molecular 4Å en 8 mL de MeOH se calienta 12 h a 90°C. A TA, el medio de reacción se recoge con 30 mL de tolueno y se calienta 12h a reflujo en un montaje de Dean&Stark. El medio de reacción se filtra, se concentra bajo presión reducida, el resto obtenido se recoge con 50 mL de DCM, se lava con una disolución de HCl 1N (2 X 50 mL), se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra bajo presión reducida. El sólido así obtenido se recrystaliza en EtOH. Se obtienen 224mg de 6-(4-bencil-5-oxo-3-trifluorometil-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-N-etil-N-fenilpiridina-3-sulfonamida en forma de cristales blancos.

Rendimiento = 12%

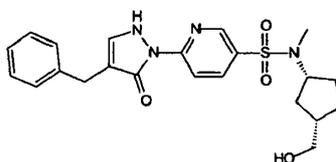
PF(°C) = 186

M = C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S = 502; M+H = 503; Método 3: Tr= 4,4min.

RMN <sup>1</sup>H, d6-DMSO, 400MHz, δ (ppm): 12 (s ancho, 1H); 8,7 (s, 1H); 8,25 (d, 1H); 8,0 (d, 1H); 7,5-7,1 (m, 10H); 3,9 (s, 2H); 3,7 (q, 2H); 1,0 (t, 3H).

Ejemplo 29: 6-(4-bencil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-N-[(1R,3S)-3-(hidroximetil)ciclopentil]-N-metilpiridina-3-sulfonamida (Compuesto n°138 de la tabla I)

ABS



25

29.1. [(1R,3S)-3-(hidroximetil)ciclopentil]carbamato de terc-butilo

A una disolución de 2 g (8,7 mmoles) de ácido (1S,3R)-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclopentanocarboxílico y de 1,33 mL (9,6 mmoles) de NEt<sub>3</sub> en 20mL de THF anh. se añaden, a -20°C gota a gota 1,2 mL (9,2 mmoles) de isobutilcloroformato. El medio se agita 45 min a -20°C y el insoluble formado se filtra. Una disolución de 1g (26,2 mmoles) de borohidruro de sodio en una mezcla THF/H<sub>2</sub>O (16mL/4mL) se añade al filtrado gota a gota a -10°C y la agitación se continúa dejando que la temperatura suba hasta T.A. Se añaden 100 mL de HCl 0,1N lentamente, el medio de reacción se extrae con 2X200 mL de AcoEt, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra bajo presión reducida. Después de purificar por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla DCM/MeOH (95:5), se obtienen 1,4 g en forma de [(1R,3S)-3-(hidroximetil)ciclopentil]carbamato de terc-butilo en forma de aceite.

Rendimiento = 77%.

RMN <sup>1</sup>H, CDCl<sub>3</sub>, 400MHz, δ (ppm): 4,5 (sl, 1 H); 3,9 (m, 1H); 3,5(d,2H); 2,1 (m, 2H); 1,8-1,7 (m, 3H); 1,5 (s, 2H); 1,4 (s, 9H); 1,0 (m, 1H)

## 29.2{[(1R,3S)-3-[(benciloxi)metil]ciclopentil]carbamato de terc-butilo

A una disolución de 1,4 g (6,7 mmoles) de [(1R,3S)-3-(hidroximetil)ciclopentil]carbamato de terc-butilo en 20 mL de THF anh, se añaden bajo argón en pequeñas partes, a T.A, 0,27 g (6,7 mmoles) de hidruro de sodio al 60% en aceite. Después de 45 min de agitación, el medio se enfría a 0°C y se añaden 0,8 mL (6,7 mmoles) de bromuro de bencilo. Después de 1h de agitación a T.A, el medio se hidroliza con 30mL de agua y se extrae con 2X100mL de AcOEt, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentra bajo presión reducida y se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla DCM / MeOH 99:1. Se obtienen 1,53 g de {(1R,3S)-3-[(benciloxi)metil]ciclopentil}carbamato de terc-butilo en forma de un aceite.

45

Rendimiento = 75%

29.3. Hidrocloruro de (1R,3S)-3-[(benciloxi)metil]ciclopentanamina

5 A una disolución de 1,52 g ( 5 mmoles) en 20 mL de DCM, se añaden a 0°C, 5 mL (20 mmoles) de una disolución de HCl 4N en dioxano. El medio se agita 12 h a T.A. y se concentra bajo presión reducida. El resto obtenido se espesa en 20mL de Et<sub>2</sub>O, se filtra y se seca en vacío. Se obtiene 1g de hidrocloruro de (1R,3S)-3-[(benciloxi)metil]ciclopentanamina en forma de un polvo.

Rendimiento = 83%

29.4. N-[(1R,3S)-3-[(benciloxi)metil]ciclopentil]-6-cloropiridina-3-sulfonamida

10 Según el procedimiento de 14.1, se obtienen, a partir de 1g de hidrocloruro de (1R,3S)-3-[(benciloxi)metil]ciclopentanamina y de 1 g de cloruro de 6-cloropiridina-3-sulfonilo, 1,2 g de N-[(1R,3S)-3-[(benciloxi)metil]ciclopentil]-6-cloropiridina-3-sulfonamida en forma de un polvo rosa.

Rendimiento = 83%

RMN <sup>1</sup>H, CDCl<sub>3</sub>, 400MHz, δ (ppm): 8,6 (s, 1H); 7,8 (dd, 1H); 7,4-7,3 (m, 5H); 7,2 (s, 1H); 5,8 (d, 1H); 4,5 (dd, 2H); 3,7 (m, 1H); 3,3(m,2H);2,2 (m,1H); 1,9 (m, 1H); 1,6-1,5 (m, 4H); 1,2( dd,1H)

15 29.5. N-[(1R,3S)-3-[(benciloxi)metil]ciclopentil]-6-cloro-N-metilpiridina-3-sulfonamida

Según el procedimiento 23.2, se obtienen, a partir de 0,66 g de 4 N-[(1R,3S)-3-[(benciloxi)metil]ciclopentil]-6-cloropiridina-3-sulfonamida y de 0,22mL de yoduro de metilo, 0,58 g de N-[(1R,3S)-3-[(benciloxi)metil]ciclopentil]-6-cloro-N-metilpiridina-3-sulfonamida en forma de aceite.

Rendimiento = 86%

20 29.6. N-[(1R,3S)-3-[(benciloxi)metil]ciclopentil]-6-hidrazinil-N-metilpiridina-3-sulfonamida

Según el procedimiento 5.2, se obtienen a partir de 0,58 g de N-[(1R,3S)-3-[(benciloxi)metil]ciclopentil]-6-cloro-N-metilpiridina-3-sulfonamida y de 0,15 mL de hidrato de hidrazina, 0,49 g de N-[(1R,3S)-3-[(benciloxi)metil]ciclopentil]-6-hidrazinil-N-metilpiridina-3-sulfonamida.

Rendimiento = 86%

25 29.7. 6-(4-bencil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-N-[(1R,3S)-3-[(benciloxi)metil]ciclopentil]piridina-3-sulfonamida

Según el procedimiento descrito en el ejemplo 1.3, se obtienen a partir de 0,495 g de N-[(1R,3S)-3-[(benciloxi)metil]ciclopentil]-6-hidracinil-N-metilpiridin-3-sulfonamida y de 0,244 g de 2-bencil-3-oxopropanoato de metilo, 301 mg de 6-(4-bencil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-N-[(1R,3S)-3-[(benciloxi)metil]ciclopentil]piridin-3-sulfonamida en forma de un polvo.

30 Rendimiento = 44%

29.8. 6-(4-bencil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-N-[(1R,3S)-3-(hidroximetil)ciclopentil]-N-metilpiridina-3-sulfonamida

35 A una disolución de 0,3 g (0,57 mmoles de 6-(4-bencil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-N-[(1R,3S)-3-[(benciloxi)metil]ciclopentil]piridina-3-sulfonamida en 2mL de DCM enfriada a -78°C, se añaden 1,7 mL de tribromuro de boro. Se deja que la temperatura suba a 0°C y la agitación se continúa 1h a 0°C. Se añaden 10 mL de MeOH a -10°C y el medio se concentra bajo presión reducida. El medio se recoge con 100 mL de DCM, se lava sucesivamente con una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (2x20mL) y disolución salina concentrada (20 mL), se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentra bajo presión reducida y se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla DCM / MeOH 90/10 . Se obtienen 126 mg de 6-(4-bencil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-N-[(1R,3S)-3-(hidroximetil)ciclopentil]-N-metilpiridina-3-sulfonamida en forma de un polvo.

40 Rendimiento = 50%

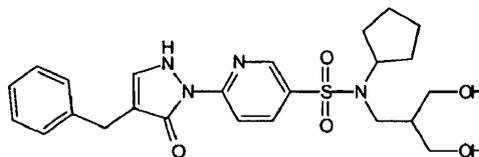
$\alpha_D^{20}$  =: -12° (c=0,1; MeOH)

PF(°C) =108

M = C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S = 442; M+H = 443; Método 2: Tr = 1,09 min.

45 RMN <sup>1</sup>H, d6-DMSO, 400MHz, δ (ppm): 8,8 (s, 1H); 8,7 (s ancho, 1H); 8,4 (d, 1H); 7,8 (s ancho, 1H); 7,4-7,3 (m, 5H); 7,1 (m, 1H); 4,5 (sl, 1 H); 4,4(m, 1H); 3,6 (s ancho, 2H); 3,4 (m, 2H); 2,8 (s, 3H); 1,9 (m, 1H); 1,6-1,1 (m, 6H)

Ejemplo 30: 6-(4-bencil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-N-ciclopentil-N-[3-hidroxi-2-(hidroximetil)propil]piridina-3-sulfonamida (Compuesto n°147 de la tabla I)



### 30.1. (2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il) metil 4-metilbencenosulfonato

- 5 A una disolución de 1,5g (10,26 mmoles) de (2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)metanol, de 1,71 mL de NEt<sub>3</sub> en 15 mL de DCM, enfriada a 0°C, se añaden 2,15 g (11,3 mmoles) de cloruro de tosilo. Se deja que el medio vuelva a TA y la agitación se continúa 1h. El medio se recoge con 100 mL de DCM, se lava sucesivamente con HCl 0,1N (2x20 mL) y disolución salina concentrada (20 mL), se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentra bajo presión reducida y se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla DCM/MeOH 99:1. Se obtienen 3 g de (2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il) metil 4-metilbencenosulfonato en forma de un aceite incoloro.

Rendimiento = 97%

RMN <sup>1</sup>H, CDCl<sub>3</sub>, 400MHz, δ (ppm): 7,8 (d, 2H); 7,3 (d, 2H); 4,1 (d, 2H); 3,9 (dd, 2H); 3,6(dd,2H);2,4 (s, 3H); 1,9 (m, 1H); 1,4 (s, 3H); 1,2 (s, 3H)

### 30.2. N-[(2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)metil]ciclopentanamina

- 15 Una mezcla de 1,5 g (5 mmoles) de (2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il) metil 4-metilbencenosulfonato y de 10 mL (101 mmoles) de ciclopentilamina se calienta 12h a 80°C. El medio se concentra bajo presión reducida, se recoge con 200 mL de Et<sub>2</sub>O, se lava con agua (2x50mL)), se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentra bajo presión reducida. Se obtiene 1 g de N-[(2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)metil]ciclopentanamina en forma de un aceite que se aplica tal cual en la etapa siguiente.

- 20 Rendimiento = 100%

### 30.3 N-ciclopentil-N-[(2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)metil]-6-hidrazinilpiridina-3-sulfonamida

El compuesto se prepara según los procedimientos 14.1 y 14.3 a partir de N-[(2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)metil]ciclopentanamina, de cloruro de 6-cloropiridina-3-sulfonilo y de hidrato de hidrazina.

Rendimiento: 70%

- 25 RMN <sup>1</sup>H, d<sub>6</sub>-DMSO, 400MHz, δ (ppm): 8,5 (s, 1H); 8,25 (s, 1H); 8,0 (s, 1H); 7,8 (d, 1H); 7,7 (s, 1H); 7,2 (d, 1H); 6,8 (d, 1H); 4,4 (s, 1H); 4,2 (m, 1H); 3,9 (dd, 2H); 3,6 (dd, 2H); 3,0 (dd, 2H); 2,0 (m, 1H); 1,9 (d, 2H); 1,6-1,4 (m, 4H); 1,3 (s, 3H); 1,2 (s, 3H)

### 30.4. 6-(4-bencil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-N-ciclopentil-N-[3-hidroxi-2-(hidroximetil)propil]piridina-3-sulfonamida

- 30 Según el procedimiento descrito en el ejemplo 11, se obtienen a partir de 0,485 g de N-ciclopentil-N-[(2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)metil]-6-hidrazinilpiridina-3-sulfonamida y de 0,242 g de 2-bencil-3-oxopropanoato de metilo, 79 mg de 6-(4-bencil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-N-ciclopentil-N-[3-hidroxi-2-(hidroximetil)propil]piridina-3-sulfonamida en forma de un polvo.

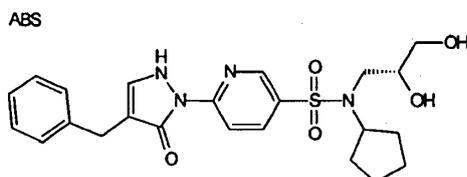
Rendimiento = 14%

- 35 PF(°C) >260

M = C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S = 486; M+H = 487; Método 2: Tr = 2,09 min.

RMN <sup>1</sup>H, d<sub>6</sub>-DMSO, 400MHz, δ (ppm): 12 (s ancho, 1H); 8,8 (s, 1H); 8,6 (t, 2H); 8,25 (d, 1H); 7,7 (s, 1H); 7,4-7,2 (m, 5H); 4,3 (q, 2H); 3,9 (m, 2H); 3,0 (m, 1H);2,8 (m, 1H); 2,7 (s, 3H); 1,6-1,3 (m, 8H).

**Ejemplo 31:** 6-(4-bencil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-N-ciclopentil-N-[(2R)-2,3-dihidroxiopropil]piridina-3-sulfonamida (Compuesto n°142 de la tabla I)



5 Según los procedimientos descritos en el ejemplo 30, se obtiene el compuesto a partir de [(4R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metanol, de ciclopentilamina, de cloruro de 6-cloropiridina-3-sulfonilo y de 2-bencil-3-oxopropanoato de metilo.

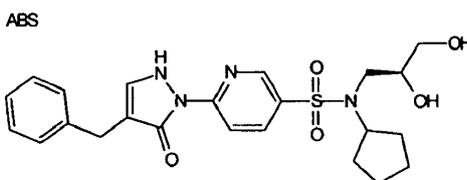
PF(°C) = 184

$\alpha_D^{20}$  =: -24° (c=0,1 DMSO)

M = C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S = 472; M+H = 473; Método 2: Tr = 1,39 min.

10 RMN <sup>1</sup>H, d6-DMSO, 400MHz,  $\delta$  (ppm): 12 (s ancho, 1H); 8,8 (s, 1H); 8,6 (s ancho, 1H); 8,4 (d, 1H); 7,8 (s, 1H); 7,3-7,1 (m, 5H); 4,8 (s, 1H); 4,6 (s, 1H); 4,2 (m, 1H); 3,8 (s, 1H); 3,6 (s, 2H); 3,3 (m, 2H); 2,9 (m, 1H); 1,6-1,3 (m, 9H).

**Ejemplo 32:** 6-(4-bencil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-N-ciclopentil-N-[(2S)-2,3-dihidroxiopropil]piridina-3-sulfonamida (Compuesto n°148 de la tabla I)



15 Según los procedimientos descritos en el ejemplo 30, se obtiene el compuesto a partir de [(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metanol, de ciclopentilamina, de cloruro de 6-cloropiridina-3-sulfonilo y de 2-bencil-3-oxopropanoato de metilo.

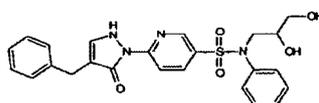
PF(°C) = 184

$\alpha_D^{20}$  =: +33° (c=0,15; DMSO)

20 M = C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S = 472; M+H = 473; Método 2: Tr = 1,39 min.

RMN <sup>1</sup>H, d6-DMSO, 400MHz,  $\delta$  (ppm): 12 (s ancho, 1H); 8,8 (s, 1H); 8,6 (s ancho, 1H); 8,4 (d, 1H); 7,8 (s, 1H); 7,3-7,1 (m, 5H); 4,8 (s, 1H); 4,6 (s, 1H); 4,2 (m, 1H); 3,8 (s, 1H); 3,6 (s, 2H); 3,3 (m, 2H); 2,9 (m, 1H); 1,6-1,3 (m, 9H).

