

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 511 917**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01) **C07D 403/04** (2006.01)

C07D 491/04 (2006.01) **C07D 495/04** (2006.01)

C07D 513/04 (2006.01)

A61K 31/4162 (2006.01)

A61P 27/06 (2006.01)

C07D 213/72 (2006.01)

C07D 213/77 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 405/12 (2006.01)

C07D 409/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.12.2009 E 09805790 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.07.2014 EP 2382215**

54 Título: **Derivados de 2-piridin-2-il-pirazol-3(2H)-ona, su preparación y su aplicación en terapéutica**

30 Prioridad:

29.12.2008 FR 0807475

28.08.2009 FR 0904091

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

23.10.2014

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 2 511 917 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de 2-piridin-2-il-pirazol-3(2H)-ona, su preparación y su aplicación en terapéutica

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

5 El factor inducido por la hipoxia (HIF por « Hypoxia Inducible Factor ») (HIF1-alfa) 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-alfa que permite la activación transcripcional del EPO. Por consiguiente, la
10 secuencia HRE también ha sido localizada en más de otros 70 genes tales como el VEGF (vascular endothelial growth factor) o Glut1 (glucose transporter 1). El complejo transcripcional HIF-1 es como mínimo un heterodímero constituido por la proteína HIF1-alfa o HIF2-alfa y por otro factor de transcripción ARNT (antiguamente denominado HIF1-alfa). ARNT se expresa de forma constitutiva y estable en las células y lo esencial de la regulación del complejo transcripcional está ligado a la cantidad de HIF1-alfa presente en las células y que, por lo tanto, es el factor limitante.

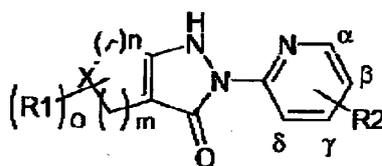
En condiciones normales de oxígeno la proteína HIF1-alfa se degrada rápidamente (semi-vida de 5 minutos). Esta degradación es consecutiva a la hidroxilación de HIF1-alfa o respectivamente de HIF2-alfa sobre las Prolinas 402 y 563 y las Prolinas 405 y 531 para las formas humanas por las HIF proliil hidroxilasas (HIF_PHDs o EGLNs). 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-alfa o HIF2-alfa por el sistema ubiquitina proteasoma. Cuando la célula o el tejido son sometidos a una hipoxia/isquemia, HIF1-alfa o HIF2-alfa ya no son degradados por el sistema ubiquitina-proteasoma y se pueden asociar entonces 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-alfa y HIF2-alfa de otros inductores tales como la insulina, los factores de crecimiento pueden jugar también un papel en su estabilización, especialmente por vía de la fosforilación de las Serinas 641 y 643.

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-alfa y/o HIF2-alfa .

El documento WO2008/047198 describe derivados de pirazol-piridinas utilizados en el tratamiento que inhibe TGF-beta y particularmente para inhibir la formación de gangrena. El documento US5.750.088 describe derivados de hidrazona unidos a un grupo biológico peptídico activo utilizados en radiofarmacología. El documento WO2007/103905 describe derivados bicíclicos heteroaromáticos sustituidos en N-glicina utilizados en el tratamiento de enfermedades que necesitan la inhibición de la enzima proliil hidroxilasa que regula HIF.

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



35 en la que

n es igual a 0, 1, 2, 3 ó 4;

m es igual a 0, 1 o 2;

o es igual a 0 o 1;

40 **X** representa un grupo $-CH_2$, $-CH(R')$, $-N(R')$ o un heteroátomo seleccionado entre un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, entendiéndose que **R'** representa un grupo alquilo(C1-C5), alcoxi(C1-C5), $-CH_2$ -arilo, $-C(O)R_5$ o $-COOR_5$ con **R5** tal como se define posteriormente;

R1 representa un grupo oxo, un grupo $-COOR_5$, un grupo $-W-OH$ o un grupo $-W-NR_5R_6$, con **W**, **R5** y **R6** tal como se definen posteriormente; y

45 **R2** representa un átomo de hidrogeno o un grupo elegido entre (i) los grupos alquilo(C1-C5), (ii) los grupos alcoxi(C1-C5), (iii) los grupos $-COOR_5$, (iv) los grupos $-NR_5R_6$, (v) los grupos $-C(O)-NR_5R_6$, (vi) los grupos $-SO_2-NR_3R_4$, (vii) los grupos heteroarilo eventualmente sustituidos con un grupo alquilo(C1-C5), (viii) los

grupos -W-arilo, (ix) los grupos -W-heteroarilo, (x) los grupos -O-W-arilo, (xi) los grupos -O-W-heteroarilo y (xii) los grupos -O-W-NR5R6, con W, R3, R4, R5 et R6 tal como se definen posteriormente

entendiéndose que :

R3 y **R4**,

5 (i) que pueden ser idénticos o diferentes, representan, independientemente uno de otro, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C1-C5), un grupo cicloalquilo(C3-C6), un grupo arilo, un grupo heteroarilo, un grupo -CH₂-heteroarilo, un grupo alquil(C1-C5)-NR5R6, un grupo -W-OH o un grupo -W-NR5R6 ; o

10 (ii) forman junto con el átomo de nitrógeno que los porta un grupo heterocicloalquilo eventualmente sustituido con uno o varios grupos seleccionados entre los grupos alquilo(C1-C5) y los grupos -CH₂-arilo ;

W es un grupo alquilen(C1-C5), eventualmente sustituido con uno o varios grupos hidroxil; y

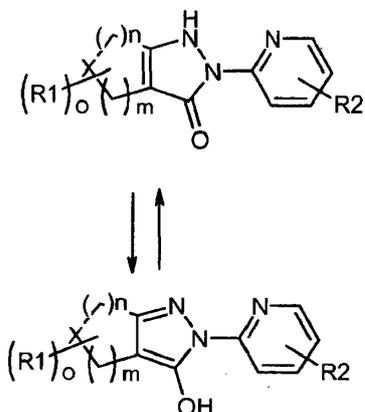
R5 y **R6**, que pueden ser idénticos o diferentes, representan, independientemente uno de otro, un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado entre los grupos alquilo(C1-C5) y los grupos cicloalquilo(C3-C6).

15 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 por adición, especialmente de sales por adición de un ácido o una base, las cuales forman parte de la invención. 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. Se pueden citar las sales de clorhidrato, las sales de ácido trifluoroacético y las sales de sodio.

20 Los compuestos de fórmula (I) pueden existir igualmente en forma de solvatos, a saber en forma de asociaciones o combinaciones con una o varias moléculas de disolvente. Dichos disolventes forman igualmente parte de la invención.

Cuando o es igual a 0, entonces el ciclo no lleva más que átomos de hidrógeno.

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



Además, la invención tiene igualmente por objeto un 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 :

30 (a) Sembrar dichas células, de preferencia en placas de 384 pocillos, en un medio de cultivo apropiado, de preferencia 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%;

35 (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;

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

5 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)). Como ejemplos, se pueden citar como (i) grupo alquilo-C₁ el grupo metilo, como (ii) grupo alquilo-C₂ el grupo etilo, como (iii) grupo alquilo-C₃, el grupo propilo, isopropilo, como (iv) grupo alquilo-C₄, el grupo butilo, isobutilo, tercbutilo, como (v) grupo alquilo-C₅ el grupo pentilo, isopentilo;
- un grupo alquileno: 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 -alquileno(C₁-C₅-)). Como ejemplo, se pueden citar los radicales metileno (o -CH₂-), etileno (o -CH₂-CH₂-), propileno (-CH₂-CH₂-CH₂-);
- 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 alcoxi: un radical -O-alquilo en el que el grupo alquilo es tal como se ha definido anteriormente. A modo de ejemplos, se pueden citar los grupos -O-alquilo(C₁-C₅) o alcoxilo(C₁-C₅), y en particular como (i) grupo -O-alquilo C1 el grupo -O-metilo, como (ii) grupo -O-alquilo C2 el grupo -O-etilo, como (iii) grupo -O-alquilo C3 el grupo -O-propilo, -O-isopropilo, como (iv) grupo -O-alquilo C4 el grupo -O-butilo, -O-isobutilo, -O-terc-butilo y como (v) grupo -O-alquilo C5 el grupo -O-pentilo, -O-isopentilo;
- un grupo alcoxi-alquilo: un radical de fórmula -alquilen-O-alquilo, en el que los grupos alquilo y alquileno, 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 alquileno(C₁-C₅)-O-alquilo(C₁-C₅), con alquileno(C₁-C₅) y alquilo(C₁-C₅) tal como se definieron 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 define anteriormente y, en particular, el grupo trifluorometilo (abreviado por CF₃);
- 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 ;
- 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 formando puente, que comprende 5, 6 ó 7 átomos de carbono y que comprende 1, 2 ó 3 heteroátomos, que se pueden elegir 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, entre el átomo de nitrógeno, el átomo de oxígeno y el átomo de azufre. Se pueden citar principalmente los grupos piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, hexametiliminilo, morfolinilo, 1,1-dioxidotetrahidrotienilo;
- las letras α, β, γ y δ 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 :

n es igual a 0, 1, 2, 3 o 4;

50 y/o

m es igual a 0, 1 o 2;

y/o

o es igual a 0 o 1.

y/o

5 **X** representa un grupo $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{R}')$ -, $-\text{N}(\text{R}')$ - o un heteroátomo seleccionado entre el átomo de oxígeno y el átomo de azufre,

y/o

R' representa un grupo alquilo(C1-C5), un grupo alcoxi(C1-C5), un grupo $-\text{CH}_2$ -arilo, un grupo $-\text{C}(\text{O})\text{R}_5$ o un grupo $-\text{COOR}_5$;

10

y/o

R1 representa un grupo oxo, un grupo $-\text{COOR}_5$, un grupo $-\text{W}-\text{OH}$ o un grupo $-\text{W}-\text{NR}_5\text{R}_6$;

y/o

R2 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C1-C5), un grupo alcoxi(C1-C5), un grupo $-\text{COOR}_5$, un grupo $-\text{NR}_5\text{R}_6$, un grupo $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}_5\text{R}_6$ o un grupo $-\text{SO}_2-\text{NR}_3\text{R}_4$;

15

y/o

R3 y R4

(i) representan, independientemente uno de otro, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C1-C5), un grupo cicloalquilo(C3-C6), un grupo arilo, un grupo heteroarilo, un grupo $-\text{CH}_2$ -heteroarilo o un grupo alquil(C1-C5)- NR_5R_6 ; o

20

(ii) forman junto con el átomo de nitrógeno que los porta un grupo heterocicloalquilo eventualmente sustituido con un grupo alquilo(C1-C5) o con un grupo arilo,

y/o

W representa un grupo alquilen(C1-C5), eventualmente sustituido con uno o varios grupos hidroxil;

y/o

25 **R5 y R6** representan independientemente uno de otro un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo(C1-C5);

Un primer subgrupo de compuestos de la invención está constituido por compuestos de fórmula (I) en la cual **n** es igual a 0, 1, 2, 3 o 4.

Un segundo subgrupo de compuestos de la invención está constituido por compuestos de fórmula (I) en la cual **m** es igual a 0, 1 o 2.

30 Un tercer subgrupo de compuestos de la invención está constituido por compuestos de fórmula (I) en la cual **o** es igual a 0.

Un cuarto subgrupo de compuestos de la invención está constituido por los compuestos de fórmula (I) en la cual **R1** representa un grupo oxo, un grupo $-\text{CH}_2$ -arilo, un grupo $-\text{C}(\text{O})\text{R}_5$ - o un grupo $-\text{COOR}_5$, pudiendo estar unido este grupo **R1** a un átomo de carbono o a un heteroátomo. Ventajosamente, el grupo arilo representa un grupo fenilo.

35 Un quinto subgrupo de compuestos de la invención está constituido por los compuestos de fórmula (I) en la cual **R2** representa (i) un átomo de hidrógeno, (ii) un grupo alquilo(C1-C5), (iii) un grupo alcoxi(C1-C5), (iv) un grupo $-\text{COOR}_5$, (v) un grupo $-\text{NR}_5\text{R}_6$, (vi) un grupo $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}_5\text{R}_6$, (vii) un heteroarilo sustituido con un grupo alquilo(C1-C5), (viii) un grupo $-\text{O}-\text{W}$ -arilo o (ix) un grupo $-\text{O}-\text{W}$ -heteroarilo.