**Ejemplo 33:** 6-(4-bencil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-N-(2,3-dihidroxiopropil)-N-fenilpiridina-3-sulfonamida (Compuesto n°143 de la tabla I)



25 **32.1. 6-cloro-N-fenilpiridina-3-sulfonamida**  
Según el procedimiento 14.1, se obtienen a partir de 1g de cloruro de 6-cloropiridina-3-sulfonilo y de 0,86 mL de anilina, 1,15 g de 6-cloro-N-fenilpiridina-3-sulfonamida en forma de un sólido amarillo.

Rendimiento = 91%

30 RMN <sup>1</sup>H, d6-DMSO, 400MHz,  $\delta$  (ppm): 10,5 (s a, 1H); 8,7 (s, 1H); 8,1 (dd, 1H); 7,75 (dd, 1H); 7,3 (m, 2H); 7,2 (m, 3H)

32.2. 6-cloro-N-fenil-N-(prop-2-en-1-il)piridina-3-sulfonamida

Según el procedimiento 23.2, se obtienen a partir de 1,15 g de 6-cloro-N-fenilpiridina-3-sulfonamida y de 0,37 mL de bromuro de alilo, 1,29 g de 6-cloro-N-fenil-N-(prop-2-en-1-il)piridina-3-sulfonamida en forma de un sólido amarillo.

Rendimiento = 97%

- 5 RMN <sup>1</sup>H, d6-DMSO, 400MHz, δ (ppm): 8,6 (s, 1H); 8,0 (dd, 1H); 7,9 (dd, 1H); 7,4 (m, 3H); 7,2 (m, 2H); 5,7 (m, 1H); 5,2 (dd, 1 H); 5,1 (dd, 1 H); 4,3 (d, 2H)

32.3. 6-cloro-N-(2,3-dihidroxiopropil)-N-fenilpiridina-3-sulfonamida

- 10 A una disolución de 1,3 g (4,2 mmoles) de 6-cloro-N-fenil-N-(prop-2-en-1-il)piridina-3-sulfonamida en 17 mL de una mezcla (1/1) de tBuOH y de agua, se añaden a T.A, 1,37 g (11,7 mmoles) de NMO y 0,52 mL (0,04 mmoles) de OsO<sub>4</sub> 2,5% en tBuOH. Se mantiene la agitación durante 12 horas. A continuación, el medio se diluye con 200 mL de agua y se extrae con Et<sub>2</sub>O (2X 100mL), se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra y concentra a presión reducida. Se obtienen 1,14g de 6-cloro-N-(2,3-dihidroxiopropil)-N-fenilpiridina-3-sulfonamida en forma de aceite utilizado tal cual en la etapa siguiente.

Rendimiento = 80%.

- 15 RMN <sup>1</sup>H, CDCl<sub>3</sub>, 400MHz, δ (ppm): 8,5 (s, 1H); 7,8 (d, 1H); 7,4-7,3 (m, 4H); 7,1 (d, 2H); 3,,7-3,5 (m,3H); 2,5 (sl, 1 H); 2,0 (sl, 1 H); (m,2H)

32.4. 6-cloro-N-[(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil]-N-fenilpiridina-3-sulfonamida

- 20 Una mezcla de 0,67g (1,96 mmoles) de 6-cloro-N-(2,3-dihidroxiopropil)-N-fenilpiridina-3-sulfonamida, de 0,53mL (4,3 mmoles) de 2,2 dimetoxipropano, y de 37 mg de pTsOH en 4 mL de DMF se agita 3h a T.A. El medio se recoge con 100 mL de AcOEt, se lava con 50 mL de una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, 50mL de agua, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra bajo presión reducida. Se obtienen 0,54 g 6-cloro-N-[(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil]-N-fenilpiridina-3-sulfonamida en forma de un sólido marrón utilizado tal cual en la etapa siguiente.

Rendimiento = 73%.

- 25 RMN <sup>1</sup>H, CDCl<sub>3</sub>, 400MHz, δ (ppm): 8,5 (s, 1H); 7,7 (d, 1H); 7,4 (d, 1H); 7,3 (m, 3H); 7,0 (d, 2H); 4,1 (m, 1H); 3,9 (m, 1H), 3,8 (dd,2H); 3,5 (m, 1H); 1,3 (s, 3H); 1,2 (s, 3H)

32.5. N-[(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil]-6-hidrazinil-N-fenilpiridina-3-sulfonamida

Según el procedimiento 5.2, se obtienen a partir de 0,54 g de 6-cloro-N-[(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil]-N-fenilpiridina-3-sulfonamida y de 30μL de hidrato de hidrazina, 0,53 g de N-[(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil]-6-hidrazinil-N-fenilpiridina-3-sulfonamida en forma de un sólido blanco.

- 30 Rendimiento = 99%

RMN <sup>1</sup>H, d6-DMSO, 400MHz, δ (ppm): 8,6 (s, 1H); 8,1 (s, 1H); 7,5 (d, 1H); 7,4 (m, 3H); 7,2 (d, 2H); 6,8 (s ancho, 1H); 1,3 (s, 3H); 1,2 (s, 3H)

32.6 6-(4-bencil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-N-(2,3-dihidroxiopropil) -N-fenilpiridina-3-sulfonamida

- 35 Según el procedimiento 1.3, se obtienen, a partir de 0,2 g (0,53 mmoles) de N-[(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil]-6-hidrazinil-N-fenilpiridina-3-sulfonamida y 0,1g de 2-bencil-3-oxopropanoato de metilo, 127 mg de 6-(4-bencil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-N-(2,3-dihidroxiopropil) -N-fenilpiridina-3-sulfonamida en forma de un sólido blanco.

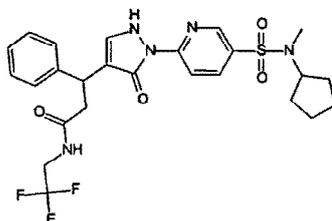
Rendimiento = 50%

PF(°C) =174

M = C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S = 480; M+H = 481; Método 2: Tr = 1,39 min.

- 40 RMN <sup>1</sup>H, d6-DMSO, 400MHz, δ (ppm): 12 (s ancho, 1H); 8,5 (s ancho, 1H); 8,4 (s, 1H); 8,1 (d, 2H); 7,8 (s, 1H); 7,4-7,2 (m, 7H); 7,2-7,1 (m, 3H); 4,7 (d, 1H); 4,5 (t, 1H); 3,6 (dd,2H); 3,4 (m, ,4H)

**Ejemplo 33:** 3-(2-{5-[ciclopentil(metil)sulfamoil]piridin-2-il}-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)-3-fenil-N-(2,2,2-trifluoroetil)propanamida (Compuesto n°146 de la tabla I)



33.1 3-(2-{5-[ciclopentil(metil)sulfamoil]piridin-2-il}-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)-3-fenil-N-(2,2,2-trifluoroetil)propanamida

5 A una disolución de 200 mg (0,43 mmoles) de 3-(2-{5-[ciclopentil(metil)sulfamoil]piridin-2-il}-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)-3-fenilpropanoato, de 0,3 mL (1,7 mmoles) de DIEA y 30µL (0,43 mmoles) de 2,2,2-trifluoroetilamina en 1 mL de DCM, se añaden a 0°C, 207 mg (0,64 mmoles) de TBTU. El medio se agita 12 h a T.A. Se añaden 0,3mL adicionales de 2,2,2-trifluoroetilamina y el medio se calienta a 40°C durante 6h. El medio se recoge con 20 mL de DCM, se lava sucesivamente con agua (2x10 mL) y disolución salina concentrada (20 mL), se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentra bajo presión reducida y se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente ciclohexano / AcOEt de 0 a 10 % de AcOEt. Se obtienen 32 mg de 3-(2-{5-[ciclopentil(metil)sulfamoil]piridin-2-il}-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)-3-fenil-N-(2,2,2-trifluoroetil)propanamida en forma de polvo.

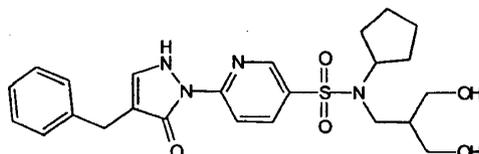
Rendimiento = 14%

15 PF(°C) =80

M = C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S = 551; M+H = 552; Método 2: Tr= 1,21min.

RMN <sup>1</sup>H, d6-DMSO, 400MHz, δ (ppm): 12 (s ancho, 1H); 8,8 (s, 1H); 8,6 (t, 2H); 8,25 (d, 1H); 7,7 (s, 1H); 7,4-7,2 (m, 5H); 4,3 (q, 2H); 3,9 (m, 2H); 3,0 (m, 1H); 2,8 (m, 1H); 2,7 (s, 3H); 1,6-1,3 (m, 8H).

20 **Ejemplo 34:** 6-(4-bencil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-N-ciclopentil-N-[3-hidroxi-2-(hidroximetil)propil]piridina-3-sulfonamida (Compuesto n°147 de la tabla I)



34.1. (2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il) metil 4-metilbencenosulfonato

25 A una disolución de 1,5g (10,26 mmoles) de (2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)metanol, de 1,71 mL de NEt<sub>3</sub> en 15 mL de DCM, enfriada a 0°C, se añaden 2,15 g (11,3 mmoles) de cloruro de tosilo. Se deja que el medio vuelva a T.A y la agitación se continúa 1h. El medio se recoge con 100 mL de DCM, se lava sucesivamente con HCl 0,11N (2x20 mL) y disolución salina concentrada (20 mL), se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentra bajo presión reducida y se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla DCM/MeOH 99:1. Se obtienen 3 g de (2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il) metil 4-metilbencenosulfonato en forma de un aceite incoloro.

Rendimiento = 97%

30 RMN <sup>1</sup>H, CDCl<sub>3</sub>, 400MHz, δ (ppm): 7,8 (d, 2H); 7,3 (d, 2H); 4,1 (d, 2H); 3,9 (dd, 2H); 3,6(dd,2H);2,4 (s, 3H); 1,9 (m, 1H); 1,4 (s, 3H); 1,2 (s, 3H)

34.2. N-[(2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)metil]ciclopentanamina

35 Una mezcla de 1,5 g (5 mmoles) de (2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il) metil 4-metilbencenosulfonato y de 10 mL (101 mmoles) de ciclopentilamina se calienta 12h a 80°C. El medio se concentra bajo presión reducida, se recoge con 200 mL de Et<sub>2</sub>O, se lava con agua (2x50mL)), se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentra bajo presión reducida. Se obtiene 1 g de N-[(2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)metil]ciclopentanamina en forma de un aceite que se aplica tal cual en la etapa siguiente.

Rendimiento = 100%

34.3. N-ciclopentil-N-[(2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)metil]-6-hidrazinilpiridina-3-sulfonamida

El compuesto se prepara según los procedimientos 14.1 y 5.2 a partir de N-[(2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)metil]ciclopentanamina, de cloruro de 6-cloropiridina-3-sulfonylo y de hidrato de hidrazina.

Rendimiento: 70%

- 5 RMN <sup>1</sup>H, d6-DMSO, 400MHz, δ (ppm): 8,5 (s, 1H); 8,25 (s, 1H); 8,0 (s, 1H); 7,8 (d, 1H); 7,7 (s, 1H); 7,2 (d, 1H); 6,8 (d, 1H); 4,4 (s, 1H); 4,2 (m, 1H); 3,9 (dd, 2H); 3,6 (dd, 2H); 3,0 (dd, 2H); 2,0 (m, 1H); 1,9 (d, 2H); 1,6-1,4 (m, 4H); 1,3 (s, 3H); 1,2 (s, 3H)

34.4. 6-(4-bencil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-N-ciclopentil-N-[3-hidroxi-2-(hidroximetil)propil]piridina-3-sulfonamida

- 10 Según el procedimiento descrito en el ejemplo 11, se obtienen a partir de 0,485 g de N-ciclopentil-N-[(2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)metil]-6-hidrazinilpiridina-3-sulfonamida y de 0,242 g de 2-bencil-3-oxopropanoato de metilo, 79 mg de 6-(4-bencil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-N-ciclopentil-N-[3-hidroxi-2-(hidroximetil)propil]piridina-3-sulfonamida en forma de un polvo.

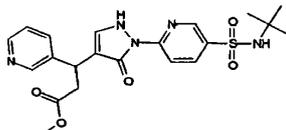
Rendimiento = 14%

- 15 PF(°C) >260

M = C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S = 486; M+H = 487; Método 2: Tr = 2,09 min.

RMN <sup>1</sup>H, d6-DMSO, 400MHz, δ (ppm): 12 (s ancho, 1H); 8,8 (s, 1H); 8,6 (t, 2H); 8,25 (d, 1H); 7,7 (s, 1H); 7,4-7,2 (m, 5H); 4,3 (q, 2H); 3,9 (m, 2H); 3,0 (m, 1H); 2,8 (m, 1H); 2,7 (s, 3H); 1,6-1,3 (m, 8H).

- 20 Ejemplo 35: 3-{2-[5-(terc-butilsulfamoil)piridin-2-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il}-3-(piridin-3-il)propanoato de metilo (Compuesto n°154 de la tabla I)

35.1. (2Z)-3-(piridin-3-il)pent-2-enodioato de dietilo

- 25 A una disolución de 15 mL (85,6 mmoles) de (2E)-pent-2-enodioato de dietilo en 5 mL de DMF anh., se añaden, bajo flujo de argón, 0,62g (2,8 mmoles) de Pd(OAc)<sub>2</sub>, 1,7g (5,56 mmoles) de P(OTol)<sub>3</sub> y 5,5 mL (39,7 mmoles) de NEt<sub>3</sub>, el medio se calienta a 40°C y se añaden 4 mL (39,75 mmoles) de 3-bromopiridina. El medio se calienta 24h a 90°C, el medio se recoge con 100 mL de AcOEt, se lava con 100 mL de agua, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentra bajo presión reducida y se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente ciclohexano / AcOEt de 0 a 10 % de AcOEt. Se obtienen 9,12 g de (2Z)-3-(piridin-3-il)pent-2-enodioato de dietilo en forma de una cera amarilla.

- 30 Rendimiento = 87%

RMN <sup>1</sup>H, CDCl<sub>3</sub>, 400MHz, δ (ppm) 8,8 (s, 1H); 8,6 (d, 1H); 7,8 (dd, 1H); 7,4 (dd, 1H); 6,3 (s, 1H); 4,2 (q, 2H); 4,15 (s, 2H); 4,1 (q, 2H); 1,3 (t, 3H); 1,2 (t, 3H)

35.2. 2-formil-3-(piridin-3-il)pentanodioato de dietilo

- 35 El compuesto se prepara según los procedimientos 21.2 y 14.2 a partir de (2Z)-3-(piridin-3-il)pent-2-enodioato de dietilo.

Rendimiento 18%

35.3. 3-{2-[5-(terc-butilsulfamoil)piridin-2-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il}-3-(piridin-3-il)propanoato de metilo

- 40 Según los procedimientos 22.5 a 22.7, se obtienen, a partir de 88 mg de 2-formil-3-(piridin-3-il)pentanodioato de dietilo y de 74 mg de N-terc-butil-6-hidrazinilpiridina-3-sulfonamida, después de liofilización del compuesto obtenido en presencia de 1 eq de HCl 0,1N, 17 mg de hidrocloreto de 3-{2-[5-(terc-butilsulfamoil)piridin-2-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il}-3-(piridin-3-il)propanoato de metilo en forma de un liofilizado verde.

Rendimiento = 17%

PF(°C) =146

M = C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S = 459; M+H = 460; Método 2: Tr = 1,19 min.

RMN <sup>1</sup>H, d6-DMSO, 400MHz, δ (ppm): 12,5 (s ancho, 1H); 8,8 (s, 1H); 8,7 (sz, 1H); 8,6 (d, 1H); 8,4 (s ancho, 1H); 8,3 (d, 1H); 8,2 (d, 1H); 7,9 (s, 1H); 7,8 (t, 1H); 7,6 (s, 1H); 4,3 (t, 1H); 3,5 (s, 3H); 3,2 (m, 2H); 1,0 (s, 9H)

5 Las tablas I y II siguientes ilustran las estructuras químicas y las propiedades físicas de algunos ejemplos de compuestos según la invención.

La tabla I ilustra los compuestos de fórmula (I), según la invención, en la que R representa –SO<sub>2</sub>–NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>. Estos compuestos se denominarán de ahora en adelante compuestos de fórmula (I').

La tabla II ilustra los compuestos de fórmula (I), según la invención, en la que R es tal como se define en dicha tabla. Estos compuestos se denominarán de ahora en adelante compuestos de fórmula (I'').

10 Las tablas I y II siguientes ilustran las estructuras químicas y las propiedades físicas de algunos ejemplos de compuestos según la invención.

En estas tablas:

15 • en la columna « sal », « - » representa un compuesto en forma de base libre, mientras que « CF<sub>3</sub>COOH », « HCl » y « Na » representan respectivamente un compuesto en forma de sal del ácido trifluoroacético, en forma de sales de clorhidrato y en forma de sales de sodio;

• en las demás columnas, « - » significa que el sustrato en cuestión no está presente en la molécula;

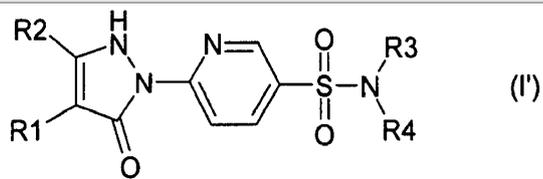
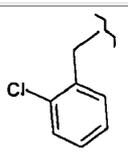
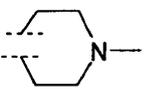
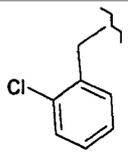
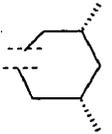
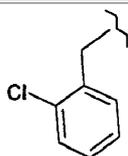
• - Me, Et, n-Pr, i-Pr, n-Bu e i-Bu representan respectivamente los grupos metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo e isobutilo;

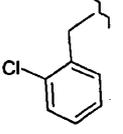
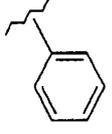
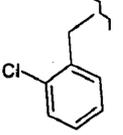
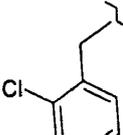
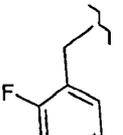
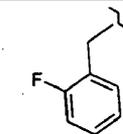
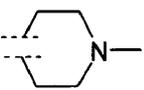
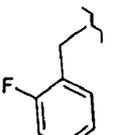
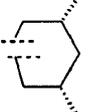
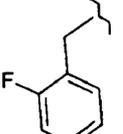
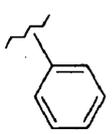
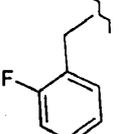
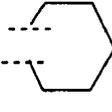
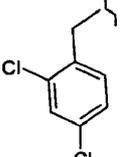
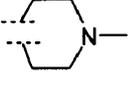
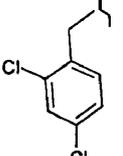
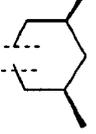
• - Ph y Bn representan respectivamente los grupos fenilo y bencilo.

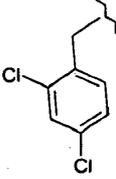
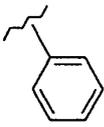
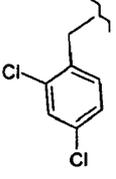
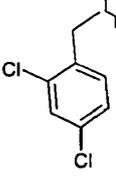
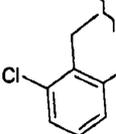
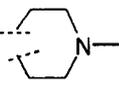
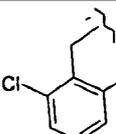
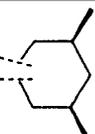
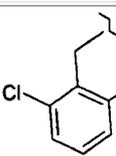
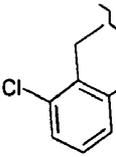
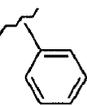
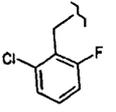
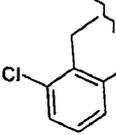
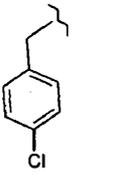
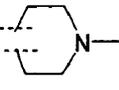
20 • la columna PF indica el punto de fusión, en °C, del compuesto en cuestión;

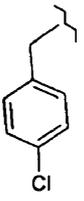
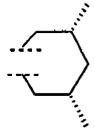
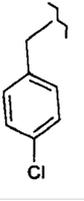
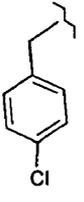
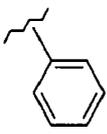
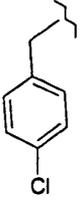
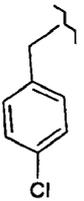
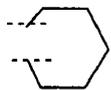
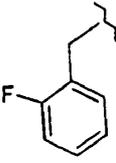
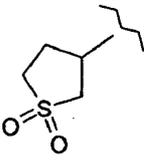
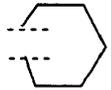
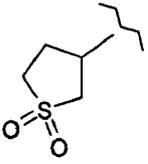
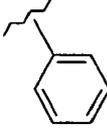
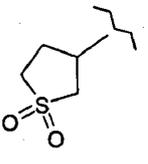
• en la columna « LC/MS » y la columna « Método » se indican respectivamente el pico MH<sup>+</sup> identificado por espectrometría de masa y el método analítico de cromatografía líquida de alta resolución utilizada y detallada anteriormente.

TABLA I

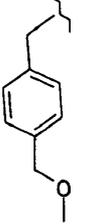
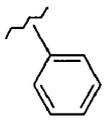
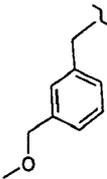
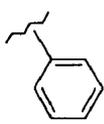
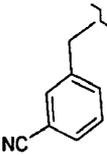
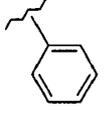
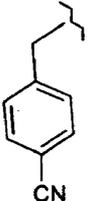
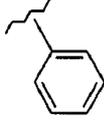
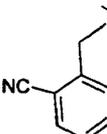
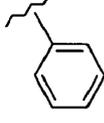
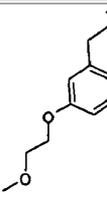
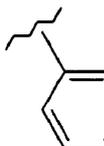
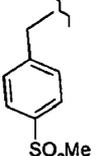
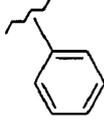
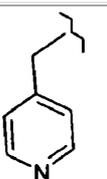
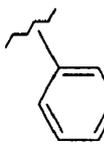
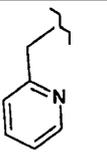
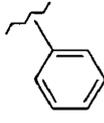
								
N°	R1	R2	R3	R4	Sal	PF	LC-MS MH+	Método
1		Me			CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	202	463	1
2		Me			-	170	476	1
3		Me	Et	Et	-	58	436	1

4		Me	Et		-	260	484	1
5		Me	iPr	iPr	-	212	464	1
6		Me			-	190	448	1
7		Me	Et	Et	-	158	420	1
8		Me			CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	210	447	1
9		Me			-	230	460	1
10		Me	Et		-	215	468	1
11		Me			-	198	432	1
12		Me			CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	176	496	1
13		Me			-	212	509	1

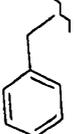
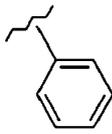
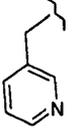
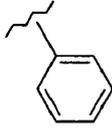
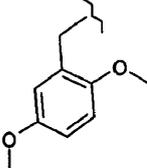
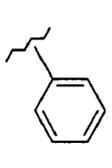
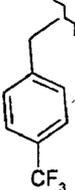
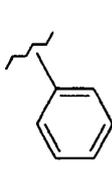
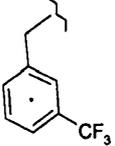
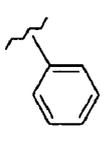
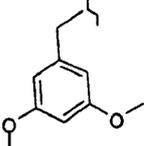
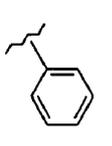
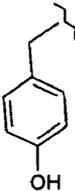
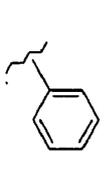
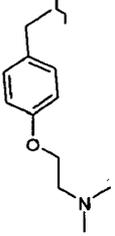
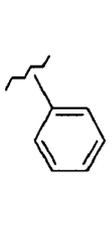
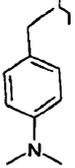
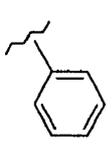
14		Me	Et		-	178	517	1
15		Me	iPr	iPr	-	226	497	1
16		Me			-	212	481	1
17		Me			CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	172	481	1
18		Me			-	240	494	1
19		Me	Et	Et	-	170	454	1
20		Me		Et	-	206	502	1
21		Me	iPr	iPr	-	80	482	1
22		Me			-	60	466	1
23		Me			CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	158	463	1

24		Me		-	252	476	1	
25		Me	Et	Et	-	196	436	1
26		Me	Et		-	202	484	1
27		Me	iPr	iPr	-	220	464	1
28		Me		-	228	448	1	
29		Me	iPr	iPr	-	82	448	1
30		Me		-	250	442	1	
31		Me	Et		-	264	478	1
32		Me	iPr	iPr	-	200	458	1

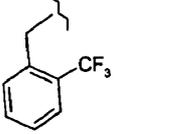
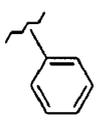
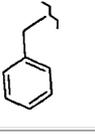
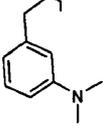
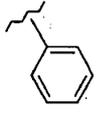
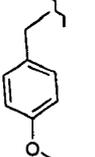
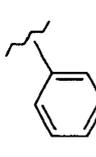
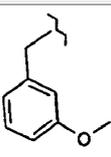
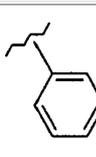
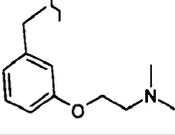
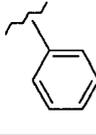
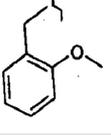
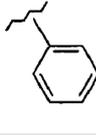
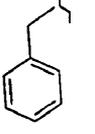
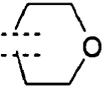
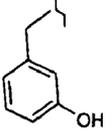
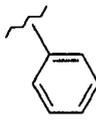
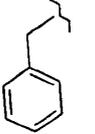
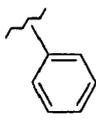
ES 2 481 042 T3

33		Me	Et		-	177	494	2
34		Me	Et		-	144	494	2
35		Me	Et		-	198	475	2
36		Me	Et		-	218	475	2
37		Me	Et		-	112	475	2
38		Me	Et		-	126	523	2
39		Me	Et		-	224	527	2
40		Me	Et		HCl	192	451	2
41		Me	Et		HCl-	150	451	2

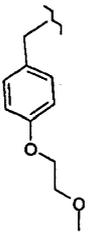
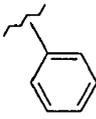
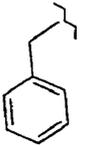
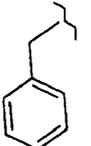
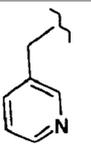
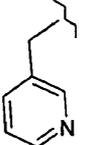
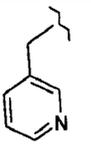
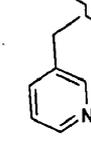
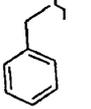
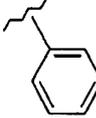
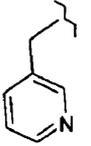
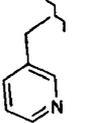
ES 2 481 042 T3

42		Me	Et		-	212	449	2
43		Me	Et		HCl	128	451	2
44		Me	Et		-	140	509	2
45		Me	Et		-	222	518	2
46		Me	Et		-	178	518	2
47		Me	Et		-	162	509	2
48		Me	Et		-	208	465	2
49		Me	Et		-	178	536	2
50		Me	Et		-	182	492	2

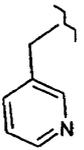
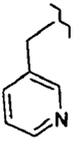
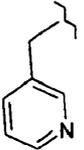
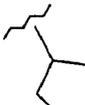
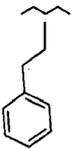
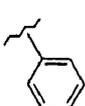
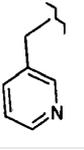
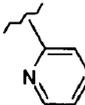
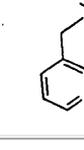
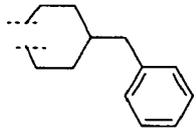
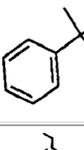
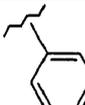
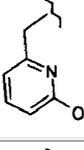
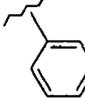
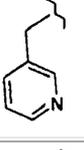
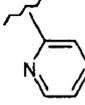
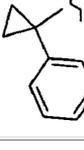
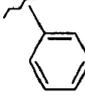
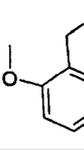
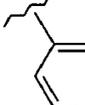
ES 2 481 042 T3

51		Me	Et		-	172	480	2
52		Me	H	$-(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	HCl	100	416	2
53		Me	Et		-	122	491	2
54		Me	Et		-	188	479	2
55		Me	Et		-	146	479	2
56		Me	Et		HCl	124	537	2
57		Me	Et		-	108	479	2
58		Me		-	-	196	416	
59		Me	Et		-	202	466	2
60		Et	Et		-	194	464	2

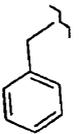
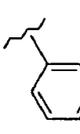
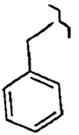
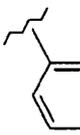
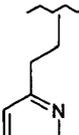
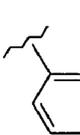
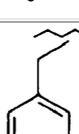
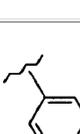
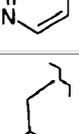
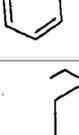
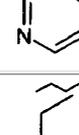
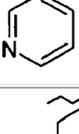
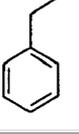
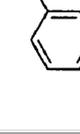
ES 2 481 042 T3

61		Me	Et		-	176	523	2
62		Me			HCl	195	400	2
63		Me			HCl	182	428	2
64		Me	Et	Et	-	166	403	2
65		Me	Et	Et	HCl	154	403	2
66		Me	Me	Me	-	212	375	2
67		Me	Me	Me	HCl	170	375	2
68		nPr	Et		-	180	477	2
69		Me	H	iPr	HCl	228	389	2
70		Me			HCl	180	401	2

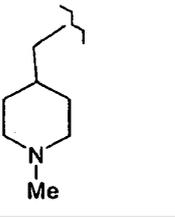
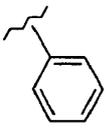
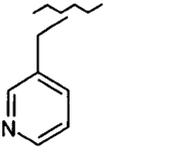
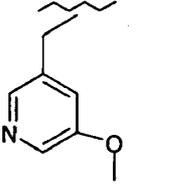
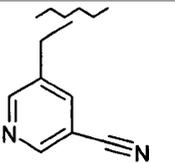
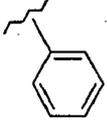
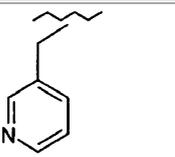
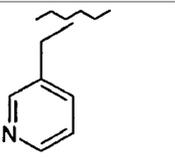
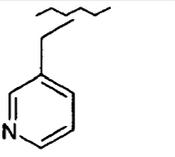
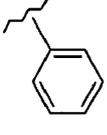
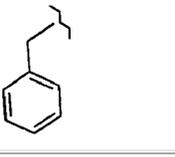
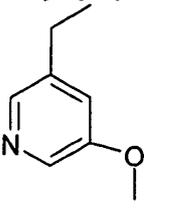
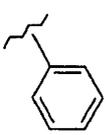
ES 2 481 042 T3

71		Me	H	t-Bu	HCl	230	403	2
72		Me	H		HCl	206	387	2
73		Me	H		HCl	242	415	2
74		Me	Et		-	158	463	2
75		Me	Me		HCl	106	438	2
76		Me			HCl	160	505	2
77		Me	Et		-	122	477	2
78		Me	Et		-	174	480	2
79		Me	H		HCl	174	424	2
80		Me	Et		-	146	475	2
81		Me	Et		-	130	480	2