40 Un sexto subgrupo de compuestos de la invención está constituido por los compuestos de fórmula (I) en la cual **R2** representa un grupo $-\text{SO}_2-\text{NR}_3\text{R}_4$.

Un séptimo subgrupo de compuestos de la invención está constituido por los compuestos de fórmula (I) en la cual **R2** es un sustituyente del átomo situado en posición beta de la piridina.

Un octavo subgrupo de compuestos de la invención está constituido por los compuestos de fórmula (I) en la cual **R2** es un sustituyente del átomo situado en posición gamma de la piridina.

5 Un noveno subgrupo de compuestos de la invención está constituido por los compuestos de la fórmula (I) en la cual **R3** y **R4** representan independientemente uno de otro un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C₁-C₅), un grupo cicloalquilo(C₃-C₆), un grupo arilo, un grupo heteroarilo, un grupo -CH₂-heteroarilo o un grupo alquil(C₁-C₅)-NR₅R₆. Ventajosamente, el grupo arilo representa un grupo fenilo y el grupo heteroarilo representa un grupo piridinilo o un grupo furanilo.

Un décimo subgrupo de compuestos de la invención está constituido por los compuestos de fórmula (I) en la cual **R3** y **R4** forman junto con el átomo de nitrógeno que los porta un grupo heterocicloalquilo eventualmente sustituido con uno o varios grupos alquilo(C₁-C₅) y/o arilo. Ventajosamente, el grupo heterocicloalquilo representa un grupo piperidinilo, un grupo pirrolidinilo o un grupo hexametiliminio y el grupo arilo representa un grupo fenilo.

10 Un undécimo subgrupo de compuestos de la invención está constituido por los compuestos de fórmula (I) en la cual **R5** representa un grupo alquilo(C₁-C₅) o un grupo cicloalquilo(C₁-C₅).

Un duodécimo subgrupo de compuestos de la invención está constituido por los compuestos de fórmula (I) en la cual **R6** representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₅).

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

Entre los compuestos descritos en la presente invención, se puede citar además un subgrupo de compuestos que responden a la fórmula (I) en la que:

- n es igual a 1, 2, 3 ó 4 ;
- m es igual a 0, 1 o 2;
- 20 • o es igual a 0 o 1;
- **X** representa un grupo -CH₂-, un grupo -CH(R')-, un grupo -N(R')- o un heteroátomo seleccionado entre el átomo de oxígeno y el átomo de azufre ;
- **R'** representa un grupo alquilo(C₁-C₅), un grupo alcoxi(C₁-C₅), un grupo -CH₂-arilo, un grupo -C(O)R₅ o un grupo -COOR₅ ;
- 25 • **R1** representa un grupo oxo, un grupo COOR₅, un grupo -W-OH o un grupo -W-NR₅R₆;
- **R2** representa un grupo -SO₂-NR₃R₄;
- **R3** y **R4** representan, independientemente uno de otro, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C₁-C₅), un grupo cicloalquilo(C₃-C₆), un grupo arilo, un grupo heteroarilo o un grupo -CH₂-heteroarilo, o **R3** y **R4** forman junto con el átomo de nitrógeno que los porta un grupo heterocicloalquilo ; y
- 30 • **R5** y **R6** representan un grupo alquilo(C₁-C₅).

Entre los compuestos descritos en la presente invención, se puede citar por último un subgrupo de compuestos que responden a la fórmula (I) en la que:

- n es igual a 1, 2, 3 ó 4 ;
- m es igual a 0, 1 o 2;
- 35 • o es igual a 0 o 1;
- **X** representa un grupo -CH₂-, un grupo -CH(R')-, un grupo -N(R')- o un heteroátomo seleccionado entre el átomo de oxígeno y el átomo de azufre ;
- **R'** representa un grupo alquilo(C₁-C₅), un grupo alcoxi(C₁-C₅), un grupo -CH₂-arilo, un grupo -C(O)R₅ o un grupo -COOR₅ ;
- 40 • -R1 representa un grupo oxo;
- **R2** representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C₁-C₅), un grupo alcoxi(C₁-C₅), un grupo -COOR₅, un grupo NR₅R₆ o -C(O)-NR₅R₆; y
- **R5** y **R6** representan independientemente uno de otro un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C₁-C₅) o un grupo cicloalquilo(C₁-C₅).

ES 2 511 917 T3

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

- 2-[5-(piperidin-1-ilsulfonil)piridin-2-il]-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-indazol-3-ona ;
- 6-metil-2-[5-(piperidin-1-ilsulfonil)piridin-2-il]-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-indazol-3-ona ;
- 5 ◦ 2-[5-(piperidin-1-ilsulfonil)piridin-2-il]-1,4,5,6,7,8-hexahidrociclohepta[c]pirazol-3(2H)-ona ;
- N-etil-6-(3-oxo-1,3,4,5,6,7-hexahidro-2H-indazol-2-il)-N-fenilpiridina-3-sulfonamida;
- 6-(5-bencil-3-oxo-1,3,4,5,6,7-hexahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-2-il)-N-etil-N-fenilpiridina-3-sulfonamida;
- (+/-)2-(5-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperidin-1-il]sulfonil)piridin-2-il)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-indazol-3-ona;
- 2-(4-metoxipiridin-2-il)-1,2,4,6-tetrahidro-3H-tieno[3,4-c]pirazol-3-ona;
- 10 ◦ 2-(piridin-2-il)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3(2H)-ona;
- (+/-)5-bencil-2-(5-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperidin-1-il]sulfonil)piridin-2-il)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
- (+/-)2-(5-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperidin-1-il]sulfonil)piridin-2-il)-6-metil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-indazol-3-ona;
- 15 ◦ 6-(5-bencil-3-oxo-1,3,4,5,6,7-hexahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-2-il)-N,N-dietilpiridina-3-sulfonamida;
- N-etil-6-(3-oxo-1,3,4,5,6,7,8,9-octahidro-2H-cicloocta[c]pirazol-2-il)-N-fenilpiridina-3-sulfonamida;
- N-etil-6-(3-oxo-4,6-dihidro-1H-tieno[3,4-c]pirazol-2(3H)-il)-N-fenilpiridina-3-sulfonamida;
- 6-(5-bencil-3-oxo-1,3,4,5,6,7-hexahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-2-il)-N,N-di(propan-2-il)piridina-3-sulfonamida;
- 20 ◦ 6-metoxi-2-(piridin-2-il)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3(2H)-ona;
- 2-(piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidrotiopirano[4,3-c]pirazol-3(2H)-ona;
- N-etil-6-(3-oxo-1,4,6,7-tetrahidrotiopirano[4,3-c]pirazol-2(3H)-il)-N-fenilpiridina-3-sulfonamida;
- N-etil-6-(3-oxo-3,5,6,7-tetrahidrotiopirano[3,2-c]pirazol-2(1H)-il)-N-fenilpiridina-3-sulfonamida;
- N,N-dietil-6-(3-oxo-4,6-dihidro-1H-tieno[3,4-c]pirazol-2(3H)-il)piridina-3-sulfonamida;
- 25 ◦ N,N-dimetil-6-(3-oxo-4,6-dihidro-1H-tieno[3,4-c]pirazol-2(3H)-il)piridina-3-sulfonamida;
- 2-[5-(pirrolidin-1-ilsulfonil)piridin-2-il]-1,2,4,6-tetrahidro-3H-tieno[3,4-c]pirazol-3-ona;
- N-ciclopropil-6-(3-oxo-4,6-dihidro-1H-tieno[3,4-c]pirazol-2(3H)-il)piridina-3-sulfonamida;
- 6-(3-oxo-4,6-dihidro-1H-tieno[3,4-c]pirazol-2(3H)-il)-N-(propan-2-il)piridina-3-sulfonamida;
- N-terc-butil-6-(3-oxo-4,6-dihidro-1H-tieno[3,4-c]pirazol-2(3H)-il)piridina-3-sulfonamida;
- 30 ◦ N-(furan-2-ilmetil)-6-(3-oxo-4,6-dihidro-1H-tieno[3,4-c]pirazol-2(3H)-il)piridina-3-sulfonamida;
- N-ciclopentil-6-(3-oxo-4,6-dihidro-1H-tieno[3,4-c]pirazol-2(3H)-il)piridina-3-sulfonamida;
- N-metil-6-(3-oxo-4,6-dihidro-1H-tieno[3,4-c]pirazol-2(3H)-il)-N-(piridin-2-il)piridin-3-sulfonamida;
- 2-(piridin-2-il)-1,2,4,6-tetrahidro-3H-tieno[3,4-c]pirazol-3-ona ;
- 2-[4-(dimetilamino)piridin-2-il]-1,2,4,6-tetrahidro-3H-tieno[3,4-c]pirazol-3-ona ;
- 35 ◦ 2-[5-(4-bencilpiperidin-1-il)sulfonil]piridin-2-il)-1,2,4,6-tetrahidro-3H-tieno[3,4-c]pirazol-3-ona ;
- 6-(3-oxo-4,6-dihidro-1H-tieno[3,4-c]pirazol-2(3H)-il)-N-(piridin-2-il)piridina-3-sulfonamida;
- N-etil-6-(3-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirano[4,3-c]pirazol-2(3H)-il)-N-fenilpiridina-3-sulfonamida;
- 2-(4-etilpiridin-2-il)-2,6-dihidro-4H-tieno[3,4-c]pirazol-3-oleato de sodio;

ES 2 511 917 T3

- 2-[5-(azepan-1-ilsulfonil)piridin-2-il]-1,2,4,6-tetrahidro-3H-tieno[3,4-c]pirazol-3-ona;
- 4-bencil-2-{5-[etil(fenil)sulfamoil]piridin-2-il}-5-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-b]piridina-3-oleato de sodio;
- N-metil-6-(3-oxo-4,6-dihidro-1H-tieno[3,4-c]pirazol-2(3H)-il)-N-(piridin-2-ilmetil)piridina-3-sulfonamida;
- 5 ◦ 2-{5-[etil(fenil)sulfamoil]piridin-2-il}-3-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo;
- 6-(5-acetil-3-oxo-1,3,4,5,6,7-hexahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-2-il)-N-etil-N-fenilpiridina-3-sulfonamida;
- 6-(3-oxo-4,6-dihidro-1H-tieno[3,4-c]pirazol-2(3H)-il)piridina-3-carboxilato de terc-butilo;
- 2-(4-metilpiridin-2-il)-2,6-dihidro-4H-tieno[3,4-c]pirazol-3-oleato de sodio;
- 10 ◦ 2-{5-[terc-butil(metil)sulfamoil]piridin-2-il}-2,6-dihidro-4H-tieno[3,4-c]pirazol-3-oleato de sodio;
- 2-{5-[terc-butil(etil)sulfamoil]piridin-2-il}-2,6-dihidro-4H-tieno[3,4-c]pirazol-3-oleato de sodio;
- 2-(5-metilpiridin-2-il)-2,6-dihidro-4H-tieno[3,4-c]pirazol-3-oleato de sodio;
- 2-[5-(terc-butilcarbamoil)piridin-2-il]-2,6-dihidro-4H-tieno[3,4-c]pirazol-3-oleato de sodio;
- 2-(5-metoxipiridin-2-il)-2,6-dihidro-4H-tieno[3,4-c]pirazol-3-oleato de sodio;
- 15 ◦ N-metil-6-(3-oxo-4,6-dihidro-1H-tieno[3,4-c]pirazol-2(3H)-il)-N-(piridin-4-il)piridina-3-sulfonamida;
- 2-{5-[ciclopentil(etil)sulfamoil]piridin-2-il}-2,6-dihidro-4H-tieno[3,4-c]pirazol-3-oleato de sodio;
- 2-[4-(piridin-3-ilmetoxi)piridin-2-il]-2,6-dihidro-4H-tieno[3,4-c]pirazol-3-oleato de sodio;
- 2-{5-[etil(fenil)sulfamoil]piridin-2-il}-3-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de metilo;
- 20 ◦ ciclopentil 6-(3-oxo-4,6-dihidro-1H-tieno[3,4-c]pirazol-2(3H)-il)piridina-3-carboxilato de ciclopentilo;
- 6-(3-oxo-4,6-dihidro-1H-tieno[3,4-c]pirazol-2(3H)-il)piridina-3-carboxilato de 2-metilpropilo;
- 2-[4-(propan-2-il)piridin-2-il]-1,2,4,6-tetrahidro-3H-tieno[3,4-c]pirazol-3-ona;
- 2-[5-(propan-2-il)piridin-2-il]-2,6-dihidro-4H-tieno[3,4-c]pirazol-3-oleato de sodio;
- 25 ◦ metil 2-{5-[etil(fenil)sulfamoil]piridin-2-il}-3-oxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-tieno[3,4-c]pirazol-4-carboxilato de metilo;
- 6-(3-oxo-4,6-dihidro-1H-tieno[3,4-c]pirazol-2(3H)-il)piridina-3-carboxilato de propan-2-ilo;
- 2-[5-[etil(fenil)sulfamoil]piridin-2-il]-6-metoxi-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-oleato de sodio;
- N-etil-6-(3-oxo-3,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-2(1H)-il)-N-fenilpiridina-3-sulfonamida;
- 2-[4-(piridin-3-ilmetoxi)piridin-2-il]-2,6-dihidro-4H-tieno[3,4-c]pirazol-3-oleato de sodio;
- 30 ◦ 6-(3-oxo-4,6-dihidro-1H-tieno[3,4-c]pirazol-2(3H)-il)piridina-3-carboxilato de 2,2-dimetilpropilo;
- 2-[5-(5-terc-butil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-il]-1,2,4,6-tetrahidro-3H-tieno[3,4-c]pirazol-3-ona;
- N-ciclopentil-N-metil-6-(3-oxo-4,6-dihidro-1H-tieno[3,4-c]pirazol-2(3H)-il)piridina-3-sulfonamida;
- N-ciclopentil-N-etil-6-(3-oxo-3,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-2(1H)-il)piridina-3-sulfonamida;
- 35 ◦ N-ciclopentil-N-(2,3-dihidroxi)propil)-6-(3-oxo-4,6-dihidro-1H-tieno[3,4-c]pirazol-2(3H)-il)piridina-3-sulfonamida;
- 6-[5-(metilsulfonil)-3-oxo-1,3,4,5,6,7-hexahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-2-il]piridina-3-carboxilato 2,2-dimetilpropilo;
- 2-[5-(3-terc-butil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-2-il]-1,2,4,6-tetrahidro-3H-tieno[3,4-c]pirazol-3-ona.