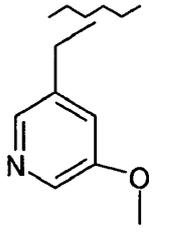
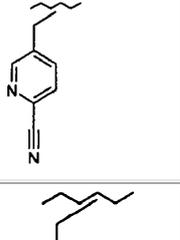
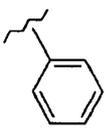
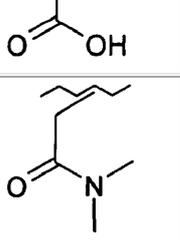
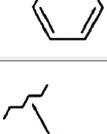
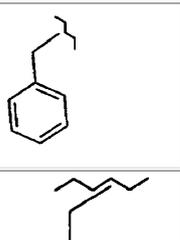
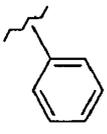
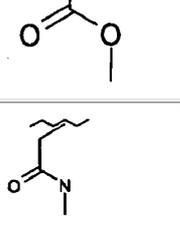
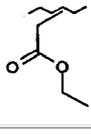
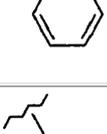
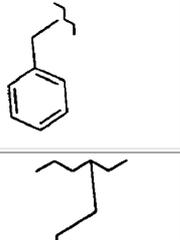
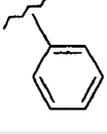
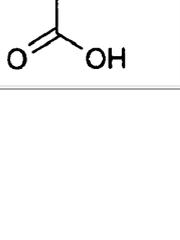
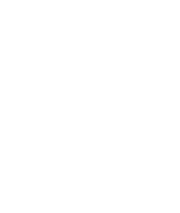
ES 2 481 042 T3

82		-CH <sub>2</sub> -OMe	Et		-	158	479	2
83		-CF <sub>3</sub>	Et		-	186	503	3
85		Me	Et		-	188	464	2
86		Me	Et		-	138	480	2
87		Me	Me	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OMe	-	136	418	2
88		i-Bu	Et		-	138	491	2
89		Me	H	Et	HCl	196	374	2
90		Me	H		HCl	154	422	2
92		Me	Et		-	158	477	2
93		H	Et		-	180	435	2

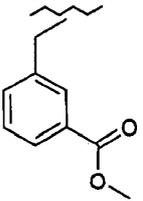
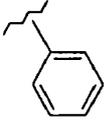
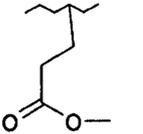
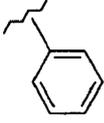
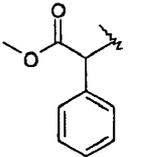
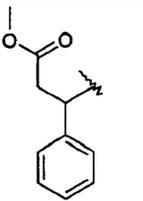
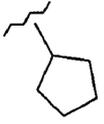
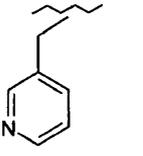
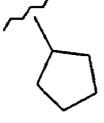
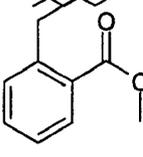
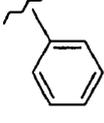
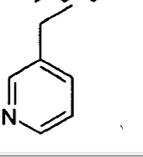
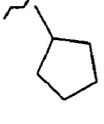
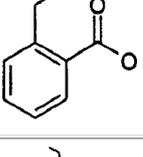
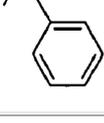
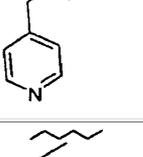
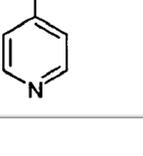
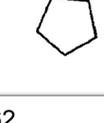
ES 2 481 042 T3

94		Me	Et		HCl	150	470	2
95		Me	Me		HCl	138	400	2
96		Me	H	tBu	HCl	150	432	2
97		Me	Et		-	164	475	2
98A		H	H	tBu	-	220	388	2
98B		H	H	tBu	HCl	140	388	2
99		H	Et		HCl	142	436	2
100		H	Me	tBu	-	186	401	2
101		H	Et		HCl	136	466	2

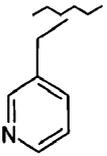
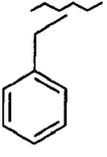
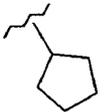
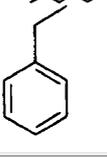
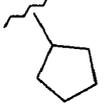
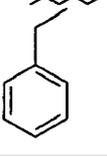
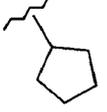
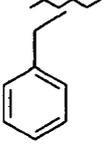
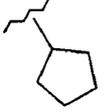
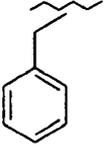
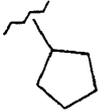
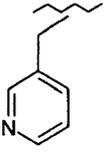
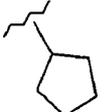
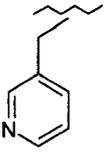
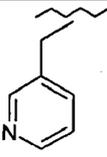
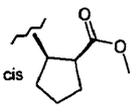
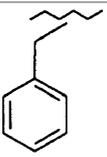
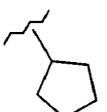
## ES 2 481 042 T3

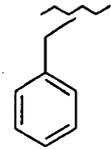
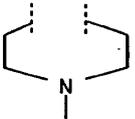
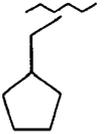
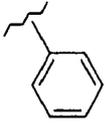
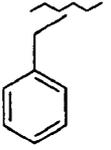
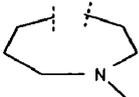
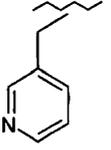
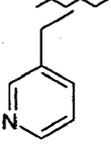
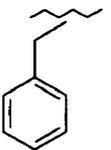
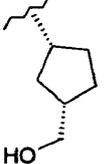
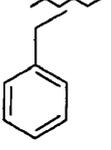
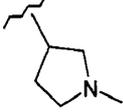
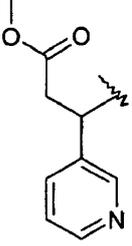
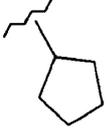
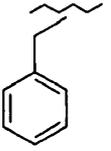
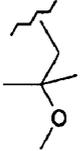
102		Me	Me	tBu	-	84	446	2
103		Me	Et		-	120	475	2
104		H	Et		-	174	403	2
105		H	Et		-	168	430	2
106			Et		-	156	521	2
107		H	Et		-	140	417	2
108		H	Et		-	194	416	2
109			Et		-	163	520	2
110		H	Et		-	214	417	2

ES 2 481 042 T3

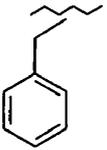
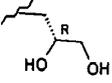
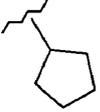
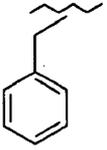
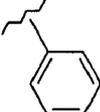
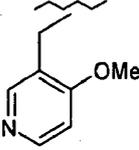
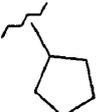
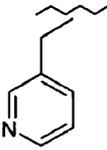
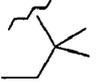
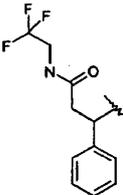
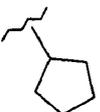
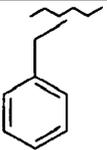
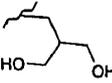
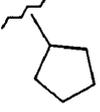
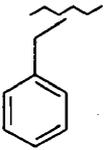
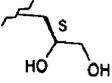
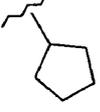
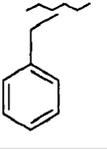
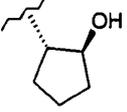
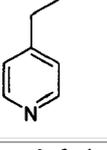
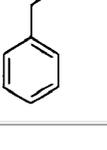
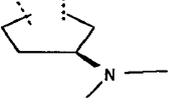
111		Me	Et		-	172	507	2
112		H	Et		-	128	431	2
113		H	H	tBu	-	66	445	2
114		H	Me		-	80	485	3
115		H	Et		HCl	110	428	2
116		Me	Et		-	146	507	2
117		H	Me		HCl	124	414	2
118		Me	Et		2 Na	>260	491	2
119		H	Et		HCl	115	428	2
120		H	Me		HCl	130	414	2

ES 2 481 042 T3

122		H	Me	-CH <sub>2</sub> -tBu	-	175	416	2
123		H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -N(Me) <sub>2</sub>		HCl	230	484	2
124		H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OH		-	152	443	2
125		H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -OH		-	138	457	2
126		H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -O-CH <sub>2</sub> -Ph		-	116	547	2
127		H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -O-CH <sub>2</sub> -Ph		-	100	533	2
128		H	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Me		HCl	110	472	2
129		H		-	-	190	414	2
131		H	Me		HCl	156	472	2
132		H	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -NMe <sub>2</sub>		HCl	192	470	2

133		H			HCl	200	414	2
134		H	Et		-	170	427	2
135		H			HCl	200	428	2
136		H	H		HCl	123	402	2
137		H	H		HCl	126	402	2
138		H	Me		-	108	443	2
139		H	Me		HCl	130	428	2
140		H	Me		HCl	124	485	2
141		H	H		HCl	194	417	2

ES 2 481 042 T3

142		H			-	184	473	2
143		H	-CH <sub>2</sub> -CHOH-CH <sub>2</sub> OH		-	174	481	2
144		H	Me		HCl	40	444	2
145		H	Me		-	162	416	2
146		H	Me		-	80	552	2
147		H			-	>260	487	2
148		H			-	184	473	2
149		H	H		-	176	415	2
150		H	H		-	226	388	2
151		H			HCl	198	428	2

ES 2 481 042 T3

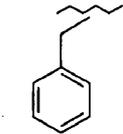
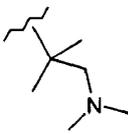
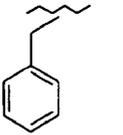
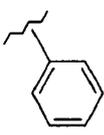
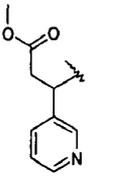
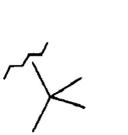
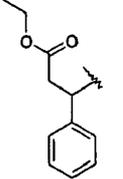
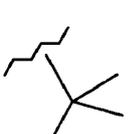
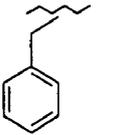
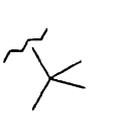
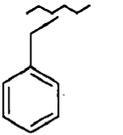
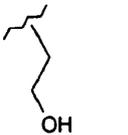
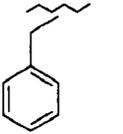
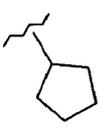
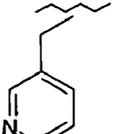
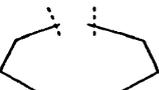
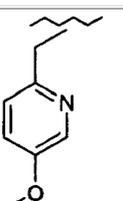
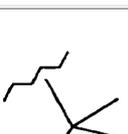
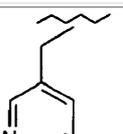
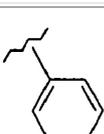
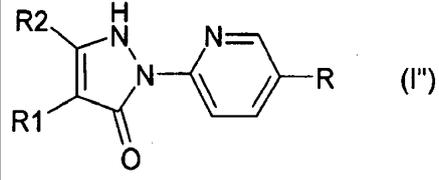
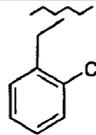
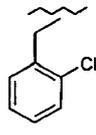
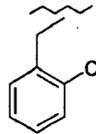
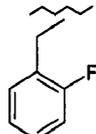
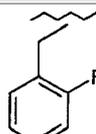
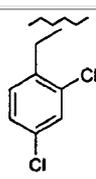
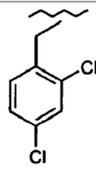
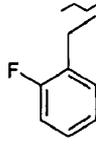
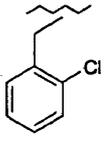
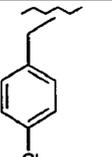
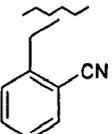
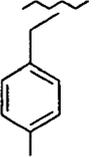
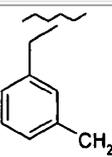
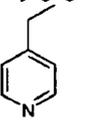
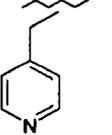
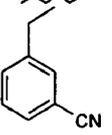
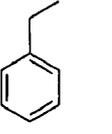
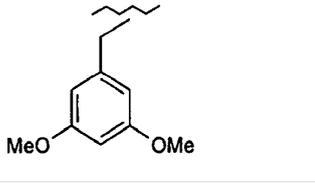
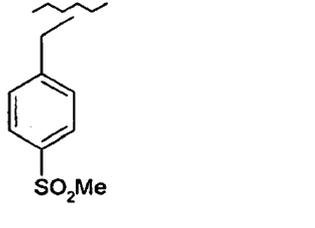
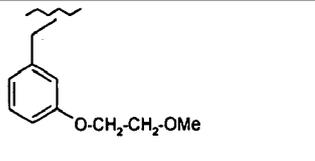
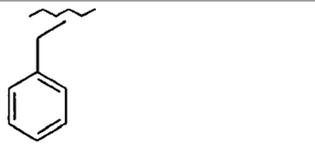
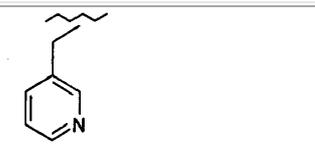
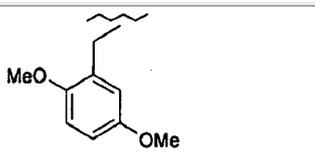
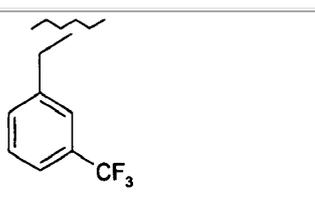
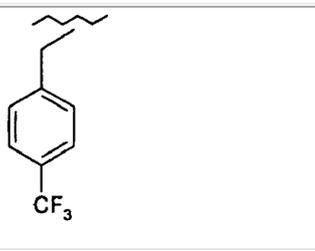
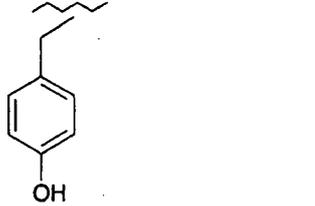
152		H	H		HCl	230	430	2
153		H	Me		-	198	421	2
154		H	H		HCl	146	460	2
155		H	H		-	130	473	2
156		H	-CH <sub>2</sub> -CHOH-CH <sub>2</sub> OH		-	>260	461	2
157		H	H		-	180	375	2
158		H	-CH <sub>2</sub> -CHOH-CH <sub>2</sub> OH		-	168	473	2
159		Me			Na	>220	428	2
160		Me	Me		-	165	446	2
161		H	CH <sub>2</sub> -CHOH-CH <sub>2</sub> OH		HCl	148	482	2

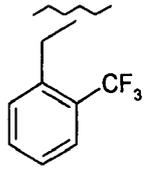
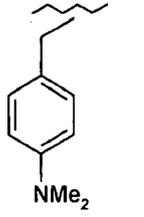
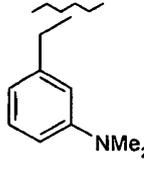
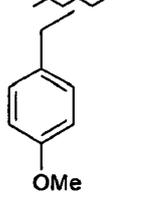
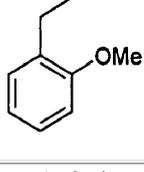
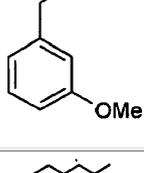
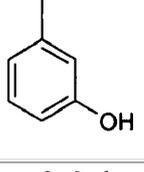
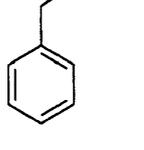
Tabla II

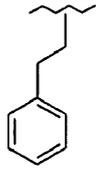
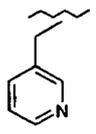
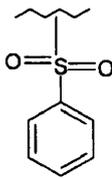
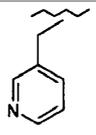
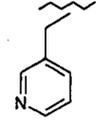
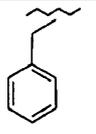
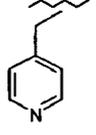
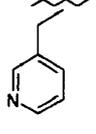
							
N°	R1	R2	R	Sal	PF	LC-MS MH+	Método
162		Me	-CF <sub>3</sub>	-		368	1
163		Me	-C(O)OH		246	381	2
164		Me	H	-		300	1
165		Me	H	-		284	1
166		Me	-CF <sub>3</sub>	-		352	1
167		Me	H	-		334	1
168		Me	-CF <sub>3</sub>	-		402	1
169		Me	-CF <sub>3</sub>	-		386	1

## ES 2 481 042 T3

170		Me	-C(O)OMe	HCl	258	358	2
171		Me	H	-		300	1
172		Me	H	-	157	291	2
173		Me	H	-	154	291	2
174		Me	H	-	55	493	2
175		Me	H	-	162	267	2
176		Me	H	HCl	208	267	2
177		Me	H	-	90	291	2
178		Me	-Br	-	164	345	2

179		Me	H	-	96	326	2
180		Me	H	-	144	344	2
181		Me	H	-	68	340	2
182		Me	H	-	110	266	2
183		Me	H	-	80	267	2
184		Me	H	-	62	326	2
185		Me	H	-	78	334	2
186		Me	H	-	94	334	2
187		Me	H	-	212	465	2

188		Me	H	-	106	334	2
189		Me	H	-	110	309	2
190		Me	H	HCl	132	309	2
191		Me	H	-	96	296	2
192		Me	H	-	254	296	2
193		Me	H	-	120	296	2
194		Me	H	-	150	281	2
195		Et	H	-	76	280	2

196		Me	H	-	128	280	2
197		Me		-	176	407	2
198		H	-CO <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -tBu	-	160	367	2
199		Me	COO t-Bu	HCl	156	367	2
200		H	-CO <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -tBu	-	130	366	2
201		H	-CO <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -tBu	-	132	367	2
202		H	CO <sub>2</sub> tBu	HCl	160	353	2

Los compuestos según la invención fueron objeto de ensayos farmacológicos con objeto de determinar sus propiedades, en particular con:

- 5 • Un ensayo in vitro de medición directa de la estabilización de la proteína HIF1-alfa, factor de transcripción expresado de forma constitutiva en las células pero degradado en condiciones normales de oxígeno por el sistema ubiquitina/proteasoma.
- Un ensayo funcional que permite en células He3pB la medición de la secreción de VEGF y de EPO, que son dos marcadores de la activación del HIF1-alfa en los hepatocitos.

Estos dos ensayos se describen a continuación.

#### 10 1. Medición de la estabilización de HIF1alfa en las células HEKEA

##### 1.1 Objetivo

HIF es un factor de transcripción implicado en la adaptación de las células a la hipoxia. Este factor de transcripción es como mínimo un heterodímero constituido por 2 proteínas, ARNT y HIF1alfa. ARNT se expresa de forma constitutiva en las células y la regulación del complejo se efectúa esencialmente por la estabilización de la proteína

HIF1-alfa. En efecto, esta proteína, en las condiciones normales de oxígeno (20% equivalentes aproximadamente al valor del oxígeno ambiente), se hidroxila específicamente en 2 prolinas (prolina 402 y 564 para la proteína humana) por las HIF proлил-hidroxilasas lo que conlleva la unión de la proteína de von Hippel Lindau (VHL). Esta unión de VHL a la HIF1-alfa provoca entonces la degradación de HIF1alfa por el sistema ubiquitina/proteasoma. En hipoxia ( $O_2 < 5\%$  en los ensayos celulares) las HIF proлил-hidroxilasas son inhibidas, lo que se traduce en un aumento de la cantidad de proteína HIF1alfa en las células. Esta última se puede asociar entonces a ARNT para bascular en el núcleo y activar sus genes diana.

Estando implicados los genes activados por HIF en la respuesta adaptadora de las células a la hipoxia y de los tejidos a la isquemia, el objetivo es identificar y caracterizar los compuestos que estabilizan HIF1alfa en las células con el fin de amplificar o controlar su actividad benéfica.

Existen numerosos ensayos que describen la medición indirecta de la actividad de HIF por vía de sistemas de genes reporteros (HRE\_luciferasa) o por vía de la medición de proteínas inducidas por HIF (ejemplo VEGF o EPO). Además, los únicos ensayos que permiten medir directamente la cantidad de proteína HIF1alfa en las células son ensayos que utilizan anticuerpos tales como Western Blot, que comprenden fases de extracción de células (lisados totales o extractos nucleares) que son consumidores en términos de células y de tiempo, limitando así la capacidad de detección de los compuestos. Por lo tanto, el objetivo era desarrollar un ensayo de detección sensible, adaptable a placas de 384 pocillos, que permitiera medir directamente la cantidad de proteína HIF1alfa en el núcleo de las células. Este ensayo fue establecido en células HEK (células epiteliales humanas procedentes de adenocarcinoma renal).

## 1.2 Principio del Ensayo

El ensayo es un ensayo celular basado en el principio de complementación de enzimas, siendo la beta galactosidasa la enzima utilizada aquí. Las células HEKEA son células HEK que expresan de forma estable y restringida en su núcleo, la beta galactosidasa mutante (fragmento omega también denominado EA) (línea vendida por DiscoverX). Esta construcción permite tener una actividad de beta galactosidasa únicamente cuando la proteína que contiene el fragmento de complementación Prolabel ha migrado al núcleo.

La proteína de interés que comprende el fragmento Prolabel es aquí un HIF1alfa o HIF1alfa mutado en las 2 Prolinas 402 y 564 reemplazadas por Alaninas, se fusiona en el lado C-terminal por biología molecular (vector DiscoverX vendido por Clontech) con el pequeño fragmento peptídico de complementación (Prolabel o ED, 4 kDa aproximadamente). El vector codificante para la proteína quimera HIF1alfa\_Prolabel se transfecta seguidamente en células HEKEA para la obtención de clones (HEKEA\_HIF1alfaPLBL).

La cantidad de proteína HIF1alfa « taggué » Prolabel en posición C-terminal, obtenida después del tratamiento de las células a la hipoxia o de los compuestos potencialmente activadores de HIF, se mide por adición a las células de un tampón de lisis que contiene un sustrato quimioluminiscente de la beta galactosidasa.

La medición de la actividad de beta galactosidasa será proporcional a la cantidad de Prolabel y, por tanto, de HIF1alfa que haya migrado al núcleo de las células.

Experiencias paralelas se efectuaron internamente para validar que el fragmento Prolabel solo no era estable en las células y, por lo tanto, no permitía la medición de una actividad.

## 1.3 Protocolo

### 1.3.1 Plan del experimento

- 1) Siembra de las células el D 0
- 2) Adherencia 24 horas en normoxia
- 3) Preparación y adición de los productos (Biomek 2000 y FX) D+1
- 4) Incubación en Normoxia durante 6h
- 5) Lectura de las placas (en luminiscencia)

### 1.3.2 Siembra de las células

Las células se siembran con el Multidrop en placas de 384 pocillos blancos con fondo opaco (Greiner ref 3704), en 30  $\mu$ l de medio de cultivo (1% SVF) a razón de 10.000 células/pocillo (placa para células).

### 1.3.3 Tratamiento

- Preparación de la placa de dilución (placa DL)

5 Los productos a ensayar se preparan a  $3 \times 10^{-2}$  M en 100% DMSO, después de diluyen a  $3 \times 10^{-4}$  M en medio SVF al 0,1% (10  $\mu$ l en 990  $\mu$ l MEM). A continuación, se depositan a mano en la columna 12 de una placa con 96 pocillos de fondo redondo (200  $\mu$ l de cada compuesto) denominada placa de dilución (dl). La placa DL completa  $3 \times 10^{-4}$  M a  $10^{-9}$  M se realiza después por el Biomek 2000 (programa: Gamme 10 puntos en serie). Para las referencias y controles, se añaden 100  $\mu$ l de DMEM 0,1% SVF a la columna 1, 100  $\mu$ l de Deferoxamina  $10^{-3}$  M a la columna 2, pocillos A B C D y 100  $\mu$ l de Deferoxamina  $5 \times 10^{-3}$  M a la columna 2, pocillos E F G H.

• Distribución de la placa DL en placas para células

De la placa DL se sustraen por pipeteado con el Biomek FX 96 3,3  $\mu$ L para ser depositados en duplicados horizontales (columna 1 a 24) en cada placa de células de 384 pocillos (placa para células HEKEA\_HIF1alfaPLBL)

10 Las células se depositan entonces durante 6 h en una incubadora a 37°C (O<sub>2</sub> ambiental, 6% CO<sub>2</sub>).

#### 1.3.4 Medición de la actividad de beta galactosidasa.

El equipo utilizado es el Kit quimioluminiscente PROLABEL(Ref 93-0001 DiscoverX)

15 Después de 6 h de incubación a 37°C las células se lisan por adición de 15  $\mu$ l de tampón de lisis que contiene el sustrato de la beta galactosidasa (19 volúmenes de tampón de ensayo de células Path hunter + 5 volúmenes de solución Emerald II + 1 volumen de Galacton star) directamente añadido a la placa en 30  $\mu$ l de medio. Las placas se incuban 60 minutos al abrigo de la luz antes de la lectura de la luminiscencia en el Top Count. Los EC50 de los compuestos utilizados se calculan a continuación con un programa informático de ajuste apropiado y se indican en la Tabla III siguiente.

20 La actividad activadora de un compuesto frente a HIF viene dada por la concentración molar que produce 50% de la respuesta máxima de este mismo compuesto.

TABLA III

N° de compuesto	EC50 (M)
14	3,8E-06
31	3,0E-06
37	3,2E-06
38	4,7E-06
39	1,8E-06
42	4,8E-06
43	3,1E-06
44	3,1E-06
46	9,6E-06
47	1,1E-06
48	4,3E-06
51	4,4E-06
53	2,6E-06
54	6,4E-06
56	2,1E-06
58	5,7E-06
59	1,7E-06
62	1,6E-05

## ES 2 481 042 T3

N° de compuesto	EC50 (M)
63	9,2E-06
64	4,3E-06
68	1,5E-06
70	3,5E-06
71	5,0E-06
72	7,5E-06
74	3,7E-06
76	2,0E-06
77	4,8E-06
80	3,3E-06
81	7,5E-06
82	1,5E-06
83	3,3E-06
84	9,9E-06
85	1,8E-06
87	9,8E-06
88	8,8E-07
92	8,6E-07
93	3,5E-07
98B	2,5E-06

### 1.4 Diversos

#### 1.4.1. Mantenimiento de las células HEKEA HIF1alfa PLBL.

Las células se cultivan en medio completo (a continuación cf) en frascos T225. a 37°C en una incubadora con CO<sub>2</sub>

#### 5 1.4.2. Medio de cultivo de las células HEKEA HIF1alfa PLBL

DMEM	500 mL
+SVF10%(GIBCO 10500-056)	50 mL
+Glutamina (2mM final)	5 mL
+Penicilina + estreptomina (200mg/mL)	5 mL
+Higromicina B (100µg/mL)	1.1 mL
+Geneticina (400µg/mL final)	4.4 mL

2. Medición de la secreción de VEGF y de EPO por los hepatocitos Hep3B

2.1. Objetivo

5 HIF es un factor de transcripción implicado en la adaptación de las células a la hipoxia. Estando implicados los genes activados por HIF en la respuesta de adaptación de las células a la hipoxia y de los tejidos a la isquemia, el objetivo es identificar y caracterizar los compuestos que estabilizan HIF1alfa de las células con el fin de ampliar o regular su actividad benéfica. HIF1alfa fue identificado a continuación del análisis del promotor del gen de EPO, lo que hace de esta proteína uno de los primeros marcadores de la activación de HIF1alfa. Por otra parte, VEGF se identifica igualmente en la bibliografía como uno de los principales marcadores de la activación de HIF. Esto es la razón por la cual la medición de estas dos proteínas se ha tomado para caracterizar los compuestos activadores de HIF en los Hep3B.

10 Por lo tanto, el objetivo era desarrollar un ensayo de detección sensible, adaptable a placas de 96 pocillos, que permitiera medir directamente la cantidad de VEGF y de EPO en el sobrenadante de los Hep3B. (células procedentes de hepato-carcinoma humano) en respuesta a los potenciales activadores de HIF.

2.2. Principio del Ensayo

15 El ensayo es un ensayo ELISA que permite la medición del VEGF y del EPO en el sobrenadante de las células Hep3B tratadas por hipoxia o por deferoxamina en los controles o de los potenciales activadores de HIF. El ensayo ha sido adaptado para 96 pocillos lo que permite una mayor capacidad de detección de los compuestos.

2.3. Protocolo

2.3.1 Plan del experimento

- 20 1) Siembra de las células el D 0  
 2) Adherencia 6 horas en normoxia  
 3) Preparación y adición de los productos (Biomek 2000 y FX)  
 4) Incubación en Normoxia durante 18h  
 5) Dosificación de EPO y VEGF en el sobrenadante el D+1

25 2.3.2 Siembra de las células

Las células se trasplantan en 100 µl de medio de cultivo (10% SVF) a placas de 96 pocillo negros de fondo opaco (referencia Costar 3916) a razón de 30.000 células/pocillo, con el multidrop.

2.3.3 Tratamiento de las células

- Preparación de la placa de dilución (placa DL)

30 Los productos a ensayar se preparan a  $10^{-2}$  M en DMSO al 100% y después se diluyen a  $310^{-4}$ M en medio de SVF al 0,1% (6 µl en 194 µl MEM). Depositar 200 µl de cada compuesto en la columna 12 de una placa para dilución de 96 pocillos. Las gammas de dilución de  $3 \times 10^{-4}$ M a  $3 \times 10^{-8}$ M se realizan por el Biomek 2000 (programa: Gamme 9 puntos en serie). Como controles se añaden 100 µl de MEM, 0,1% SVF y Deferoxamina  $5 \times 10^{-3}$ M a la columna 3 y respectivamente a los pocillos A, B, C, D y a los pocillos E, F, G, H.

- Distribución de la placa DL en placas para células

El medio de las células sembradas la víspera en placas de 96 pocillos se cambia por 90 µl de medio 0,1% SVF y se distribuyen 10 µl con FX 96 a partir de las placas DL 96 en las placas de células.

Las placas de células así tratadas se depositan durante 18 h en una incubadora a 37°C (O<sub>2</sub> ambiental, 6% CO<sub>2</sub>).

2.3.4 Dosificación de EPO y VEGF

40 Los sobrenadantes (80 µl) de los Hep3B en placas de 96 pocillos tratados con los activadores potenciales de HIF se recuperan con la pipeta multicanales para la dosificación simultánea de VEGF y de EPO en ELISA según las instrucciones del suministrador (Kit EPO Mesoscale (ref K15122B-2)). Los EC50 para EPO y VEGF de los compuestos se calculan a continuación con un programa informático de ajuste apropiado y se indican en la Tabla IV siguiente.

45

2.4. Diversos

Medio de cultivo de células Hep3B:

MEM + Earles (GIBCO 310095)	500 mL
+ 10% SVF (GIBCO 10500-056)	50ml
+ Glutamina 2mM final	5ml
+ Aminoácidos no esenciales 1%	5ml

3. Resultados

- 5 La actividad activadora de un compuesto frente a HIF viene dada por la concentración que produce 50% de la respuesta máxima de este mismo compuesto en la tabla IV siguiente.

TABLA IV

N° de compuesto	EC50 EPO (M)	EC50 VEGF (M)
14	3,0E-07	-
20	1E-06	1,1E-06
31	2,1E-06	-
34	9 E-07	-
37	1,0E-06	-
38	1,0E-06	-
39	2,0E-06	-
42	1,1E-06	1,3E-06
43	1,5E-06	1,7E-06
44	1,9E-06	2,1E-06
46	7,0E-07	1,2E-06
47	2,0E-06	2,8E-06
48	1,1E-06	1,9E-06
51	3,0E-07	4,0E-07
53	9,0E-07	3,2E-06
54	4,5E-07	3,0E-07
56	2E-06	2,5E-06
58	3,2E-06	3,6E-06
59	8,1E-07	6,8E-07
62	9,0E-07	1,0E-06
64	1,4E-06	2,4E-06
68	4,0E-07	5,0E-07

N° de compuesto	EC50 EPO (M)	EC50 VEGF (M)
70	2,7E-06	2,9E-06
71	1,6E-06	1,6E-06
72	1,0E-06	1,7E-06
74	3E-07	
76	2,0E-07	2,0E-07
77	1,4E-06	1,3E-06
80	4,0E-07	9,0E-07
81	1,2E-06	1,9E-06
82	1E-06	1,2E-06
83	1,4E-06	1,3E-06
84	2,9E-06	3,3E-06
85	2,5E-06	2,5E-06
88	3,0E-07	4,0E-07
92	5,0E-07	5,0E-07
93	4,0E-07	4,0E-07

5 Por lo tanto, los compuestos según la invención se pueden utilizar para la preparación de medicamentos, en particular de medicamentos activadores del factor de transcripción HIF. Así, según otro de sus aspectos, la invención tiene por objeto los medicamentos que comprenden un compuesto de la fórmula (I), o una sal de adición de este último con un ácido farmacéuticamente aceptable del compuesto de la fórmula (I).

La invención se refiere igualmente a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) según la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable de este compuesto, así como al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

10 Estos medicamentos encuentran su empleo en terapéutica, especialmente en el tratamiento/la profilaxis en particular de enfermedades cardiovasculares, isquemia de los miembros inferiores, insuficiencia cardíaca, enfermedades coronarias de origen isquémico como la angina de pecho o el infarto de miocardio, arteriosclerosis, accidentes vasculares cerebrales de origen isquémico, hipertensión pulmonar y todas las patologías provocadas por una oclusión vascular parcial o total en humanos y animales.