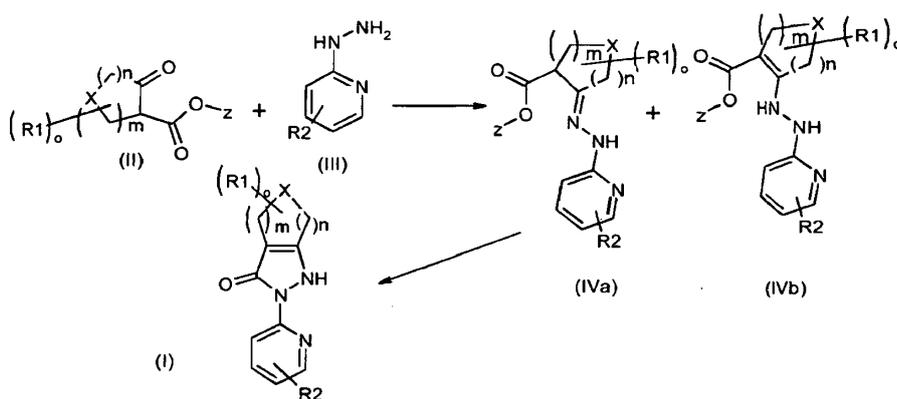
40 En lo que sigue, se entiende por grupo protector (Pg) un grupo que permite por una parte proteger una función reactiva tal como un alcohol o una amina durante una síntesis. Se proporcionan ejemplos de grupos protectores, así

como de métodos de protección y de desprotección, en « Protective Groups in Organic Synthesis », Green et al., 3ª Edición (John Wiley & Sons, Inc., Nueva York).

En lo que sigue, se entiende por grupo saliente (Lg), un grupo nucleófilo que puede ser fácilmente separado de una molécula por ruptura de una unión heterolítica, con salida de un par electrónico. Así, este grupo se puede reemplazar fácilmente por otro grupo nucleófilo, por ejemplo durante una reacción de sustitución. 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 indican en « Advances in Organic Chemistry », J. March, 3a Edición, Wiley Interscience, p. 310-316.

En conformidad con la invención, los compuestos de la fórmula general (I) se pueden preparar según el procedimiento siguiente ilustrado en el esquema 1.

Esquema 1



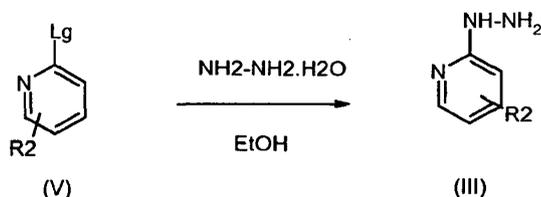
La síntesis de los compuestos de fórmula general (I) se efectúa a partir de los compuestos de fórmula (II), en la cual R1, X, n y m, o son tal como se describieron anteriormente y z representa un grupo alquilo, preferentemente metilo o etilo, que se condensa en un disolvente prótico de tipo alcohol, de preferencia metanol, a una temperatura comprendida entre 20 y 60°C, con un compuesto de fórmula (III) en la cual R2 es tal como se describió anteriormente, para conducir a un compuesto intermedio de fórmula (IV) que se presenta en forma de un compuesto de fórmula (IVa) o (IVb), o la mezcla de los dos, y que se cicla en presencia de una base orgánica, de preferencia metilato de sodio, en un disolvente prótico tal como metanol, a una temperatura comprendida entre 20 y 50°C.

Los compuestos (I) obtenidos se convierten opcionalmente en sales con el ácido o la base correspondientes.

Los compuestos de fórmula (II), cuando no se describe su modo de preparación, están disponibles comercialmente o se describen en la bibliografía, o se pueden preparar según los métodos que son conocidos por el experto en la materia.

Los esquemas 2a, 2b y 2c describen la preparación de los compuestos de fórmula (III).

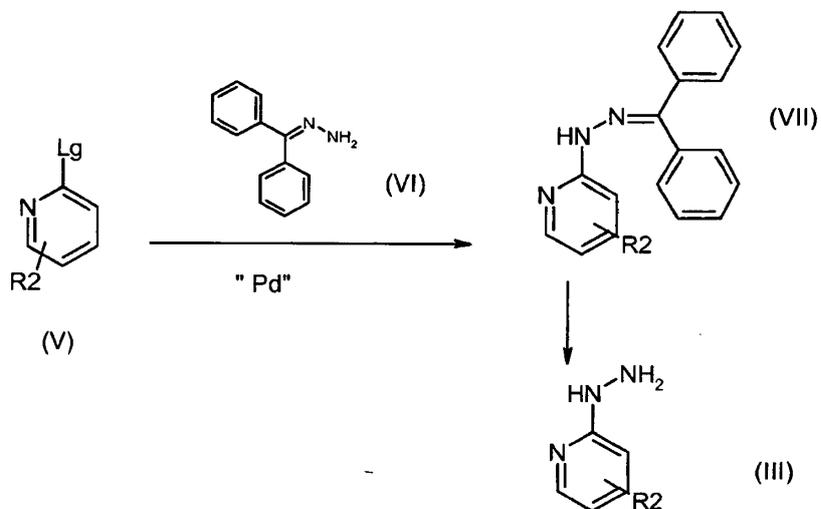
Los compuestos de fórmula (III) se obtienen a partir del compuesto de fórmula (V), con Lg y R2 tales como se definieron anteriormente, por adición de hidrazina hidrato, de preferencia en un disolvente prótico tal como etanol, a una temperatura comprendida entre 60 y 80°C (esquema 2a).



Esquema 2a

Los compuestos de fórmula (III) se pueden obtener también en dos etapas a partir de del compuesto de fórmula (V). La función hidrazina se introduce después por una reacción de acoplamiento entre la benzofenona hidrazona de fórmula (VI) y el compuesto de fórmula (V) en presencia de una cantidad catalítica de paladio para llegar al compuesto intermedio de fórmula (VII), en donde la función hidrazina se libera por tratamiento con ácido tal como ácido clorhídrico, de preferencia a una concentración comprendida entre 6 y 12 N, en una mezcla binaria de disolventes no miscibles tales como el tolueno y el agua a una temperatura de 100°C (esquema 2b).

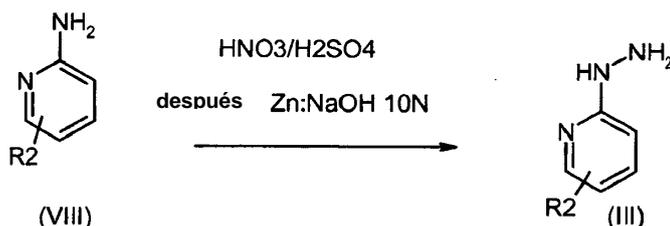
Esquema 2b



Alternativamente, los compuestos de fórmula (III) se pueden sintetizar a partir de una aminopiridina de fórmula (VIII) con R2 tal como se definió anteriormente, por acción de una mezcla de ácido nítrico y ácido sulfúrico concentrado a 0°C para obtener el compuesto intermedio N-nitroamina, que es reducido en sosa 10N en presencia de cinc (Esquema 2c).

5

Esquema 2c



En los esquemas anteriores, los compuestos de partida, los intermediarios y los reactivos, cuando no se describe su modo de preparación, están disponibles comercialmente o se describen en la bibliografía o se pueden preparar según métodos que son conocidos por el experto en la materia.

10 La invención, según otro de sus aspectos, tiene igualmente por objeto los compuestos de fórmulas (IVa) y (IVb). Estos compuestos son útiles como intermedios de síntesis de los compuestos de fórmula (I).

EJEMPLOS :

15 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 semi-desarrolladas siguientes:

AcOEt	Acetato de etilo
AcOH	Ácido acético
anh.	Anhidro
20 CCM	Cromatografía en capa fina;
CL	Cromatografía líquida
Cs ₂ CO ₃	Carbonato de cesio
DCM	Diclorometano
DMF	Dimetilformamida

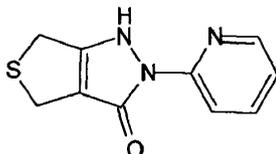
	DMSO	Sulfóxido de dimetilo
	DME	1,2 dimetoxietano
	EtOH	Etanol
	MeOH	Metanol
5	h	Hora(s)
	HCl	Ácido clorhídrico
	K ₂ CO ₃	Carbonato de potasio
	NH ₄ Cl	Cloruro de amonio
	NaHCO ₃	Hidrogenocarbonato de sodio
10	Na ₂ SO ₄	Sulfato de sodio
	Espectrometría de masas:	
	TEA	Trietilamina
	TFA	Ácido trifluoroacético
	THF	Tetrahidrofurano
15	TA	Temperatura ambiente
	HNO ₃	Ácido nítrico
	H ₂ SO ₄	Ácido sulfúrico
	Conc	Concentrado
	racBINAP	(+/-)-2,2-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno
20	TBTU	Tetrafluoroborato de 2-(1H-Benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio
	DIEA	Diisopropiletilamina
	NMO	4-metilmorfolina N-óxido
	OsO ₄	Tetróxido de osmio
	pTsOH	Ácido paratoluenosulfónico
25	tr	Tiempo de retención;
	T	tiempo
	T°C	temperatura en °C
	Min	minuto
	PF	punto de fusión
30	Los espectros de resonancia magnética del protón (RMN1H), tales como se describen más adelante, se registran a 400MHz en DMSO-d ₆ , utilizando el pico del DMSO-d ₅ como referencia. Los desplazamientos químicos d 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	
	Los espectros de masa se obtienen en las condiciones de acoplamiento LC/MS siguientes :	
35	Método 1 : Columna Jsphere33*2 mm ;4µM ;	
	Eluyentes: A = H ₂ O +0,05%TFA ; B = CH ₃ CN +0.05 %TFA	
	T0 :98%A ;T1,0 a T5,0min :95%B ;	
	Método 2 : Columna : Acquity BEH C18 (50*2,1 mm ; 1,7 µM) ; 220nm	

Eluyentes: A = H₂O +0,05%TFA ; B = CH₃CN +0,035 %TFA

T0 :98%A ;T1,6 a T5,1min :100%B ; T2,5 a T3min: 98 % A

Caudal 1,0 mL/min- T°C=40°C, inyección 2µL

Ejemplo 1 : 2-piridin-2-il-1,2,4,6-tetrahidro-3H-tieno[3,4-c]pirazol-3-ona (compuesto 1 de la Tabla I)



5

Una mezcla de 7 g (64,1 mmoles) de 2-hidrazinopiridina y 10,3 g (64,1 mmoles) de 4-oxotetrahidrotiofemo-3-carboxilato de metilo en 130 mL de MeOH se calienta 12 h a 80°C. A continuación, el medio se concentra bajo presión reducida y el residuo obtenido se purifica por cromatografía en una columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente DCM/MeOH de 0 a 10% de MeOH. Después de concentración a presión reducida, se aíslan 8,7 g (34,5 mmoles) de intermedio hidrazona, en forma de polvo amarillo y a continuación se añaden, en pequeñas porciones, a TA, a una disolución de 0,8 g (34,5 mmoles) de sodio en 46 mL de MeOH anh. El medio de reacción se agita 2 h a TA, después el precipitado formado se filtra, se lava sucesivamente con 10 mL de MeOH y 20 mL de pentano. El residuo obtenido se disuelve en 20 mL de agua y se añaden 10 mL de ácido acético. El precipitado obtenido se filtra, se lava con 10 mL de agua, se seca a vacío y se recristaliza en EtOH. Se obtienen 4,2 g de 2-piridin-2-il-1,2,4,6-tetrahidro-3H-tieno[3,4-c]pirazol-3-ona en forma de un polvo blanquecino.