15 Estos medicamentos encuentran igualmente aplicación en terapéutica en el tratamiento/ la profilaxis de glaucomas, enfermedades renales o en enfermedades cerebrales de origen neurodegenerativo o no, anemias, o en un medicamento o en agentes destinados a favorecer la cicatrización o para acortar el periodo de convalecencia post-operatoria o en un medicamento destinado al tratamiento de estados de fatiga general o también en un medicamento utilizado con el fin de obtener sangre en el marco de las autotransfusiones necesarias después de intervenciones quirúrgicas largas tales como la cirugía craneal o torácica o como las operaciones cardíacas o a nivel carotídeo o aórtico.

20 Estos compuestos encuentran su empleo en terapéutica, principalmente en el tratamiento y/o la prevención de anemias.

25 Estos compuestos son igualmente utilizables en humanos y animales con el fin de obtener sangre en el marco de autotransfusiones necesarias después de intervenciones quirúrgicas largas tales como la cirugía craneal o torácica o como las operaciones cardíacas a nivel carotídeo o aórtico.

Estos compuestos son potencialmente utilizables en el caso de humanos y animales como agentes que favorecen la cicatrización o agentes que permiten acortar el periodo de convalecencia post-operatorio.

Estos compuestos son potencialmente utilizables en el caso de humanos y animales en el tratamiento de estados de fatiga general que van hasta la caquexia, los cuales aparecen en particular en el caso de individuos de edad avanzada.

- 5 Estos compuestos son potencialmente utilizables en el caso de humanos y animales en el tratamiento de glaucomas, de enfermedades renales o en las enfermedades cerebrales de origen neurodegenerativo o no.

Finalmente los compuestos descritos en la invención son potencialmente utilizables en el ser humano y los animales para el tratamiento de enfermedades cardiacas o periféricas de origen isquémico a través de una medicina regenerativa en los métodos autólogos y heterólogos utilizando células madre no embrionarias o células mioblásticas con fines terapéuticos ya sea en el tratamiento de las células antes de la administración o en el tratamiento simultáneo a la administración local de estas células.

10

Por otra parte, los compuestos descritos en la invención se pueden utilizar solos o si fuera necesario en combinación con uno u otros compuestos activos útiles en el tratamiento de la hipertensión, de la insuficiencia cardiaca o de la diabetes y la anemia.

- 15 Por ejemplo, se puede citar la asociación de un compuesto según la invención con uno o varios compuestos elegidos entre los inhibidores de la enzima de conversión, de los antagonistas del receptor de la angiotensina II, de los beta bloqueantes, de los antagonistas del receptor de los mineralocorticoides, de los diuréticos, de los antagonistas del calcio, de las estatinas y de los derivados de la digitalina.

- 20 Según otro de sus aspectos, la presente invención se refiere a las composiciones farmacéuticas que comprenden, como principio activo, un compuesto según la invención. Estas composiciones farmacéuticas contienen una dosis eficaz de al menos un compuesto según la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, así como al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Dichos excipientes se eligen según la forma farmacéutica y el modo de administración deseado, entre los excipientes habituales que son conocidos por el profesional.

- 25 En las composiciones farmacéuticas de la presente invención para administración oral, sublingual, subcutánea, intramuscular, intravenosa, tópica, local, intratraqueal, intranasal, transdérmica o rectal, el principio activo de fórmula (I) anterior, o su sal, se puede administrar en forma unitaria de administración, mezclado con excipientes farmacéuticos clásicos, a los animales y a los seres humanos para la profilaxis o el tratamiento de los trastornos o las enfermedades anteriores.

- 30 Las formas unitarias de administración apropiadas comprenden las formas por vía oral, tales como comprimidos, cápsulas blandas o duras, polvos, gránulos y soluciones o suspensiones orales, las formas de administración sublingual, bucal, intratraqueal, intraocular, intranasal, por inhalación, las formas de administración tópica, transdérmica, subcutánea, intramuscular o intravenosa, las formas de administración rectal y los implantes. Para la aplicación tópica, se pueden utilizar los compuestos según la invención en cremas, geles, pomadas o lociones.

- 35 A modo de ejemplo, una forma unitaria de administración de un compuesto según la invención en forma de comprimido puede comprender los componentes siguientes:

Compuesto según la invención	50,0 mg
Manitol	223,75 mg
Croscarmelosa sódica	6,0 mg
Almidón de maíz	15,0 mg
Hidroxipropil-metilcelulosa	2,25 mg
Estearato de magnesio	3,0 mg

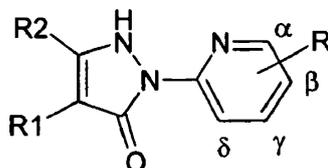
- 40 Puede haber casos particulares en los que sean apropiadas dosificaciones más altas o más bajas; tales dosificaciones no salen del marco de la invención. Según la práctica habitual, la dosificación apropiada para cada paciente es determinada por el médico según el modo de administración, el peso y la respuesta de dicho paciente.

La presente invención, según otro de sus aspectos, se refiere igualmente a compuestos de fórmula (I) para utilización en un método de tratamiento de las patologías indicadas anteriormente, que comprende la administración, a un paciente, de una dosis eficaz de un compuesto según la invención, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

45

## REIVINDICACIONES

1. Compuesto que responde a la fórmula (I) siguiente:



en la que

5 R representa un grupo  $-SO_2-NR_3R_4$  o un grupo  $-SO_2-R_4$ ; siendo R3, R4 y R5 tales como se definen a continuación;

R1 representa un grupo heterocicloalquilo que no contiene átomo de nitrógeno, un grupo  $-W$ -cicloalquilo(C3-C6), un grupo  $-W$ -arilo, un grupo  $-W$ -heteroarilo, un grupo  $-W$ -heterocicloalquilo, un grupo  $-W-COOR_5$  o un grupo  $-W-CONR_5R_6$ ,

10 (i) estando dichos grupos arilo, heteroarilo y heterocicloalquilo sustituidos opcionalmente en al menos un átomo de carbono con al menos un sustituyente elegido entre los átomos de halógeno, los grupos alquilo(C1-C5), los grupos  $-alquileno(C1-C5)-O-alquilo(C1-C5)$ , los grupos  $-alcoxi(C1-C5)$ , una función hidroxil, los grupos  $-halogenoalquilo(C1-C5)$ , una función ciano, los grupos  $-O-alquileno(C1-C5)-O-alquilo(C1-C5)$ , los grupos  $-O-alquileno(C1-C5)-NR_5R_6$ , los grupos  $-SO_2-alquilo(C1-C5)$ , los grupos  $-NR_5R_6$  y los grupos  $-CO_2R_5$ , y

15 (ii) entendiéndose que cuando se trata de un grupo heterocicloalquilo, dicho grupo comprende al menos un átomo de nitrógeno, pudiendo éste último contener opcionalmente un sustituyente elegido entre los grupos alquilo(C1-C5),

R2 representa un átomo de hidrógeno, un grupo  $-alquilo(C1-C5)$ , un grupo  $-alquileno(C1-C5)-O-alquilo(C1-C5)$ , un grupo  $-halogenoalquilo(C1-C5)$ , un grupo  $-W-COOR_5$ , un grupo  $-W-C(O)NHR_5$  o un grupo  $-W-C(O)-NR_5R_6$ ; siendo W, R5 y R6 tales como se definen a continuación;

entendiéndose que:

20 o n representa 0, 1 ó 2;

o W es

(i) un grupo  $-alquileno(C1-C5)-$ , sustituido opcionalmente con un grupo elegido entre los grupos  $-(CH_2)_n-CO_2R_5$  y los grupos  $-(CH_2)_n-(CO)NR_5R_6$ , con n tal como se ha definido anteriormente y R5 y R6 tales como se definen a continuación; o

25 (ii) un grupo  $-cicloalquileno(C3-C6)-$ ,

o R3 y R4

30 (i) Idénticos o diferentes, representan, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno, un grupo  $-alquilo(C1-C5)$ , un grupo  $-cicloalquilo(C3-C6)$ , un grupo  $-alquileno(C1-C5)-O-alquilo(C1-C5)$ , un arilo, un grupo  $-CH_2$ -arilo, un heteroarilo, un heterocicloalquilo, un grupo  $-W-OH$ , un grupo  $-W-CHOH-CH_2OH$ , un grupo  $-W-CO_2R_5$ , un grupo  $-W-NR_5R_6$  o un grupo  $-W-O-(CH_2)_n$ -arilo;

estando dichos grupos  $-cicloalquilo(C3-C6)$  y heterocicloalquilo sustituidos opcionalmente

o en al menos un átomo de carbono con al menos un grupo elegido entre  $-alquilo(C1-C5)$ , un grupo  $-alcoxi(C1-C5)$ , una función hidroxil, un grupo  $-W-NR_5R_6$  y un grupo  $-W-CO_2R_5$ , en el caso de los grupos  $-cicloalquilo(C3-C6)$  y heterocicloalquilo y/o

35 o en al menos un heteroátomo elegido entre nitrógeno con al menos un grupo elegido entre  $-alquilo(C1-C5)$  en el caso de un grupo heterocicloalquilo,

con W y n tales como se han definido anteriormente y R5 y R6 tales como se definen a continuación y entendiéndose que cuando R3 y R4 son idénticos, no pueden ser un átomo de hidrógeno;

40 (ii) o bien R3 y R4 forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un grupo heterocicloalquilo, sustituido opcionalmente en al menos un átomo de carbono y/o, llegado el caso, en al menos un heteroátomo, con al menos un sustituyente elegido entre los grupos  $-alquilo(C1-C5)$  y los grupos  $-CH_2$ -arilo;

o R5 y R6, idénticos o diferentes, representan, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno, un grupo  $-alquilo(C1-C5)$  o un grupo  $-halogenoalquilo(C1-C5)$ ,

en forma de base o de sal de adición a un ácido.

2. Compuesto que responde a la fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque:

R representa un grupo  $-SO_2-NR_3R_4$  o un grupo  $-SO_2-R_4$ ; siendo  $R_3$ ,  $R_4$  y  $R_5$  tales como se definen a continuación;  
y/o

5  $R_1$  representa un grupo heterocicloalquilo que no contiene átomo de nitrógeno, un grupo  $-W$ -cicloalquilo(C3-C6), un grupo  $-W$ -arilo, un grupo  $-W$ -heteroarilo, un grupo  $-W$ -heterocicloalquilo, un grupo  $-W-COOR_5$  o un grupo  $-W-CONR_5R_6$ ,

(i) estando dichos grupos arilo, heteroarilo y heterocicloalquilo sustituidos opcionalmente en al menos un átomo de carbono con al menos un sustituyente elegido entre los átomos de halógeno, los grupos alquilo(C1-C5), los grupos  
10  $-alquileo(C1-C5)-O-alquilo(C1-C5)$ , los grupos  $-alcoxi(C1-C5)$ , una función hidroxil, los grupos  $-halogenoalquilo(C1-C5)$ , una función ciano, los grupos  $-O-alquileo(C1-C5)-O-alquilo(C1-C5)$ , los grupos  $-O-alquileo(C1-C5)-NR_5R_6$ , los grupos  $-SO_2-alquilo(C1-C5)$ , los grupos  $-NR_5R_6$  y los grupos  $-CO_2R_5$ , y

(ii) entendiéndose que cuando se trata de un grupo heterocicloalquilo, dicho grupo comprende al menos un átomo de nitrógeno, pudiendo éste último contener opcionalmente un sustituyente elegido entre los grupos alquilo(C1-C5),

15 y/o

$R_2$  representa un átomo de hidrógeno, un grupo  $-alquilo(C1-C5)$ , un grupo  $-alquileo(C1-C5)-O-alquilo(C1-C5)$ , un grupo  $-halogenoalquilo(C1-C5)$ , un grupo  $-W-COOR_5$ , un grupo  $-W-C(O)NHR_5$  o un grupo  $-W-C(O)-NR_5R_6$ ; siendo  $W$ ,  $R_5$  y  $R_6$  tales como se definen a continuación;

y/o

20  $n$  representa 0, 1 o 2;

y/o

$W$  es

(i) un grupo  $-alquileo(C1-C5)-$ , sustituido opcionalmente con un grupo elegido entre los grupos  $-(CH_2)_n-CO_2R_5$  y los grupos  $-(CH_2)_n-(CO)NR_5R_6$ , con  $n$  tal como se ha definido anteriormente y  $R_5$  y  $R_6$  tales como se definen a  
25 continuación; o

(ii) un grupo  $-cicloalquileo(C3-C6)-$ ,

y/o

$R_3$  y  $R_4$ ,

(i) Idénticos o diferentes, representan, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno, un grupo  
30  $-alquilo(C1-C5)$ , un grupo  $-cicloalquilo(C3-C6)$ , un grupo  $-alquileo(C1-C5)-O-alquilo(C1-C5)$ , un arilo, un grupo  $-CH_2$ -arilo, un heteroarilo, un heterocicloalquilo, un grupo  $-W-OH$ , un grupo  $-W-CHOH-CH_2OH$ , un grupo  $-W-CO_2R_5$ , un grupo  $-W-NR_5R_6$  o un grupo  $-W-O-(CH_2)_n$ -arilo;

estando dichos grupos  $-cicloalquilo(C3-C6)$  y heterocicloalquilo sustituidos opcionalmente

o en al menos un átomo de carbono con al menos un grupo elegido entre  $-alquilo(C1-C5)$ , un grupo  $-alcoxi(C1-C5)$ ,  
35 una función hidroxil, un grupo  $-W-NR_5R_6$  y un grupo  $-W-CO_2R_5$ , en el caso de los grupos  $-cicloalquilo(C3-C6)$  y heterocicloalquilo y/o

o en al menos un heteroátomo elegido entre nitrógeno con al menos un grupo elegido entre  $-alquilo(C1-C5)$  en el caso de un grupo heterocicloalquilo,

con  $W$  y  $n$  tales como se han definido anteriormente y  $R_5$  y  $R_6$  tales como se definen a continuación y  
40 entendiéndose que cuando  $R_3$  y  $R_4$  son idénticos, no pueden ser un átomo de hidrógeno;

(ii) o bien  $R_3$  y  $R_4$  forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un grupo heterocicloalquilo, sustituido  
opcionalmente en al menos un átomo de carbono y/o, llegado el caso, en al menos un heteroátomo, con al menos un sustituyente elegido entre los grupos  $-alquilo(C1-C5)$  y los grupos  $-CH_2$ -arilo;

y/o

45  $R_5$  y  $R_6$ , idénticos o diferentes, representan, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno, un grupo  $-alquilo(C1-C5)$  o un grupo halogenoalquilo(C1-C5).

3. Compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, caracterizado porque R representa un grupo  $-\text{SO}_2\text{-NR}_3\text{R}_4$  con R3 y R4 tales como se han definido en la reivindicación 1.
4. Compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, caracterizado porque R representa un grupo  $-\text{SO}_2\text{-R}_4$  con R4 y R5 tales como se han definido en la reivindicación 1.
- 5 5. Compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque R es un sustituyente del átomo situado en posición  $\beta$  de la piridina.
6. Compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque R1 representa un grupo heterocicloalquilo que no contiene átomo de nitrógeno, un grupo  $-\text{W-cicloalquilo(C3-C6)}$ , un grupo  $-\text{W-arilo}$ , un grupo  $-\text{W-heteroarilo}$ , un grupo  $-\text{W-heterocicloalquilo}$ , un grupo  $-\text{W-COOR}_5$  o un grupo  $-\text{W-CONR}_5\text{R}_6$ ,
- 10 estando dichos grupos arilo, heteroarilo y heterocicloalquilo sustituidos opcionalmente en al menos un átomo de carbono con al menos un sustituyente elegido entre los átomos de halógeno, los grupos alquilo(C1-C5), los grupos  $-\text{alquilen(C1-C5)-O-alquilo(C1-C5)}$ , los grupos  $-\text{alcoxi(C1-C5)}$ , una función hidroxí, los grupos  $-\text{halogenoalquilo(C1-C5)}$ , una función ciano, los grupos  $-\text{O-alquilen(C1-C5)-O-alquilo(C1-C5)}$ , los grupos  $-\text{O-alquilen(C1-C5)-NR}_5\text{R}_6$ , los grupos  $-\text{SO}_2\text{-alquilo(C1-C5)}$ , los grupos  $-\text{NR}_5\text{R}_6$  y los grupos  $-\text{CO}_2\text{R}_5$ , y
- 15 entendiéndose que cuando se trata de un grupo heterocicloalquilo, dicho grupo comprende al menos un átomo de nitrógeno, pudiendo éste último contener opcionalmente un sustituyente elegido entre los grupos alquilo(C1-C5),
- en el que W es un grupo alquilen(C1-C5) o un grupo cicloalquilen(C3-C6) y en el que R5 y R6, idénticos o diferentes, representan, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno, un grupo  $-\text{alquilo(C1-C5)}$  o un grupo halogenoalquilo(C1-C5).
- 20 7. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 6, caracterizado porque dicho grupo heterocicloalquilo representa un grupo piperidinilo, dicho grupo arilo representa un grupo fenilo y dicho grupo heteroarilo representa un grupo piridina.
8. Compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque R2 representa un átomo de hidrógeno, un grupo  $-\text{alquilo(C1-C5)}$ , un grupo  $-\text{alquilen(C1-C5)-O-alquilo(C1-C5)}$ , un grupo  $-\text{halogenoalquilo(C1-C5)}$ , un grupo  $-\text{W-COOR}_5$ , un grupo  $-\text{W-C(O)NHR}_5$  o un grupo  $-\text{W-C(O)-NR}_5\text{R}_6$  en los que W, R5 y R6 son tales como se han definido en la reivindicación 1.
- 25 9. Compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y 5 a 7, caracterizado porque R representa un grupo  $-\text{SO}_2\text{-NR}_3\text{R}_4$ , ventajosamente situado en posición  $\beta$  de la piridina, y en la que R3 y R4, idénticos o diferentes, representan, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno, un grupo  $-\text{alquilo(C1-C5)}$ , un grupo  $-\text{cicloalquilo(C3-C6)}$ , un grupo  $-\text{alquilen(C1-C5)-O-alquilo(C1-C5)}$ , un arilo, un grupo  $-\text{CH}_2\text{-arilo}$ , un heteroarilo, un heterocicloalquilo, un grupo  $-\text{W-OH}$ , un grupo  $-\text{W-CHOH-CH}_2\text{OH}$ , un grupo  $-\text{W-CO}_2\text{R}_5$ , un grupo  $-\text{W-NR}_5\text{R}_6$  o un grupo  $-\text{W-O-(CH}_2\text{)}_n\text{-arilo}$ ;
- 30 entendiéndose que:
- cuando R3 y R4 son idénticos, no pueden ser un átomo de hidrógeno;
- 35 y que
- cuando R3 y/o R4 se eligen entre dichos grupos  $-\text{cicloalquilo(C3-C6)}$  y heterocicloalquilo, éstos últimos pueden estar sustituidos opcionalmente
- o en al menos un átomo de carbono con al menos un grupo elegido entre  $-\text{alquilo(C1-C5)}$ , un grupo  $-\text{alcoxi(C1-C5)}$ , una función hidroxí, un grupo  $-\text{W-NR}_5\text{R}_6$  y un grupo  $-\text{W-CO}_2\text{R}_5$ , en el caso de los grupos  $-\text{cicloalquilo(C3-C6)}$  y heterocicloalquilo y/o
- 40 o en al menos un heteroátomo elegido entre nitrógeno con al menos un grupo elegido entre  $-\text{alquilo(C1-C5)}$  en el caso de un grupo heterocicloalquilo,
- en el que W, R5 y R6 son tales como se han definido en la reivindicación 1 y en el que n representa 0, 1 ó 2.
- 45 10. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 9, caracterizado porque dicho grupo heterocicloalquilo representa un grupo piperidinilo, dicho grupo arilo representa un grupo fenilo y dicho grupo heteroarilo representa un grupo piridina.
11. Compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y 5 a 7, caracterizado porque R representa un grupo  $-\text{SO}_2\text{-NR}_3\text{R}_4$ , ventajosamente situado en posición  $\beta$  de la piridina, y en la que R3 y R4 forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un grupo heterocicloalquilo, sustituido opcionalmente en al menos un átomo de carbono y/o, llegado el caso, en al menos un heteroátomo, con al menos un sustituyente elegido
- 50 entre los grupos  $-\text{alquilo(C1-C5)}$  y los grupos  $-\text{CH}_2\text{-arilo}$ .

12. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 11, caracterizado porque dicho grupo heterocicloalquilo representa un grupo elegido entre un grupo piperidinilo, piperacinilo, morfolinilo, pirrolidinilo, hexametenimino y dicho grupo arilo representa un grupo fenilo.
- 5 13. Compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizado porque el o los grupos R, R1 y/o R2 comprende o comprenden el o los grupos R5 y/o R6,  
R5 o R6 es un átomo de hidrógeno, un grupo -alquilo(C1-C5) o un grupo halogenoalquilo(C1-C5), o  
R5 y R6, idénticos o diferentes, representan, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno, un grupo -alquilo(C1-C5) o un grupo halogenoalquilo(C1-C5).
- 10 14. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 13, caracterizado porque R5 y/o R6 se eligen entre los grupos alquilo(C1-C5).
- 15 15. Compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, caracterizado porque R representa un grupo -SO<sub>2</sub>-NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> o un átomo de hidrógeno con R3 y R4 tales como se han definido en la reivindicación 1 y/o R2 representa un átomo de hidrógeno o un grupo -alquilo(C1-C5), ventajosamente un metilo, y/o R1 representa un grupo -W-arilo o un grupo -W-heteroarilo, representando ventajosamente dicho W un -CH<sub>2</sub>-, representando dicho arilo un fenilo y representando dicho heteroarilo una piridina.
- 20 16. Compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, caracterizado porque se trata de:
- 4-(2-clorobencil)-5-metil-2-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona;
  - Ácido 6-[4-(2-clorobencil)-3-metil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piridina-3-carboxílico;
  - 4-(2-clorobencil)-5-metil-2-(piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona;
  - Trifluoroacetato de 4-(2-clorobencil)-5-metil-2-[5-[(4-metilpiperacin-1-il)sulfonil]piridin-2-il]-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona;
  - (+/-)4-(2-clorobencil)-2-(5-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperidin-1-il]sulfonil]piridin-2-il)-5-metil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona;
  - 6-[4-(2-clorobencil)-3-metil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-N,N-dietilpiridina-3-sulfonamida;
  - 6-[4-(2-clorobencil)-3-metil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-N-etil-N-fenilpiridina-3-sulfonamida;
  - 25 • 6-[4-(2-clorobencil)-3-metil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-N,N-di(propan-2-il) piridina-3-sulfonamida;
  - 4-(2-clorobencil)-5-metil-2-[5-(piperidin-1-ilsulfonil]piridin-2-il]-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona;
  - N,N-dietil-6-[4-(2-fluorobencil)-3-metil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piridina-3-sulfonamida;
  - 4-(2-fluorobencil)-5-metil-2-(piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona;
  - 4-(2-fluorobencil)-5-metil-2-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona;
  - 30 • Trifluoroacetato de 4-(2-fluorobencil)-5-metil-2-[5-[(4-metilpiperacin-1-il)sulfonil]piridin-2-il]-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona;
  - 2-(5-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperidin-1-il]sulfonil]piridin-2-il)-4-(2-fluorobencil)-5-metil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona;
  - N-etil-6-[4-(2-fluorobencil)-3-metil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-N-fenilpiridina-3-sulfonamida;
  - 4-(2-fluorobencil)-5-metil-2-[5-(piperidin-1-ilsulfonil]piridin-2-il]-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona;
  - 35 • 4-(2,4-diclorobencil)-5-metil-2-(piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona;
  - 4-(2,4-diclorobencil)-5-metil-2-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona;
  - Trifluoroacetato de 4-(2,4-diclorobencil)-5-metil-2-[5-[(4-metilpiperacin-1-il)sulfonil]piridin-2-il]-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona;
  - 4-(2,4-diclorobencil)-2-(5-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperidin-1-il]sulfonil]piridin-2-il)-5-metil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona;
  - 40 • 6-[4-(2,4-diclorobencil)-3-metil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-N-etil-N-fenilpiridina-3-sulfonamida;
  - 6-[4-(2,4-diclorobencil)-3-metil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-N,N-di(propan-2-il)piridina-3-sulfonamida;
  - 4-(2,4-diclorobencil)-5-metil-2-[5-(piperidin-1-ilsulfonil]piridin-2-il]-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona;

- 4-(2-cloro-6-fluorobencil)-5-metil-2-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona;
- Trifluoroacetato de 4-(2-cloro-6-fluorobencil)-5-metil-2-{5-[(4-metilpiperacin-1-il)sulfonil]piridin-2-il}-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona;
- 5 • 4-(2-cloro-6-fluorobencil)-2-(5-[[3R,5S]-3,5-dimetilpiperidin-1-il]sulfonil)piridin-2-il)-5-metil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona;
- 6-[4-(2-cloro-6-fluorobencil)-3-metil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-N,N-dietilpiridina-3-sulfonamida;
- 6-[4-(2-cloro-6-fluorobencil)-3-metil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-N-etil-N-fenilpiridina-3-sulfonamida;
- 6-[4-(2-cloro-6-fluorobencil)-3-metil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-N,N-di(propan-2-il)piridina-3-sulfonamida;
- 4-(2-cloro-6-fluorobencil)-5-metil-2-[5-(piperidin-1-ilsulfonil)piridin-2-il]-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona;
- 10 • 6-[4-(2-clorobencil)-3-metil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piridina-3-carboxilato de metilo;
- 4-(4-clorobencil)-5-metil-2-(piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona;
- 4-(4-clorobencil)-5-metil-2-{5-[(4-metilpiperacin-1-il)sulfonil]piridin-2-il}-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona;
- 4-(4-clorobencil)-2-(5-[[3R,5S]-3,5-dimetilpiperidin-1-il]sulfonil)piridin-2-il)-5-metil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona;
- 6-[4-(4-clorobencil)-3-metil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-N,N-dietilpiridina-3-sulfonamida;
- 15 • 6-[4-(4-clorobencil)-3-metil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-N-etil-N-fenilpiridina-3-sulfonamida;
- 6-[4-(4-clorobencil)-3-metil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-N,N-di(propan-2-il)piridina-3-sulfonamida;
- 4-(4-clorobencil)-5-metil-2-[5-(piperidin-1-ilsulfonil)piridin-2-il]-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona;
- 6-[4-(2-fluorobencil)-3-metil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-N,N-di(propan-2-il)piridina-3-sulfonamida;
- 4-(1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)-5-metil-2-[5-(piperidin-1-ilsulfonil)piridin-2-il]-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona;
- 20 • 6-[4-(1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)-3-metil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-N-etil-N-fenilpiridina-3-sulfonamida;
- 6-[4-(1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)-3-metil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-N,N-di(propan-2-il)piridina-3-sulfonamida;
- 2-[[5-metil-3-oxo-2-(piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il]metil]benzonitrilo;
- 4-[[5-metil-3-oxo-2-(piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il]metil]benzonitrilo;
- 25 • N-etil-6-[4-[4-(metoximetil)bencil]-3-metil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-N-fenilpiridina-3-sulfonamida;
- 4-[3-(metoximetil)bencil]-5-metil-2-(piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona;
- N-etil-6-[4-[3-(metoximetil)bencil]-3-metil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-N-fenilpiridina-3-sulfonamida;
- 6-[4-(3-cianobencil)-3-metil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-N-etil-N-fenilpiridina-3-sulfonamida;
- 6-[4-(4-cianobencil)-3-metil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-N-etil-N-fenilpiridina-3-sulfonamida;
- 30 • 5-metil-2-(piridin-2-il)-4-(piridin-4-ilmetil)-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona;
- 3-[[5-metil-3-oxo-2-(piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il]metil]benzonitrilo;
- 4-bencil-2-(5-bromopiridin-2-il)-5-metil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona;
- 6-[4-(2-cianobencil)-3-metil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-N-etil-N-fenilpiridina-3-sulfonamida;
- N-etil-6-[4-[3-(2-metoxietoxi)bencil]-3-metil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-N-fenilpiridina-3-sulfonamida;
- 35 • 4-(3,5-dimetoxibencil)-5-metil-2-(piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona;
- 5-metil-4-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-(piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona;
- N-etil-6-[3-metil-4-[4-(metilsulfonil)bencil]-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-N-fenilpiridina-3-sulfonamida;
- 4-[3-(2-metoxietoxi)bencil]-5-metil-2-(piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona;

- 4-bencil-5-metil-2-(piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona;
- N-etil-6-[3-metil-5-oxo-4-(piridin-4-ilmetil)-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-N-fenilpiridina-3-sulfonamida;
- N-etil-6-[3-metil-5-oxo-4-(piridin-2-ilmetil)-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-N-fenilpiridina-3-sulfonamida;
- 5-metil-2-(piridin-2-il)-4-(piridin-3-ilmetil)-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona;
- 5 • 6-(4-bencil-3-metil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-N-etil-N-fenilpiridina-3-sulfonamida;
- N-etil-6-[3-metil-5-oxo-4-(piridin-3-ilmetil)-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-N-fenilpiridina-3-sulfonamida;
- 4-(2,5-dimetoxibencil)-5-metil-2-(piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona;
- 6-[4-(2,5-dimetoxibencil)-3-metil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-N-etil-N-fenilpiridina-3-sulfonamida;
- N-etil-6-[3-metil-4-[(1-metilpiperidin-4-il)metil]-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-N-fenilpiridina-3-sulfonamida;
- 10 • N-etil-6-[3-metil-5-oxo-4-[4-(trifluorometil)bencil]-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-N-fenilpiridina-3-sulfonamida;
- N-etil-6-[3-metil-5-oxo-4-[3-(trifluorometil)bencil]-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-N-fenilpiridina-3-sulfonamida;
- 5-metil-2-(piridin-2-il)-4-[3-(trifluorometil)bencil]-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona;
- 5-metil-2-(piridin-2-il)-4-[4-(trifluorometil)bencil]-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona;
- 6-[4-(3,5-dimetoxibencil)-3-metil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-N-etil-N-fenilpiridina-3-sulfonamida;
- 15 • 4-(4-hidroxibencil)-5-metil-2-(piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona;
- N-etil-6-[4-(4-hidroxibencil)-3-metil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-N-fenilpiridina-3-sulfonamida;
- 6-(4-[4-[2-(dimetilamino)etoxi]bencil]-3-metil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-N-etil-N-fenilpiridina-3-sulfonamida;
- 6-[4-[4-(dimetilamino)bencil]-3-metil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-N-etil-N-fenilpiridina-3-sulfonamida;
- 5-metil-2-(piridin-2-il)-4-[2-(trifluorometil)bencil]-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona;
- 20 • 4-[4-(dimetilamino)bencil]-5-metil-2-(piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona;
- N-etil-6-[3-metil-5-oxo-4-[2-(trifluorometil)bencil]-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-N-fenilpiridina-3-sulfonamida;
- 6-(4-bencil-3-metil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-N-(3-metilbutil)piridina-3-sulfonamida;
- 4-[3-(dimetilamino)bencil]-5-metil-2-(piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona;
- 6-[4-[3-(dimetilamino)bencil]-3-metil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-N-etil-N-fenilpiridina-3-sulfonamida;
- 25 • 4-(4-metoxibencil)-5-metil-2-(piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona;
- N-etil-6-[4-(4-metoxibencil)-3-metil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-N-fenilpiridina-3-sulfonamida;
- 4-(2-metoxibencil)-5-metil-2-(piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona;
- 4-(3-metoxibencil)-5-metil-2-(piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona;
- N-etil-6-[4-(3-metoxibencil)-3-metil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-N-fenilpiridina-3-sulfonamida;
- 30 • 6-(4-[3-[2-(dimetilamino)etoxi]bencil]-3-metil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-N-etil-N-fenilpiridina-3-sulfonamida;
- N-etil-6-[4-(2-metoxibencil)-3-metil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-N-fenilpiridina-3-sulfonamida;
- 4-bencil-5-metil-2-[5-(morfolin-4-il-sulfonil)piridin-2-il]-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona;
- N-etil-6-[4-(3-hidroxibencil)-3-metil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-N-fenilpiridina-3-sulfonamida;
- 6-(4-bencil-3-etil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-N-etil-N-fenilpiridina-3-sulfonamida;
- 35 • 4-(3-hidroxibencil)-5-metil-2-(piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona;
- N-etil-6-[4-[4-(2-metoxietoxi)bencil]-3-metil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-N-fenilpiridina-3-sulfonamida;