15

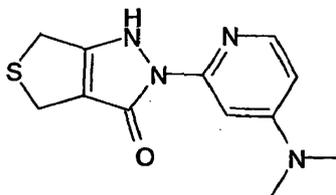
Rendimiento = 56%

PF(°C) = 152

M = C₁₀H₉N₃OS = 219 ; M+H = 220 ; Método 2: Tr = 0,81 min.

RMN ¹H, d₆-DMSO, 400MHz, δ (ppm) : 8,45 (d, 1H) ; 8,2 (d, 1H) ; 7,95 (m, 1H) ; 7,3 (t, 1H) ; 4,0 (s, 2H) ; 3,8 (s, 2H).

20 **Ejemplo 2: Hidrocloruro de 2-[4-(dimetilamino)piridin-2-il]-1,2,4,6-tetrahidro-3H-tieno[3,4-c]pirazol-3-ona (compuesto 56 de la tabla II)**



2.1. 2-bromo-N,N-dimetilpiridin-4-amina

25 A una disolución de 12,6 mL (125 mmoles) de N, N-dimetiletanolamina en 160 mL de hexano anh., se añaden, bajo atmósfera de argón, a -5°C, en 2 h 30, 100 mL (250 mmoles) de n-butilitio 2,5 M en hexano, después se agita el medio de reacción 0,5h a 0°C y se añaden a continuación 7,6 g (62,5 mmoles) de 4-dimetilaminopiridina. Después de 1 h de agitación a 0°C, el medio de reacción se enfría a -78°C y se añaden 51,8 g (156,2 mmoles) de tetrabromuro de carbono disueltos en 250 mL de hexano anh., en 2 h 30 a -78°C. Después se deja que la temperatura suba hasta 0°C y luego se mantiene la agitación durante 1 hora 30.

30 A continuación se hidroliza el medio con agua (400mL), se extrae sucesivamente con Et₂O (400mL) y DCM (2X400mL). Las fases orgánicas reunidas se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se concentran bajo presión reducida. Se obtienen 6,4 g de 2-bromo-N,N-dimetilpiridin-4-amina en forma de un sólido marrón que se utiliza tal cual en la etapa siguiente

Rendimiento = 51 %.

35 RMN ¹H, (CDCl₃, 400 MHz, δ (ppm) : 7,9 (d, 1H); 6,6 (s, 1H) ; 6,4 (d, 1H) ; 2,9 (s, 6H).

2.2. 2-[2-(difenilmetiliden)hidrazino]-N,N-dimetilpiridin-4-amina

A una mezcla de 3,3 g (16,41 mmoles) de 2-bromo-N,N-dimetilpiridin-4-amina en 40 mL de tolueno anh, 3,5 g (18,05 mmoles) de benzofenona hidrazona, 2,2 g (23 mmoles) de terbutóxido de sodio anh. y 100 mg (0,82 mmoles) de ácido bencenoborónico en 40 mL de tolueno, se añaden, bajo argón, a TA, después de haber desgasificado el medio de reacción bajo argón, 74 mg (0,33 mmoles) de paladio acetato y 205 mg (0,33 mmoles) de rac BINAP. A continuación, el medio de reacción se calienta a 80°C durante 4 h. El medio de reacción se recoge con 200 mL de AcOEt, se lava sucesivamente con agua (3x30 mL), con una disolución saturada de NaHCO₃ (30 mL) y salmuera (30 mL), después se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra a presión reducida. El residuo obtenido 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 a presión reducida se obtienen 4,5 g de 2-[2-(difenilmetiliden)hidrazino]-N,N-dimetilpiridin-4-amina en forma de un sólido rojo.

Rendimiento = 87 %.

2.3. 2-hidrazino-N,N-dimetilpiridin-4-amina

Una mezcla de 4,5 g (14,22 mmoles) de 2-[2-(difenilmetiliden)hidrazino]-N,N-dimetilpiridin-4-amina, en 300 mL de tolueno y 80 mL de ácido clorhídrico acuoso al 37% se calienta 4 h a 110°C. Después de volver a la TA, el medio de reacción se extrae con tolueno (3 x300 mL). La fase acuosa se diluye con 200 mL de agua, se neutraliza a 0°C por adición de una disolución de sosa 12N, después se extrae con DCM (3X150 mL). Las fases orgánicas se reúnen, se lavan con salmuera (300 mL), después de secan sobre Na₂SO₄, se filtran y concentran a presión reducida. Se obtienen 1,87 g de 2-hidrazino-N,N-dimetilpiridin-4-amina en forma de un sólido marrón que se utiliza tal cual en la etapa siguiente.

Rendimiento = 87%

RMN 1H (ppm, d6-DMSO, 400 MHz) : 7,6 (d, 1H) ; 6,9 (s, 1H) ; 6,1 (dd, 1H) ; 5,9 (d, 1H) ; 4 (s ancho, 2H); 2,9 (s, 6H).

2.4. Hidrocloruro de 2-[4-(dimetilamino)piridin-2-il]-1,2,4,6-tetrahidro-3H-tieno[3,4-c]pirazol-3-ona

Según el procedimiento descrito en el ejemplo 1, a partir de 1,87 g de 2-hidrazino-N,N-dimetilpiridin-4-amina y 1,97g de 4-oxotetrahidrotiofeno-3-carboxilato de metilo, se obtienen 35 mg de 2-[4-(dimetilamino)piridin-2-il]-1,2,4,6-tetrahidro-3H-tieno[3,4-c]pirazol-3-ona. Se prepara el clorhidrato liofilizando los 35 mg anteriormente obtenidos disueltos en 1mL de HCl 0,1N .

Se obtienen así 36 mg de clorhidrato de 2[4-(dimetilamino)piridin-2-il]-1,2,4,6-tetrahidro-3H-tieno[3,4-c]pirazol-3-ona en forma de un liofilizado blanco.

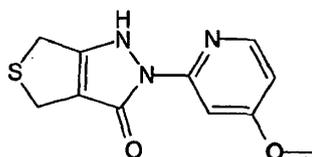
Rendimiento = 1%

PF(°C) = 182

M=C₁₂H₁₄N₄OS =262; M+H=263; Método 2 : Tr= 0,59min.

RMN ¹H, d6-DMSO, 400MHz, δ (ppm) : 7,7 (d,1 H); 6,9 (s, 1 H); 6,6 (d, 1H) ; 3,2 (s, 2H) ; 3,5 (s, 2H) ; 2,9 (s, 6H).

Ejemplo 3 : 2-(4-metoxipiridin-2-il)-1,2,4,6-tetrahidro-3H-tieno[3,4-c]pirazol-3-ona (compuesto 55 de la Tabla I)

**3.1. 2-[2-(difenilmetiliden)hidrazino]-4-metoxipiridina**

Según el procedimiento descrito en el ejemplo 2.2, a partir de 0,5 g, de 2-cloro-4-metoxipiridina y 0,75 g de benzofenona hidrazona, se obtienen 0,76 g de 2-[2-(difenilmetiliden)hidrazino]-4-metoxipiridina en forma de un sólido amarillo que se utiliza en la etapa siguiente.

Rendimiento = 73%

RMN ¹H, CDCl₃, 400MHz, δ (ppm) : 8,2 (s, 1H) ; 7,9 (d, 1H); 7,7-7,5 (m, 5H); 7,4-7,2 (m, 5H); 7,1 (s, 1H) ; 6,4 (d, 1H); 3,9 (s, 3H).

3.2. 2-hidrazino-4-metoxipiridina

Según el procedimiento descrito en el ejemplo 2.3, a partir de 0,76 g de 2-[2-difenilmetiliden)hidrazino]-4-metoxipiridina se obtienen 0,24 g de 2-hidrazino-metoxipiridina en forma de un liofilizado amarillo que se utiliza tal cual en la etapa siguiente.

5 Rendimiento = 69%

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

3.3. 2-(4-metoxipiridin-2-il)-1,2,4,6-tetrahidro-3H-tieno[3,4-c]pirazol-3-ona

10 Según el procedimiento descrito en el ejemplo 1, a partir de 243 mg de 2-hidrazino-4-metoxipiridina y 280 mg de 4-oxotetrahidrotiofeno-3-carboxilato de metilo se obtienen 82 mg de 2-(4-metoxipiridin-2-il)-1,2,4,6-tetrahidro-3H-tieno[3,4-c]pirazol-3-ona en forma de un sólido blanco.

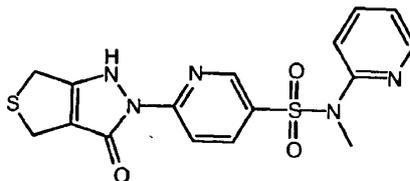
Rendimiento = 40%

PF(°C) = 254

M=C₁₁H₁₁N₃O₂S =249; M+H=250; Método 2: Tr= 0,8min.

15 RMN ¹H, d6-DMSO, 400MHz, δ (ppm) : 8,1 (d, 1H) ; 8,05 (d, 1H) ; 6,05 (d, 1H) ; 3,8 (s, 3H) ; 3,7 (s, 2H) ; 3,6 (s, 2H)

Ejemplo 4 : N-metil-6-(3-oxo-4,6-dihidro-1H-tieno[3,4-c]pirazol-2(3H-il)-N-piridin-2-ilpiridina-3-sulfonamida (compuesto 21 de la tabla I)

**4.1. 6-cloro-N-metil-N-piridin-2-ilpiridina-3-sulfonamida**

20 A una disolución de 1,3 g (11,8 mmoles) de N-metilpiridin-2-amina en 25 mL de DCM, se añaden a 0°C, 3,3 mL (23,6 mmoles) de trietilamina y después, en pequeñas porciones, 2,5 g (11,8 mmoles) de cloruro de 6-cloropiridina-3-sulfonilo (preparado según el documento WO9840332). Después de 12 h de agitación a TA, el medio de reacción se recoge en 100 mL de DCM, se lava sucesivamente con 100 mL de agua y 30 mL de salmuera, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y concentra a presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna
25 de gel de sílice eluyendo con una mezcla de ciclohexano / AcOEt 4:1. Después de la concentración a presión reducida se obtienen 2,8 g de 6-cloro-N-metil-N-piridin-2-ilpiridina-3-sulfonamida en forma de un sólido marrón.

Rendimiento = 84%

RMN ¹H, CDCl₃, 400MHz, δ (ppm) : 8,5 (s, 1H) ; 8,25 (d, 1H) ; 7,8 (dd, 1H); 7,7 (t, 1H) ; 7,5 (d, 1H); 7,3 (d, 1H) ; 7,15 (t, 1H) ; 3,2 (s, 3H).

4.2. 6-hidrazino-N-metil-N-piridin-2-ilpiridina-3-sulfonamida

Una disolución de 1,4 g (4,9 mmoles) de 6-cloro-N-metil-N-piridin-2-ilpiridina-3-sulfonamida y 0,96 mL (19,7 mmoles) de hidrazina monohidrato en 8 mL d'EtOH se calienta 12 h a 80°C. El precipitado obtenido, después de volver a la TA, se filtra, se lava con 10 mL de EtOH y después se seca a vacío. Se obtienen 0,85 g de 6-hidrazino-N-metil-N-piridin-2-ilpiridina-3-sulfonamida en forma de cristales amarillo pálido.

35 Rendimiento = 62%.

RMN ¹H, CDCl₃, 400MHz, δ (ppm) : 8,35 (s, 2H) ; 8,7 (m, 2H) ; 7,5 (d, 1H); 7,15 (dd, 1H) ; 6,7 (d, 1 H); 6,4 (s ancho, 1H); 3,5-4,0 (s ancho, 2H); 3,3 (s, 3H).

4.3. N-metil-6-(3-oxo-4,6-dihidro-1H-tieno[3,4-c]pirazol-2(3H-il)-N-piridin-2-ilpiridina-3-sulfonamida

40 Según el procedimiento descrito en el ejemplo 1, a partir de 476 mg de 6-hidrazino-N-metil-N-piridin-2-ilpiridina-3-sulfonamida y 273 mg de 4-oxotetrahidrotiofeno-3-carboxilato de metilo se obtienen 416 mg de N-metil-6-(3-oxo-4,6-dihidro-1H-tieno[3,4-c]pirazol-2(3H-il)-N-piridin-2-ilpiridina-3-sulfonamida en forma de un sólido blanco.

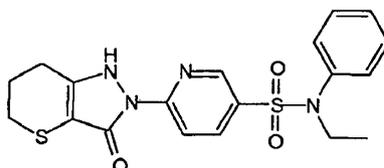
Rendimiento = 45%

PF(°C) = 226

M = C₁₆H₁₅N₅O₃S₂ = 389 ; M+H = 390; Método 2: Tr = 0,98 min.

RMN ¹H, d6-DMSO, 400MHz, δ (ppm) : 12,0 (s ancho, 1H); 8,6 (s, 1H) ; 8,5 (s ancho, 1H); 8,4 (d,1 H); 8,2 (dd, 1H); 7,55 (d, 1H) ; 7,3 (t, 1H) ; 4,0, (s, 2H); 3,8 (s, 2H) ; 3,3 (s, 3H).

5 **Ejemplo 5 : N-etil-6-(3-oxo-3,5,6,7-tetrahidrotiopirano[3,2-c]pirazol-2(1H)-il)-N-fenilpiridina-3-sulfonamida (compuesto 24 de la Tabla I)**



5.1. **3-oxotetrahidro-2H-tiopirano-2-carboxilato de etilo**

10 A una disolución de 5 g (219 mmoles) de sodio en 13 mL de EtOH anh. y 88 mL de éter, se añaden gota a gota, a 0°C y bajo argon, 20,5 g (87,5 mmoles) de 4-[(2-etoxi-2-oxoetil)sulfanil]butanoato de etilo. Después de 18 h de agitación a TA, la mezcla de reacción se vierte sobre una mezcla de AcOH (12 mL)/hielo (70 g). El medio se concentra a continuación a presión reducida, el residuo obtenido se recoge en 100 mL de éter, se lava con salmuera (2x50 mL), se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y concentra a presión reducida. El residuo obtenido se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de ciclohexano / AcOEt de 0 a 10 % de AcOEt. Se obtienen 5,64 g de 3-oxotetrahidro-2H-tiopirano-2-carboxilato de etilo en forma de un aceite amarillo.

Rendimiento = 34%.

RMN ¹H, CDCl₃, 400MHz, δ (ppm) : 12,3 (s, 1 H); 4,3 (c, 2H); 2,80 (m, 2H) ; 2,4 (t, 2H) ; 2,15 (m, 2H) ; 1,4 (t, 3H).

5.2. **N-etil-6-(3-oxo-3,5,6,7-tetrahidrotiopirano[3,2-c]pirazol-2(1H)-il)-N-fenilpiridina-3-sulfonamida**

20 Una mezcla de 1 g (5,31 mmoles) de 3-oxotetrahidro-2H-tiopirano-2-carboxilato de etilo y 1,55 g de 6-hidrazino-N-metil-N-piridin-2-ilpiridina-3-sulfonamida en 10 ml de MeOH se calienta 15 h a 80°C. Después de volver a la TA, el precipitado obtenido se filtra y se lava con 5 mL de MeOH, después se recristaliza en EtOH. Se obtienen 395 mg de N-etil-6-(3-oxo-3,5,6,7-tetrahidrotiopirano[3,2-c]pirazol-2(1H)-il)-N-fenilpiridina-3-sulfonamida en forma de polvo blanco.

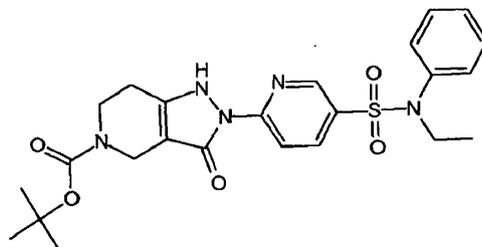
Rendimiento = 16%

25 PF(°C) = 198

M = C₁₉H₂₀N₄O₃S₂ = 416 ; M+H = 417; Método 2: Tr=1,12 min

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

30 **Ejemplo 6: 2-[5-[etil(fenil)sulfamoi]piridin-2-il]-3-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-5H-pirazolo[4,3,c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo (compuesto 28 de la Tabla I)**



6.1. **1-terc-butil-3-metil-4-oxopiperidina-1,3-dicarboxilato**

35 A una mezcla de 10 g (51,6 mmoles) de 4-oxopiperidina-3-carboxilato de metilo y 7,3 mL (51,6 mmoles) de trietilamina en 100 mL de DCM, se añaden 11,3 g (51,6 mmoles) de di-terc-butildicarbonato. Después de 2 h a TA, el medio de reacción se recoge con 300L de DCM y se lava con 200 mL de agua, se seca sobre Na₂SO₄ y después se concentra bajo presión reducida. Se obtienen 13 g de 1-terc-butil-3-metil-4-oxopiperidina-1,3-dicarboxilato en forma de un sólido blanco que se utiliza tal cual en la etapa siguiente

6.2. 2-[5-[etil(fenil)sulfamoil]piridin-2-il]-3-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo

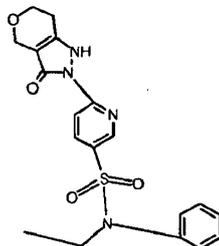
Según el procedimiento descrito en el ejemplo 1, a partir de 1,7 g de 6-hidrazino-N-metil-N-piridin-2-ilpiridina-3-sulfonamida y 1,5 g de 1-terc-butil-3-metil-4-oxopiperidina-1,3-dicarboxilato se obtienen 190 mg de 2-[5[etil(fenil)sulfamoil]piridin-2-il]-3-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo en forma de un sólido blanco.

Rendimiento = 16%

PF(°C) = 192

M = C₂₄H₂₉N₅O₅S = 499; M+H = 500; Método 2: Tr=1,23 min

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

Ejemplo 7 : N-etil-6-(3-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirano[4,3-c]pirazol-2(3H)-il)-N-fenilpiridina-3-sulfonamida (compuesto 25 de la Tabla I)**15 7.1. 4-oxotetrahydro-2H-piran-3-carboxilato de propilo**

El compuesto se prepara según el modo operativo descrito en JACS vol 119, n°18 p 4285-4291.

7.2. N-etil-6-(3-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirano[4,3-c]pirazol-2(3H)-il)-N-fenilpiridina-3-sulfonamida

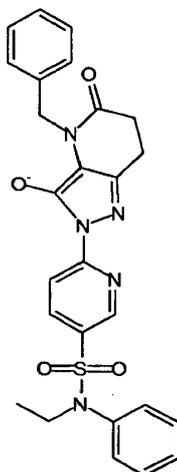
20 Según el procedimiento descrito en el ejemplo 1, a partir de 0,47 mg de 6-hidrazino-N-metil-N-piridin-2-ilpiridina-3-sulfonamida y 0,3 mg de 4-oxotetrahydro-2H-piran-3-carboxilato de propilo se obtienen 370 mg de N-etil-6-(3-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirano[4,3-c]pirazol-2(3H)-il)-N-fenilpiridin-3-sulfonamida en forma de un polvo blanco.

Rendimiento = 57%

PF(°C) = 164

M = C₁₉H₂₀N₄O₄S = 400; M+H = 401; Método 2: Tr = 1,0 min.

25 RMN ¹H, d6-DMSO, 400MHz, δ (ppm) :12,0 (s ancho,1H); 8,6 (d, 1H) ; 8,4 (s, 1H) ; 8,0 (d, 1H) ; 7,4 (m, 3H) ; 7,1 (m, 2H) ; 4,3 (s, 2H) ; 3,85 (t, 2H) ; 3,6 (c, 2H) ; 2,6 (t, 2H); 1,0 (t, 3H).

Ejemplo 8: 4-bencil-2-{5-[etil(fenil)sulfamoil]piridin-2-il}-5-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-oleato de sodio (compuesto 35 de la Tabla I)

5 Según el procedimiento descrito en el ejemplo 1, a partir de 0,8 g de 6-hidrazino-N-metil-N-piridin-2-ilpiridina-3-sulfonamida y 0,76 g de 1-bencil-3,6,dioxopiperidina-2-carboxilato de etilo, obtenido según Tetrahedron vol 40, n°13 p 2505, se obtienen 220 mg del compuesto esperado, en forma de un sólido blanco que se recoge en 6 mL de una mezcla de agua/CH₃CN (5 :1) y 1 eq. de NaOH 1N, después de liofiliza. Se obtienen así 225 mg de 4-bencil-2-{5-[etil(fenil)sulfamoil]piridin-2-il}-5-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-oleato de sodio en forma de un liofilizado blanco.

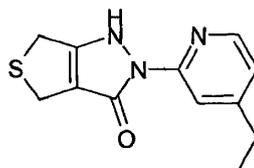
10 Rendimiento = 12%

PF(°C) >250

M = C₂₆H₂₅N₅O₄S = 503; M+H = 504; Método 2: Tr = 1,16 min.

RMN ¹H, d₆-DMSO, 400MHz, δ (ppm) : 8,7 (d, 1H); 8,4 (s, 1H) ; 7,8 (d, 1H) ; 7,5-7,1 (m, 10H); 4,7 (s, 2H) ; 4,2 (s, 2H) ; 3,6 (c, 2H) ; 3,1 (s, 2H) ; 1,0 (t, 3H).

15 **Ejemplo 9: 2-(4-etilpiridin-2-il)-2,6-dihidro-4H-tieno[3,4-c]pirazol-3-oleato de sodio (compuesto 57 de la Tabla I)**

**9.1. 4-etil-2-hidrazinopiridina**

20 A una disolución de 5 g (40,9 mmoles) de 4-etilpiridin-2-amina en 10 mL de H₂SO₄ conc. a 0°C, se añaden 8 mL de una mezcla de H₂SO₄/HNO₃ (1:1) a una temperatura comprendida entre 0 y 10°C, la agitación se mantiene durante 1 h a 0°C. El medio de reacción se vierte a continuación sobre 100 g de hielo y el precipitado blanco obtenido se filtra, se lava sucesivamente con 10 mL de agua, 10 mL de Et₂O, y 10 mL de pentano. El sólido obtenido se recoge en 100 mL de NaOH 10N a 0°C y se añaden 7,76 g (187 mmoles) de cinc en polvo, después el medio de reacción se agita 3 h a 0°C. A continuación, el medio de reacción se filtra sobre celita y el filtrado se extrae con AcOEt (3X200 mL).

25 Las fases orgánicas se reúnen, se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y después se concentran bajo presión reducida. Se obtienen 4,3 g de 4-etil-2-hidrazinopiridina en forma de un aceite rojo que se emplea tal cual en la etapa siguiente.

Rendimiento = 77%

30 RMN ¹H, CDCl₃, 400MHz, δ (ppm) : 7,9 (d, 1H); 7,2 (s ancho, 1H); 6,5 (s, 1H) ; 6,4 (d, 1H) ; 4,1 (s, 2H) ; 2,5 (c, 2H) ; 1,1 (t, 3H).