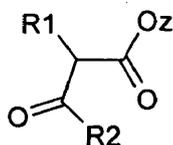
- 4-bencil-5-etil-2-(piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona;
- 4-bencil-5-metil-2-[5-(pirrolidin-1-ilsulfonil)piridin-2-il]-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona;
- 2-[5-(azepan-1-ilsulfonil)piridin-2-il]-4-bencil-5-metil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona;
- N,N-dietil-6-[3-metil-5-oxo-4-(piridin-3-ilmetil)-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piridina-3-sulfonamida;
- 5 • hidrocloruro de N,N-dietil-6-[3-metil-5-oxo-4-(piridin-3-ilmetil)-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piridina-3-sulfonamida;
- N,N-dimetil-6-[3-metil-5-oxo-4-(piridin-3-ilmetil)-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piridina-3-sulfonamida;
- Hidrocloruro de N,N-dimetil-6-[3-metil-5-oxo-4-(piridin-3-ilmetil)-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piridina-3-sulfonamida;
- Hidrocloruro de 6-(4-bencil-5-oxo-3-propil-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-N-etil-N-fenilpiridina-3-sulfonamida;
- Hidrocloruro de 6-[3-metil-5-oxo-4-(piridin-3-ilmetil)-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-N-(propan-2-il)piridina-3-sulfonamida;
- 10 • Hidrocloruro de 5-metil-4-(piridin-3-ilmetil)-2-[5-(pirrolidin-1-ilsulfonil)piridin-2-il]-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona;
- Hidrocloruro de N-terc-butil-6-[3-metil-5-oxo-4-(piridin-3-ilmetil)-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piridina-3-sulfonamida;
- Hidrocloruro de N-ciclopropil-6-[3-metil-5-oxo-4-(piridin-3-ilmetil)-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piridina-3-sulfonamida;
- Hidrocloruro de N-ciclopentil-6-[3-metil-5-oxo-4-(piridin-3-ilmetil)-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piridina-3-sulfonamida;
- N-etil-6-[3-metil-5-oxo-4-(2-feniletil)-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-N-fenilpiridina-3-sulfonamida;
- 15 • 5-metil-4-(2-feniletil)-2-(piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona;
- Hidrocloruro de N-metil-6-[3-metil-5-oxo-4-(piridin-3-ilmetil)-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-N-(piridin-2-il)piridina-3-sulfonamida;
- 2-[5-[(4-bencilpiperidin-1-il)sulfonil]piridin-2-il]-5-metil-4-(piridin-3-ilmetil)-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona;
- N-etil-6-[3-metil-5-oxo-4-(2-fenilpropan-2-il)-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-N-fenilpiridina-3-sulfonamida;
- 20 • N-etil-6-[4-[(6-metoxipiridin-2-il)metil]-3-metil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-N-fenilpiridina-3-sulfonamida;
- Hidrocloruro de 6-[3-metil-5-oxo-4-(piridin-3-ilmetil)-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-N-(piridin-2-il)piridina-3-sulfonamida;
- N-etil-6-[3-metil-5-oxo-4-(1-fenilciclopropil)-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-N-fenilpiridina-3-sulfonamida;
- Hidrocloruro de N-etil-6-[4-[(3-metoxipiridin-2-il)metil]-3-metil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-N-fenilpiridina-3-sulfonamida;
- 25 • 6-[4-bencil-3-(metoximetil)-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-N-etil-N-fenilpiridina-3-sulfonamida;
- 6-[4-bencil-5-oxo-3-(trifluorometil)-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-N-etil-N-fenilpiridina-3-sulfonamida;
- 1-[5-(azepan-1-ilsulfonil)piridin-2-il]-3-metil-4-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirazol-5-olato;
- N-etil-6-[3-metil-5-oxo-4-[2-(piridin-2-il)etil]-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-N-fenilpiridina-3-sulfonamida;
- N-etil-6-[4-[(5-metoxipiridin-3-il)metil]-3-metil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-N-fenilpiridina-3-sulfonamida;
- 30 • N-(2-metoxietil)-N-metil-6-[3-metil-5-oxo-4-(piridin-3-ilmetil)-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piridina-3-sulfonamida;
- 6-[4-bencil-3-(2-metilpropil)-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-N-etil-N-fenilpiridina-3-sulfonamida;
- N-etil-6-[3-metil-5-oxo-4-(piridin-3-ilmetil)-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piridina-3-sulfonamida;
- 6-[3-metil-5-oxo-4-(piridin-3-ilmetil)-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-N-fenilpiridina-3-sulfonamida;
- N-etil-6-[3-metil-5-oxo-4-(3-fenilpropil)-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-N-fenilpiridina-3-sulfonamida;
- 35 • 6-(4-bencil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-N-etil-N-fenilpiridina-3-sulfonamida;
- N-ciclopropil-N-metil-6-[3-metil-5-oxo-4-(piridin-3-ilmetil)-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piridina-3-sulfonamida;
- N-terc-butil-6-[4-[(5-metoxipiridin-3-il)metil]-3-metil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piridina-3-sulfonamida;

- 6-{4-[(5-cianopiridin-3-il)metil]-3-metil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il}-N-etil-N-fenilpiridina-3-sulfonamida;
- 6-[5-oxo-4-(piridin-3-ilmetil)-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piridina-3-carboxilato de terc-butilo;
- 6-[3-metil-5-oxo-4-(piridin-3-ilmetil)-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piridina-3-carboxilato de terc-butilo;
- N-terc-butil-6-[5-oxo-4-(piridin-3-ilmetil)-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piridina-3-sulfonamida;
- 5 • Hidrocloruro de N-terc-butil-6-[5-oxo-4-(piridin-3-ilmetil)-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piridina-3-sulfonamida;
- N-etil-6-[5-oxo-4-(piridin-3-ilmetil)-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-N-fenilpiridina-3-sulfonamida;
- 6-(4-bencil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-N-terc-butil-N-metilpiridina-3-sulfonamida;
- N-etil-6-{4-[(5-metoxipiridin-3-il)metil]-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il}-N-fenilpiridina-3-sulfonamida;
- 5-metil-2-[5-(fenilsulfonil)piridin-2-il]-4-(piridin-3-ilmetil)-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona;
- 10 • N-terc-butil-6-{4-[(5-metoxipiridin-3-il)metil]-3-metil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il}-N-metilpiridina-3-sulfonamida;
- 6-{4-[(6-cianopiridin-3-il)metil]-3-metil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il}-N-etil-N-fenilpiridina-3-sulfonamida;
- Ácido (2-{5-[etil(fenil)sulfamoil]piridin-2-il}-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)acético;
- 2-(2-{5-[etil(fenil)sulfamoil]piridin-2-il}-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)-N,N-dimetilacetamida;
- (2-{5-[etil(fenil)sulfamoil]piridin-2-il}-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)acetato de metilo;
- 15 • (4-bencil-1-{5-[etil(fenil)sulfamoil]piridin-2-il}-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-3-il)acetato de etilo;
- 2-(2-{5-[etil(fenil)sulfamoil]piridin-2-il}-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)-N-metilacetamida;
- N-terc-butil-6-{4-[(5-metoxipiridin-2-il)metil]-3-metil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il}-N-metilpiridina-3-sulfonamida;
- 2-(4-bencil-1-{5-[etil(fenil)sulfamoil]piridin-2-il}-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-3-il)-N,N-dimetilacetamida;
- Ácido 3-(2-{5-[etil(fenil)sulfamoil]piridin-2-il}-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)propanoico;
- 20 • 3-[(2-{5-[etil(fenil)sulfamoil]piridin-2-il}-5-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)metil]benzoato de metilo;
- 3-(2-{5-[etil(fenil)sulfamoil]piridin-2-il}-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)propanoato de metilo;
- {2-[5-(terc-butilsulfamoil)piridin-2-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il}(fenil)acetato de metilo;
- 2-[(2-{5-[etil(fenil)sulfamoil]piridin-2-il}-5-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)metil]benzoato de metilo;
- N-ciclopentil-N-etil-6-[5-oxo-4-(piridin-3-ilmetil)-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piridina-3-sulfonamida;
- 25 • N-ciclopentil-N-metil-6-[5-oxo-4-(piridin-3-ilmetil)-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piridina-3-sulfonamida;
- 2-[(1-{5-[etil(fenil)sulfamoil]piridin-2-il}-3-metil-5-óxido-1H-pirazol-4-il)metil]benzoato;
- 2-[5-(azepan-1-ilsulfonil)piridin-2-il]-4-(piridin-3-ilmetil)-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona;
- N-ciclopentil-N-metil-6-[5-oxo-4-(piridin-4-ilmetil)-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piridina-3-sulfonamida;
- N-ciclopentil-N-etil-6-[5-oxo-4-(piridin-4-ilmetil)-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piridina-3-sulfonamida;
- 30 • 3-(2-{5-[ciclopentil(metil)sulfamoil]piridin-2-il}-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)-3-fenilpropanoato de metilo;
- N-(2,2-dimetilpropil)-N-metil-6-[5-oxo-4-(piridin-3-ilmetil)-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piridina-3-sulfonamida;
- 6-[5-oxo-4-(piridin-3-ilmetil)-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piridina-3-carboxilato de 2,2-dimetilpropilo;
- N-ciclopentil-N-({6-[5-oxo-4-(piridin-3-ilmetil)-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piridin-3-il}sulfonil)glicinato de metilo;
- 6-(4-bencil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-N-[2-(benciloxi)etil]-N-ciclopentilpiridina-3-sulfonamida;
- 35 • 6-(4-bencil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-N-[3-(benciloxi)propil]-N-ciclopentilpiridina-3-sulfonamida;
- 6-(4-bencil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-N-ciclopentil-N-(3-hidroxipropil)piridina-3-sulfonamida;

- 6-(4-bencil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-N-ciclopentil-N-(2-hidroxi-etil)piridina-3-sulfonamida;
- (1S,2R)-2-[metil(6-[5-oxo-4-(piridin-3-ilmetil)-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piridin-3-il)sulfonil]amino]ciclopentanocarboxilato de metilo;
- 6-(4-bencil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-N-ciclopentil-N-(2,3-dihidroxi-propil)piridina-3-sulfonamida;
- 5 • 6-(4-bencil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-N-ciclopentil-N-[2-(dimetilamino)etil]piridina-3-sulfonamida;
- 4-bencil-2-[5-[(4-metilpiperacina-1-il)sulfonil]piridin-2-il]-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona;
- 6-[4-(ciclopentilmetil)-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-N-etil-N-fenilpiridina-3-sulfonamida;
- 4-bencil-2-[5-[(4-metil-1,4-diazepan-1-il)sulfonil]piridin-2-il]-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona;
- N-(2,2-dimetilpropil)-6-[5-oxo-4-(piridin-3-ilmetil)-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piridina-3-sulfonamida;
- 10 • N-(2-metilbutan-2-il)-6-[5-oxo-4-(piridin-3-ilmetil)-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piridina-3-sulfonamida;
- 6-(4-bencil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-N-[(1R,3S)-3-(hidroximetil)ciclopentil]-N-metilpiridina-3-sulfonamida;
- 6-(4-bencil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-N-metil-N-(1-metilpirrolidin-3-il)piridina-3-sulfonamida;
- 6-(4-bencil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-N-(2-metoxi-2-metilpropil)piridina-3-sulfonamida;
- 6-(4-bencil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)piridina-3-carboxilato de 2,2-dimetilpropilo;
- 15 • 6-(4-bencil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-N-ciclopentil-N-[(2R)-2,3-dihidroxi-propil]piridina-3-sulfonamida;
- 6-(4-bencil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-N-(2,3-dihidroxi-propil)-N-fenilpiridina-3-sulfonamida;
- N-ciclopentil-6-[4-[(4-metoxipiridin-3-il)metil]-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-N-metilpiridina-3-sulfonamida;
- N-metil-N-(2-metilbutan-2-il)-6-[5-oxo-4-(piridin-3-ilmetil)-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piridina-3-sulfonamida;
- 20 • 3-(2-[5-[ciclopentil(metil)sulfamoil]piridin-2-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)-3-fenil-N-(2,2,2-trifluoroetil)propanamida;
- 6-(4-bencil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-N-ciclopentil-N-[3-hidroxi-2-(hidroximetil)propil]piridina-3-sulfonamida;
- 6-(4-bencil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-N-ciclopentil-N-[(2S)-2,3-dihidroxi-propil]piridina-3-sulfonamida;
- 6-[5-oxo-4-(piridin-4-ilmetil)-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piridina-3-carboxilato de 2,2-dimetilpropilo;
- 6-(4-bencil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-N-[(1S,2S)-2-hidroxiciclopentil]piridina-3-sulfonamida;
- 25 • N-terc-butil-6-[5-oxo-4-(piridin-4-ilmetil)-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piridina-3-sulfonamida;
- 4-bencil-2-(5-[[3-(3R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]sulfonil]piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona;
- 6-(4-bencil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-N-[1-(dimetilamino)-2-metilpropan-2-il]piridina-3-sulfonamida;
- 6-(4-bencil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-N-metil-N-fenilpiridina-3-sulfonamida;
- 3-[2-[5-(terc-butilsulfamoil)piridin-2-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il]-3-(piridin-3-il)propanoato de metilo;
- 30 • 3-[2-[5-(terc-butilsulfamoil)piridin-2-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il]-3-fenilpropanoato de etilo;
- 6-(4-bencil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-N-terc-butil-N-(2,3-dihidroxi-propil)piridina-3-sulfonamida;
- 6-(4-bencil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-N-(2-hidroxi-etil)piridina-3-sulfonamida;
- Hidrocloruro de N-(2,3-dihidroxi-propil)-6-[5-oxo-4-(piridin-3-ilmetil)-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-N-fenilpiridina-3-sulfonamida;
- 35 • Hidrocloruro de 3-(2-[5-[ciclopentil(metil)sulfamoil]piridin-2-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)-3-(piridin-3-il)propanoato de metilo;
- Hidrocloruro de 6-(4-bencil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-N-ciclopentil-N-[3-(dimetilamino)propil]piridina-3-sulfonamida;

- Hidrocloruro de 6-(4-bencil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-N-ciclopentil-N-[3-(dimetilamino)propil]piridina-3-sulfonamida.

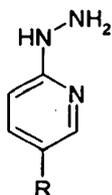
17. Procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula (II)



(II)

5

en la que R1, R2 son tales como se han definido en la reivindicación 1 y z representa un grupo alquilo, con un compuesto de fórmula (III)



(III)

en la que R es tal como se ha definido en la reivindicación 1.

10 18. Medicamento, caracterizado porque comprende un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, o una sal de adición de este compuesto a un ácido farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula (I).

15 19. Composición farmacéutica, caracterizada porque comprende un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, o una sal farmacéuticamente aceptable de este compuesto, así como al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

20. Utilización de un compuesto de la fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento / a la profilaxis de enfermedades cardiovasculares.

20 21. Utilización de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento/a la profilaxis de la isquemia de los miembros inferiores, la insuficiencia cardíaca, las enfermedades coronarias de origen isquémico como la angina de pecho o el infarto de miocardio, la arteriosclerosis, los accidentes vasculares cerebrales de origen isquémico, la hipertensión pulmonar y todas las patologías provocadas por una oclusión vascular parcial o total.

25 22. Utilización de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento/la profilaxis de glaucomas, enfermedades renales o en enfermedades cerebrales de origen o no neurodegenerativo, anemias o un medicamento destinado a favorecer la cicatrización o agentes para acortar el periodo de convalecencia post-operatoria o un medicamento destinado al tratamiento de los estados de fatiga general o también un medicamento utilizado con el fin de obtener sangre en el marco de las autotransfusiones necesarias después de intervenciones quirúrgicas graves tales como cirugía craneal o torácica o como operaciones cardíacas o a nivel carotídeo o aórtico.

30 23. Utilización de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento/a la profilaxis de enfermedades cardíacas o periféricas de origen isquémico por vía de una medicina regenerativa que utiliza células madre.

24. Asociación de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 con uno u otros compuestos activos útiles en el tratamiento de hipertensión, insuficiencia cardíaca, diabetes y anemia.