9.2. 2-(4-etilpiridin-2-il)-2,6-dihidro-4H-tieno[3,4-c]pirazol-3-oleato de sodio

Según el procedimiento descrito en el ejemplo 8, a partir de 0,88 g de 4-etil-2-hidrazinopiridina y 1,0 g de 4-oxotetrahidrotiofeno-3-carboxilato de metilo se obtienen 225 mg de 2-(4-etilpiridin-2-il)-2,6-dihidro-4H-tieno[3,4-c]pirazol-3-oleato de sodio en forma de un liofilizado blanco.

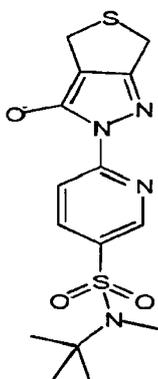
5 Rendimiento = 15%

PF(°C) >260°C

M = C₁₂H₁₃N₃OS = 247; M+H = 248; Método 2 : Tr = 1,05 min.

RMN ¹H, d6-DMSO, 400MHz, δ (ppm) : 8,2 (s, 1H) ; 8,1 (d, 1H) ; 6,7 (d, 1H) ; 3,7 (s, 2H) ; 3,5 (s, 2H) ; 2,5 (c, 2H) ; 1,1 (t, 3H).

10 **Ejemplo 10: 2-{5-[terc-butil(metil)sulfamoil]piridin-2-il}-2,6-dihidro-4H-tieno[3,4-c]pirazol-3-oleato de sodio (compuesto 36 de la Tabla I)**

**10.1. N-terc-butil-6-cloropiridina-3-sulfonamida**

15 Según el procedimiento descrito en el ejemplo 4.1, a partir de 2g (9,43 mmoles) de cloruro de 6-cloropiridina-3-sulfonilo y 0,99 mL (9,43 mmoles) de tercbutilamina, se obtienen 1,91 g de N-terc-butil-6-cloropiridina-3-sulfonamida en forma de un sólido blanco.

Rendimiento = 82%

RMN ¹H, CDCl₃, 400MHz, δ (ppm) : 8,8 (d, 1H) ; 8 (dd, 1H) ; 7,4 (d, 1H) ; 4,5 (s ancho, 1H); 1,2 (s, 9H).

10.2. N-terc-butil-6-cloro-N-metilpiridina-3-sulfonamida

20 Una mezcla de 0,97 g (3,9 mmoles) de N-terc-butil-6-cloropiridina-3-sulfonamida, 2,43 mL (39 mmoles) de yoduro de metilo y 5,4 g (39 mmoles) de K₂CO₃ en 40 mL de acetona se calienta 12 h a reflujo. El medio de reacción se filtra a la TA y el filtrado se concentra a presión reducida. El residuo obtenido se purifica sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de ciclohexano / AcOEt de 0 a 20 % de AcOEt, se obtienen 0,66 g de N-terc-butil-6-cloro-N-metilpiridina-3-sulfonamida en forma de un sólido amarillo.

25 Rendimiento = 65%

RMN ¹H, CDCl₃, 400MHz, δ (ppm) : 8,8 (d, 1H) ; 8 (dd, 1H) ; 7,4 (d, 1H) ; 3(s, 3H) ; 1,4 (s, 9H).

10.3. N-terc-butil-6-hidrazino-N-metilpiridina-3-sulfonamida

30 Según el procedimiento descrito en el ejemplo 4.2, a partir de 0,66 g (2,53 mmoles) de N-terc-butil-6-cloro-N-metilpiridina-3-sulfonamida y 0,46 mL de hidrazina monohidrato, se obtienen 0,55 g de N-terc-butil-6-hidrazino-N-metilpiridina-3-sulfonamida, en forma de un sólido blanco, que se emplea tal cual en la etapa siguiente.

Rendimiento = 84%

RMN ¹H, CDCl₃, 400MHz, δ (ppm) : 8,8 (d, 1H) ; 8 (dd, 1H) ; 7 (d, 1H) ; 6,6 (s ancho, 1H); 4,1 (s ancho, 2H); 3,1 (s, 3H) ; 1,5 (s, 9H).

10.4. 2-[5-(terc-butil(metil)sulfamoil)piridin-2-il]-2,6-dihidro-4H-tieno[3,4-c]pirazol-3-oleato de sodio

Según el procedimiento descrito en el ejemplo 8, a partir de 0,55 mg de N-terc-butil-6-hidrazino-N-metilpiridina-3-sulfonamida y 0,34 mg de 4-oxotetrahidrotiofeno-3-carboxilato de metilo se obtienen 0,34 g de 2-[5-(terc-butil(metil)sulfamoil)piridin-2-il]-2,6-dihidro-4H-tieno[3,4-c]pirazol-3-oleato de sodio en forma de un liofilizado blanco.

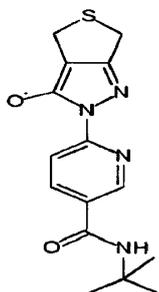
5 Rendimiento = 67%

PF(°C) = 130

M = C₁₅H₂₀N₄O₃S₂ = 368; M+H = 369; Método 2: Tr = 1,09 min.

RMN ¹H, d6-DMSO, 400MHz, δ (ppm) : 8,6 (m, 2H) ; 8,0 (s, 1H) ; 3,75 (s, 2H) ; 3,6 (s, 2H) ; 2,9 (s, 3H) ; 1,3 (s, 9H).

10 **Ejemplo 11: 2-[5-(terc-butilcarbamoil)piridin-2-il]-2,6-dihidro-4H-tieno[3,4-c]pirazol-3-oleato de sodio (compuesto 33 de la Tabla I)**

**11.1. Ácido 6-(3-oxo-4,6-dihidro-1H-tieno[3,4-c]pirazol-2(3H)-il)piridina-3-carboxílico**

15 Según el procedimiento descrito en el ejemplo 1, a partir de 1,75 g de ácido 6-hidrazinopiridina-3-carboxílico y 1,8 g de 4-oxotetrahidrotiofeno-3-carboxilato de metilo se obtienen 2,5 g de ácido 6-(3-oxo-4,6-dihidro-1H-tieno[3,4-c]pirazol-2(3H)-il)piridina-3-carboxílico en forma de un sólido amarillo.

Rendimiento = 94%

RMN ¹H, d6-DMSO, 400MHz, δ (ppm) : 12,5 (s ancho, 1H); 9,0 (s, 1H) ; 8,4 (d, 1H) ; 8,3 (s ancho, 1H); 4,1 (s, 2H) ; 3,8 (s, 2H).

11.2. 2-[5-(terc-butilcarbamoil)piridin-2-il]-2,6-dihidro-4H-tieno[3,4-c]pirazol-3-oleato de sodio;

20 A una mezcla de 200 mg (0,84 mmoles) de ácido 6-(3-oxo-4,6-dihidro-1H-tieno[3,4-c]pirazol-2(3H)-il) piridina-3-carboxílico, 90 µl (0,84 mmoles) de tercbutilamina y 0,46 mL de DIEA, en 3 mL de CH₃CN refrigerado a 0°C, se añaden 365 mg de TBTU. Se deja que la mezcla de reacción vuelva lentamente a la TA y la agitación se mantiene 12 h. El medio de reacción se concentra a presión reducida, el residuo obtenido se recoge en 20 mL de agua y se extrae con DCM (3 x 20 mL), se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y concentra a presión reducida, se purifica sobre gel
25 de sílice eluyendo con un gradiente de DCM / MeOH de 0 a 10 % de MeOH. Se obtienen 66 mg del compuesto esperado que se recoge en 2 mL de una mezcla de agua /CH₃CN (5 :1) y 1 eq. de NaOH 1N, después se liofiliza. Se obtienen así 66 mg de clorhidrato de 2-[5-(terc-butilcarbamoil)piridin-2-il]-2,6-dihidro-4H-tieno[3,4-c]pirazol-3-oleato de sodio en forma de un liofilizado blanco.

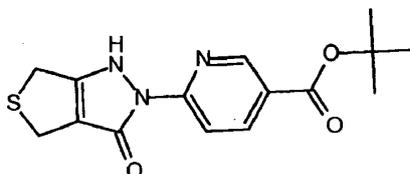
Rendimiento = 25%

30 PF(°C) >260°C

M = C₁₅H₁₇N₄O₂S = 317; M+H = 318; Método 2: Tr =0,94 min.

RMN ¹H, d6-DMSO, 400MHz, δ (ppm) : 8,7 (s, 1 H); 8,5 (d,1 H); 8,1 (d,1 H); 7,6 (s, 1H) ; 3,75 (s, 1H) ; 3,6 (s, 2H) ; 1,4 (s, 9H).

Ejemplo 12: 6-(3-oxo-4,6-dihidro-1H-tieno[3,4-c]pirazol-2(3H)-il)piridina-3-carboxilato de terc-butilo (compuesto 30 de la Tabla I)



12.1. 6-cloropiridina-3-carboxilato de terc-butilo

5 A una suspensión de 1g (6,35 mmoles) de ácido 6-cloropiridina-3-carboxílico en 10 ml de tolueno a reflujo se añaden gota a gota 7,6 ml (31,75 mmoles) de 1,1-di-terc-butoxi-N,N-dimetilmetanoamina, a continuación la mezcla de reacción se calienta 1/2 h a reflujo. Después de volver a la TA, el medio de reacción se recoge con 200 mL de AcOEt, se lava sucesivamente con agua (2 x 100 mL), con una disolución saturada de NaHCO₃ (100 mL) y salmuera (100 mL), se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra a presión reducida. Se obtienen 1,16 g de 6-cloropiridina-3-carboxilato de terc-butilo, en forma de un aceite amarillo que se emplea tal cual en la etapa siguiente.

Rendimiento = 86%

RMN ¹H, d6-DMSO, 400MHz, δ (ppm) : 8,8 (s, 1 H); 8,2 (d,1 H); 7,3 (d,1 H); 1,5 (s, 9H).

12.2. 6-hidrazinopiridina-3-carboxilato de terc-butilo

15 Según el procedimiento descrito en el ejemplo 4.2, a partir de 1,16 g, de 6-cloropiridina-3-carboxilato de terc-butilo y 1 ml de hidrazina hidratado, se obtienen 900 mg de 6-hidrazinopiridina-3-carboxilato de terc-butilo en forma de un sólido que se emplea tal cual en la etapa siguiente.

Rendimiento = 79%

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

20 12.3. 6-(3-oxo-4,6-dihidro-1H-tieno[3,4-c]pirazol-2(3H)-il)piridina-3-carboxilato de terc-butilo

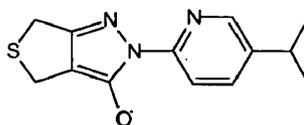
Según el procedimiento descrito en el ejemplo 1, a partir de 0,75 g de 6-hidrazinopiridina-3-carboxilato de terc-butilo y 0,58 g de 4-oxotetrahidrotiofeno-3-carboxilato de metilo se obtienen 0,7 g de 6-(3-oxo-4,6-dihidro-1H-tieno[3,4-c]pirazol-2(3H)-il)piridina-3-carboxilato de terc-butilo en forma de un sólido blanco. Rendimiento = 61%

PF(°C) > 250°C

25 M = C₁₅H₁₇N₃O₃S = 319; M+H = 320; Método 2: Tr=1,27 min

RMN ¹H, d6-DMSO, 400MHz, δ (ppm) : 8,9 (s, 1H) ; 8,4 (d,1 H); 8,2 (d,1 H); 4,0 (s, 2H) ; 3,7 (s,2H), 3,4 (sl, 1 H); 1,6 (s, 9H).

Ejemplo 13: 2-[5-(propan-2-il)piridin-2-il]-2,6-dihidro-4H-tieno[3,4-c]pirazol-3-oleato de sodio (compuesto 44 de la Tabla I)



30

13.1. 5-(prop-1-en-2-il)piridin-2-amina

Una mezcla de 2 g (11,56 mmoles) de 5-bromopiridin-2-amina, 2,39 mL(13.87 mmoles) de 4,4,5,5-tetrametil-2-(prop-1-en-2-il)-1,3,2-dioxaborolano, 3,83 g (27,74 mmoles) de K₂CO₃ en 30 mL de DME y 10 mL de agua se agita 5 min bajo argón, después se añade 1 g (2,1 mmoles) de paladio bis (tri-t-butilfosfina). Se agita el medio de reacción durante 3 h a 80 °C. Después de volver a la TA., el medio de reacción se recoge en 40 ml de agua y se extrae con AcOEt (3x30 mL). Las fases orgánicas se lavan con una disolución de HCl 0,5N (3x30mL) . Las fases acuosas se neutralizan con una disolución de sosa 1N, después se extraen con AcOEt (2x50mL). Las fases orgánicas reunidas se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se concentran bajo presión reducida. Se obtienen 1,10 g de 5-(prop-1-en-2-il)piridin-2-amina en forma de un sólido amarillo que se emplea tal cual en la etapa siguiente.

40 Rendimiento = 71%

RMN ¹H, CDCl₃, 400MHz, δ (ppm) : 8,0 (s, 1H) ; 7,6 (d, 1H) ; 6,5 (d, 1H); 5,3 (s, 1H) ; 5,0 (s, 1 H); 4,5 (s ancho, 2H); 2,1 (s, 3H) ;

13.2. 5-(propan-2-il)piridin-2-amina

5 En un frasco de Parr se hidrogena a 7 bar durante 24 h una mezcla de 1,1 g (8,2 mmoles) de 5-(prop-1-en-2-il)piridin-2-amina en 40 mL de MeOH y 0,11 g de Pd/C 10%. A continuación, la mezcla de reacción se filtra sobre papel whatman GF/F y se concentra a presión reducida. Se obtienen así 1,07 g de 5-(prop-en-2-il)piridin-2-amina en forma de un aceite amarillo que se utiliza tal cual en la etapa siguiente.

Rendimiento = 96%.

10 RMN ¹H, CDCl₃, 400MHz, δ (ppm) : 8,0 (s, 1 H); 7,4 (1H, dd); 6,5 (d, 1 H); 4,4 (s ancho, 2H); 2,8 (m, 1 H); 1,2 (s, 6H)

13.3. 2-hidrazinil-5-(propan-2-il)piridina

Según el procedimiento descrito en el ejemplo 9.1, a partir de 1,07 g de 5-(propan-2-il)piridin-2-amina se obtienen 0,52 g de 2-hidrazinil-5-(propan-2-il)piridina en forma de un aceite marrón.

Rendimiento = 44%

15 13.4. 2-[5-(propan-2-il)piridin-2-il]-2,6-dihidro-4H-tieno[3,4-c]pirazol-3-oleato de sodio

Según el procedimiento descrito en el ejemplo 8, a partir de 520 mg de 2-hidrazinil-5-(propan-2-il)piridina y 251 mg de 4-oxotetrahidrotiofeno-3-carboxilato de metilo, se obtienen 102 mg de 2-[5-(propan-2-il)piridin-2-il]-2,6-dihidro-4H-tieno[3,4-c]pirazol-3-oleato de sodio en forma de un liofilizado.

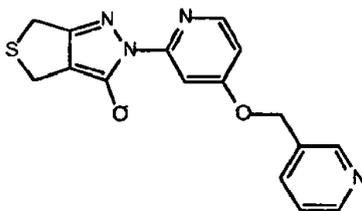
Rendimiento = 11%

20 PF(°C) >260°C

M = C₁₃H₁₅N₃OS = 261; M+H = 262; Método 2: Tr=1,26 min

RMN ¹H, d₆-DMSO, 400MHz, δ (ppm) : 8,4 (d, 1H) ; 8,1 (s, 1H) ; 7,6 (1H,dd); 3,7 (s, 2H) ; 3,6 (s, 2H) ; 2,9 (1 H,qt); 1,2 (s, 6H).

25 **Ejemplo 14: 2-[4-(piridin-3-ilmetoxi)piridin-2-il]-2,6-dihidro-4H-tieno[3,4-c]pirazol-3-oleato de sodio (compuesto 60 de la Tabla II)**



14.1. 2-cloro-4-(piridin-3-ilmetoxi)piridina

30 Una mezcla de 2 g (15,4 mmoles) de 2-cloropiridin-4-ol, 3,82 g (15,1 mmoles) de bromohidrato de 3 (bromometil)piridina, 3 g (75,6 mmoles) de sosa y 1,39 g (4,3 mmoles) de bromuro de tetrabutilamonio en 90 mL de tolueno se calienta 12 h a reflujo. Después de volver a la TA, el medio de reacción se recoge en 300 mL de AcOEt, se lava sucesivamente con agua (2 X 100 mL), con una disolución saturada de NaHCO₃ (100 mL) y salmuera (100 mL), se seca sobre Na₂SO₄, se filtra, concentra a presión reducida y después se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de DCM / MeOH de 98 :2. Se obtienen 2,5 g de 2-cloro-4-(piridin-3-ilmetoxi)piridina, en forma de un aceite amarillo.

35 Rendimiento = 73%

RMN ¹H, CDCl₃, 400MHz, δ (ppm) : 8,7 (s, 1 H); 8,6 (d, 1 H); 8,25 (d, 1 H); 7,8 (d, 1 H); 7,4 (1H, dd); 7,0 (s, 1 H); 6,8 (d, 1 H) ; 5,1 (s, 2H)

14.2. 2-hidrazinil-4-(piridin-3-ilmetoxi)piridina

40 Una mezcla de 0,5 g (2,27 mmoles) de 2-cloro-4-(piridin-3-ilmetoxi)piridina y 2 mL (40,5 mmoles) de hidrazina hidrato se calienta a 80°C durante 12h. A continuación, el medio de reacción se recoge en 30 ml de agua y se extrae con AcOEt (330 mL). Las fases orgánicas se reúnen, se lavan con salmuera (20 mL), después se seca sobre Na₂SO₄, se

filtran y se concentran a presión reducida y se purifican sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de DCM / MeOH de 95 :5 . Se obtienen 197 mg de 2-hidrazinil-4-(piridin-3-ilmetoxi)piridina en forma de un aceite amarillo.

Rendimiento = 37%

5 RMN ¹H, d6-DMSO, 400MHz, δ (ppm) : 8,7 (s, 1H); 8,5 (d, 1H) ; 7,9 (d, 1H); 7,8 (d, 1H) ; 7,4 (dd, 1 H); 7,3 (s, 1 H); 5,2 (s, 2H) ; 4,1 (s, 2H) ;

14.3. 2-[4-(piridin-3-ilmetoxi)piridin-2-il]-2,6-dihidro-4H-tieno[3,4-c]pirazol-3-oleato de sodio

Según el procedimiento descrito en el ejemplo 8, a partir de 197 mg de 2-hidrazinil-4-(piridin-3-ilmetoxi)piridina y 146 mg de 4-oxotetrahidrotiofeno-3-carboxilato de metilo, se obtienen 225 mg de 2-(4-etilpiridin-2-il)-2,6-dihidro-4H-tieno[3,4-c]pirazol-3-oleato de sodio en forma de un liofilizado blanco.

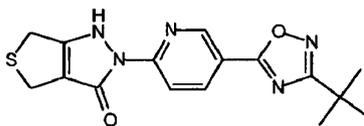
10 Rendimiento = 48%

PF(°C) >260°C

M = C₁₆H₄N₄O₂S = 326; M+H = 327; Método 2 : Tr = 0,71 min.

RMN ¹H, d6-DMSO, 400MHz, δ (ppm) : 8,8 (s, 1H) ; 8,6 (d,1 H) ; 8,2 (s, 1H) ; 8,1 (d, 1H) ; 8,0 (d, 1 H); 7,5 (t, 1 H); 6,5 (d,1 H) ; 5,2 (s, 2H) ; 3,75 (s, 2H) ; 3,5 (s, 2H)

15 **Ejemplo 15A :** 2-[5-(3-terc-butil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-2-il]-1,2,4,6-tetrahidro-3H-tieno[3,4-c]pirazol-3-ona (compuesto 50A de la Tabla I)



15A.1. 5-(3-terc-butil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-cloropiridina

20 En una instalación de Dean-Stark, a una disolución de 3,8 g (21,5 mmoles) de cloruro de 6-cloropiridina-3-carbonilo en 100 mL de tolueno se añaden en pequeñas porciones 2,5 g (21,5 mmoles) de N-hidroxi-2,2-dimetilpropanoimidamida, después el medio de reacción se agita 2 h a TA, después se calienta 2 h. Después de volver a la TA, el medio se concentra a presión reducida, se purifica por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de ciclohexano / AcOEt de 0 a 10 % de AcOEt .Se obtienen 4,1 g de 5-(3-terc-butil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-cloropiridina en forma de un sólido blanco.

25 Rendimiento = 81%

RMN ¹H, CDCl₃, 400MHz, δ (ppm) : 9,2 (s, 1 H) ; 8,4 (dd, 1 H) ; 7,5 (d, 1H) ; 7,8 (d, 1 H) ; 1,4 (s, 9H)

15A.2. 5-(3-terc-butil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-hidrazinilpiridina

30 Según el procedimiento descrito en el ejemplo 4.2, a partir de 2 g, de 5-(3-terc-butil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-cloropiridina y 3,9 ml de hidrazina hidrato, se obtienen 1,9 mg de 5-(3-terc-butil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-hidrazinilpiridina en forma de un sólido que se emplea tal cual en la etapa siguiente.

Rendimiento = 97%

RMN ¹H, d6-DMSO, 400MHz, δ (ppm) : 8,7 (s, 1H) ; 8,1 (d, 1H) ; 6,9 (d, 1H) ; 6,5 (s ancho, 1H); 3,5 (s ancho, 2H); 1,3 (s, 9H).

15A.3. 2-[5-(3-terc-butil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-2-il]-1,2,4,6-tetrahidro-3H-tieno[3,4-c]pirazol-3-ona

35 Según el procedimiento descrito en el ejemplo 1, a partir de 0,6 g de 5-(3-terc-butil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-hidrazinilpiridina y 0,41 g de oxotetrahidrotiofeno-3-carboxilato de metilo se obtienen 0,32 g de 2-[5-terc-butilo-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-2-il]-1,2,4,6-tetrahidro-3H-tieno[3,4-c]-pirazol-3-ona en forma de un sólido blanco.

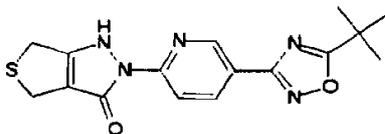
Rendimiento = 38%

PF(°C) =240°C

40 M = C₁₆H₁₇N₅O₂S = 343; M+H = 344; Método 2 : Tr =1,34 min.

RMN ¹H, d6-DMSO, 400MHz, δ (ppm) : 12,3 (s ancho, 1H); 9,1 (s, 1H) ; 8,6 (d, 1H) ; 8,4 (d, 1H) ; 4,0 (s, 2H) ; 3,8 (s, 2H) ; 1,4 (s, 9H).

Ejemplo 15B : 2-[5-(5-terc-butil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-il]-1,2,4,6-tetrahidro-3H-tieno[3,4-c]pirazol-3-ona (compuesto 50B de la Tabla I)



15B.1 5-(5-terc-butil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-cloropiridina

5 Una mezcla de 1,5 g (8,74 mmoles) de 6-cloro-N'-hidroxipiridina-3-carboximidamida y 1,13 mL (9,18 mmoles) de cloruro de trimetilacetilo en 15 mL de tolueno se agita 1h a T.A, después de calienta 4h a reflujo. El medio se filtra. El material insoluble formado se disuelve en 15 mL de AcOH, después se calienta a 60°C durante 5h. Después de volver a la TA, el medio se concentra a presión reducida, después de purifica por cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla de ciclohexano / AcOEt (9 :1). Se obtienen 0,39 g de 5-(5-terc-butil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-cloropiridina en forma de un sólido blanco.

Rendimiento = 21 %.

15.B2 2-[5-(5-terc-butil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-il]-1,2,4,6-tetrahidro-3H-tieno[3,4-c]pirazol-3-ona (compuesto 50 B de la Tabla I)

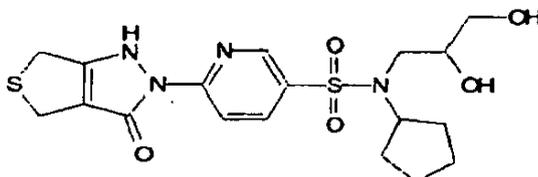
15 El compuesto se obtiene según los procedimientos 15.A2-15.A3, a partir de 5-(5-terc-butil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-cloropiridina y 4-oxotetrahidrotiofeno-3-carboxilato de metilo en forma de sólido blanco.

PF(°C) =240°C

M = C₁₆H₁₇N₅O₂S = 343; M+H = 344; Método 2 : Tr = 1,39 min.

RMN ¹H, d6-DMSO, 400MHz, δ (ppm) : 12,3 (s ancho, 1H); 9,1 (s, 1H) ; 8,5 (d, 1H) ; 8,4 (d, 1H) ; 4,1 (s, 2H) ; 3,8 (s, 2H) ; 1,5 (s,9H)

20 **Ejemplo 16:** N-ciclopentil-N-(2,3-dihidroxiopropil)-6-(3-oxo-4,6-dihidro-1H-tieno[3,4-c]pirazol-2(3H)-il)piridina-3-sulfonamida (compuesto 53 de la Tabla I)



16.1. 6-cloro-N-ciclopentilpiridina-3-sulfonamida

25 Según el procedimiento 4.1, a partir de 5 g de cloruro de 6-cloropiridina-3-sulfonilo y 2 g de ciclopentilamina, se obtienen 5,1 g de 6-cloro-N-ciclopentilpiridina-3-sulfonamida en forma de un sólido amarillo.

Rendimiento = 83%

RMN ¹H, CDCl₃, 400MHz, δ (ppm) : 8,9 (s, 1H) ; 8,0 (d, 1H) ; 7,4 (d, 1H) ; 4,5 (d, 1H) ; 3,6 (c, 1H); 1,8-1,2 (m, 8H)

16.2 6-cloro-N-ciclopentil-N-(prop-2-en-1-il)piridina-3-sulfonamida

30 Según el procedimiento 10.2, a partir de 1 g de 6-cloro-N-ciclopentilpiridina-3-sulfonamida y 0,42 mL de bromuro de alilo, se obtienen 1,2 g de 6-cloro-N-fenil-N-(prop-2-en-1-il)piridina-3-sulfonamida en forma de un aceite naranja.

Rendimiento = 94%

RMN ¹H, CDCl₃, 400MHz, δ (ppm) : 8,9 (s, 1H) ; 8,0 (d, 1H) ; 7,4 (d, 1H) ; 5,7 (dd, 1 H); 5,2 (dd, 1H) ; 5,1 (d, 1H) ; 4,2 (m, 1H) ; 3,7 (d, 2H) ; 1,8-1,2 (m, 8H)

16.3. 6-cloro-N-ciclopentil-N-(2,3-dihidroxiopropil)piridina-3-sulfonamida

35 A una disolución de 1,1 g (3,7 mmoles) de 6-cloro-N-ciclopentil-N-(prop-2-en-1-il)piridina-3-sulfonamida en 15 mL de una mezcla (1/1) de tBuOH y agua, se añaden a la TA 1,2 g (10,3 mmoles) de NMO y 0,52 mL (0,04 mmoles) de OsO₄ 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 Et₂O (2X 100mL), se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y concentra a presión reducida. Se

obtienen 0,92 g de 6-cloro-N-ciclopentil-N-(2,3-dihidroxiopropil)piridina-3-sulfonamida en forma de un sólido marrón que se utiliza tal cual en la etapa siguiente.

Rendimiento = 75%.

5 RMN ¹H, CDCl₃, 400MHz, δ (ppm) : 8,8 (s, 1H); 8,1 (d, 1H) ; 7,5 (d, 1H); 4,3 (m, 1H) ; 4,0 (m, 1 H); 3,6 (dd, 2H) ; 3,2 (dd, 2H) ; 1,8-1,4 (m, 10H)

16.4. 6-cloro-N-ciclopentil-N-[(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il) metil]piridina-3-sulfonamida

10 Una mezcla de 0,83 g (2,48 mmoles) de 6-cloro-N-ciclopentil-N-(2,3-dihidroxiopropil)piridina-3-sulfonamida, 0,67 mL (5,45 mmoles), de 2,2 dimetoxipropano y 47 mg de pTsOH en 5 mL de DMF se agita 3h a TA. El medio de reacción se recoge en 100 mL de AcOEt, se lava con 50 mL de una disolución saturada de NaHCO₃ y 50mL de agua, después de seca sobre Na₂SO₄, se filtra y concentra a presión reducida. Se obtienen 0,92 g 6-cloro-N-ciclopentil-N-[(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il) metil]piridina-3-sulfonamida en forma de un aceite marrón que se utiliza tal cual en la etapa siguiente.

Rendimiento = 98%.

15 RMN ¹H, CDCl₃, 400MHz, δ (ppm) : 8,8 (s, 1H); 8,0 (d, 1H) ; 7,3 (d, 1H) ; 4,3 (m, 1H) ; 4,0 (m, 2H); 3,7 (m, 1H), 3,3 (dd, 1H); 3,1 (dd,1H);1,8-1,3 (m, 8H); 1,3 (s, 3H) ; 1,2 (s, 3H)

16.5. N-ciclopentil-N-[(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil]-6-hidrazinilpiridina-3-sulfonamida

Según el procedimiento 4.2, a partir de 0,92 g de 6-cloro-N-ciclopentil-N-[(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il) metil]piridina-3-sulfonamida y 0,24 mL de hidrazina hidrato, se obtienen 0,85 g de N-ciclopentil-N-[(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil]-6-hidrazinilpiridina-3-sulfonamida en forma de un aceite amarillo.

20 Rendimiento = 99%

16.6. N-ciclopentil-N-[(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-metil]-6-(3-oxo-4,6-dihidro-1H-tieno[3,4-c]pirazol-2(3H)-il)piridina-3-sulfonamida

25 Según el procedimiento 1, a partir de 0,4 g de N-ciclopentil-N-[(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil]-6-hidrazinilpiridina-3-sulfonamida y 0,173 g de 4-oxotetrahidrotiofeno-3-carboxilato de metilo, se obtienen 470 mg de N-ciclopentil-N-[(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil]-6-(3-oxo-4,6-dihidro-1H-tieno[3,4-c]pirazol-2(3H)-il)piridina-3-sulfonamida en forma de un sólido marrón.

Rendimiento = 97%

16.7N-ciclopentil-N-(2,3-dihidroxiopropil)-6-(3-oxo-4,6-dihidro-1H-tieno[3,4-c]pirazol-2(3H)-il)piridina-3-sulfonamida

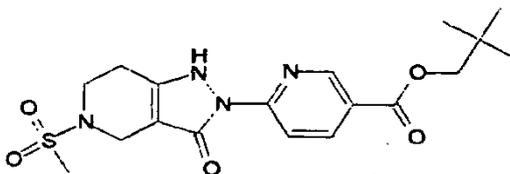
30 Una disolución de 470 mg (0,54 mmoles) de 6- N-ciclopentil-N-[(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il) metil]-6-(3-oxo-4,6-dihidro-1H-tieno[3,4-c] pirazol-2(3H)-il)piridina-3-sulfonamida en 1mL de AcOH se calienta a 80°C durante 4h. El medio de reacción se concentra a presión reducida, después se purifica en fase inversa en columna de C18 eluyendo con un gradiente de HCl 10⁻³N / CH₃CN de 0 a 100 % de CH₃CN .Se obtienen 48 mg de N-ciclopentil-N-(2,3-dihidroxiopropil)-6-(3-oxo-4,6-dihidro-1H-tieno[3,4-c]pirazol-2(3H)-il)piridina-3-sulfonamida en forma de un sólido blanco.

35 Rendimiento = 30%

PF(°C) =190

M = C₁₈H₂₄N₄O₅S₂ = 440 ; M+H = 441; Método 2: Tr =0,89 min.

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

Ejemplo 17: 6-[5-(metilsulfonyl)-3-oxo-1,3,4,5,6,7-hexahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-2-il]piridina-3-carboxilato de 2,2-dimetilpropilo (compuesto 54 de la Tabla I)**17.1. Metil 1-(metilsulfonyl)-4-oxopiperidina-3-carboxilato de metilo**

- 5 A una mezcla de 1g (6,36 mmoles) de clorhidrato de 4-oxopiperidina-3-carboxilato de metilo, 2,2 mL de NEt₃ y 12 mL de DCM, se añaden a TA, gota a gota, 0,5 mL de cloruro de mesilo. El medio se agita 1h, después se recoge en 50 mL de AcOEt, se lava con 20 mL de agua y 20 mL de salmuera, después se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y concentra a presión reducida. Se obtienen 0,35 g de metil-1-(metilsulfonyl)-4-oxopiperidina-3-carboxilato de metilo.

Rendimiento = 23%

10 17.2. 6-cloropiridina-3-carboxilato de 2,2-dimetilpropilo

- A una disolución 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 disolución saturada de NaHCO₃ (2x200mL) y salmuera (100mL), se seca sobre Na₂SO₄, 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.

Rendimiento = 92%.

RMN ¹H, CDCl₃, 400MHz, δ (ppm) : 7,5 (m, 5H) ; 4,2 (m, 5H); 3,0 (dd, 2H); 1,0 (t, 6H)

20 17.3. 6-hidrazinilpiridina-3-carboxilato de 2,2-dimetilpropilo

Según el procedimiento descrito en el ejemplo 4.2, a partir de 11,9 g (52.26 mmoles) de 6-cloropiridina-3-carboxilato de 2,2-dimetilpropilo, se obtienen 4,3 g de 6-hidrazinilpiridina-3-carboxilato de 2,2-dimetilpropilo en forma de un polvo blanco.

Rendimiento = 37%

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

17.4. 6-[5-(metilsulfonyl)-3-oxo-1,3,4,5,6,7-hexahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-2-il]piridina-3-carboxilato de 2,2-dimetilpropilo

- 30 Según el procedimiento 1, a partir de 0,21 g de metil-1-(metilsulfonyl)-4-oxopiperidina-3-carboxilato de metilo y 0,2 g de 6-hidrazinilpiridina-3-carboxilato de 2,2-dimetilpropilo se obtienen 10 mg de 2,2-dimetilpropil-6-[5-(metilsulfonyl)-3-oxo-1,3,4,5,6,7-hexahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-2-il]piridina-3-carboxilato.

Rendimiento = 3%

PF(°C) = 230

M = C₁₈H₂₄N₄O₅S = 408 ; M+H = 409; Método 2: Tr =1,11 min.

- 35 RMN ¹H, d₆-DMSO, 400MHz, δ (ppm) : 12,2 (s ancho, 1H); 9,0 (s, 1H) ; 8,6 (s ancho, 1H) ; 8,5 (d,1H); 4,1 (s, 2H) ; 4,0 (s, 2H) ; 3,5 (t, 2H); 3,0 (s, 3H); 2,8 (t, 2H) ; 1,0 (s, 9H)

Las tablas que siguen 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 cual R₂ está en posición beta. Estos compuestos se denominarán de ahora en adelante compuestos de fórmula (I').

- 40 La tabla II ilustra los compuestos de fórmula (I) según la invención, en la cual R₂ está en posición gamma. Estos compuestos se denominan de aquí en adelante compuestos de fórmula (I'').

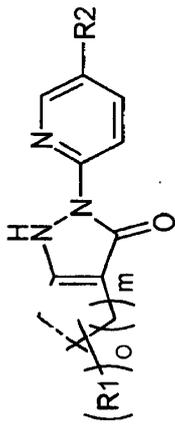
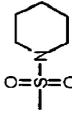
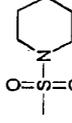
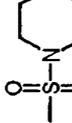
Las **tablas I y II** siguientes ilustran las estructuras químicas y las propiedades físicas de algunos ejemplos de compuestos según la invención.

ES 2 511 917 T3

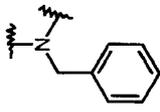
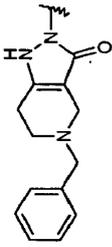
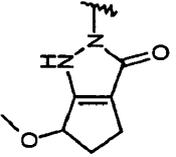
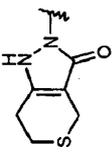
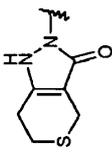
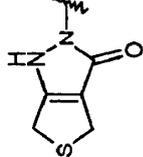
En estas tablas:

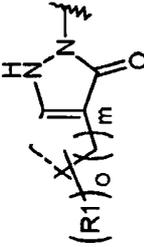
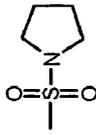
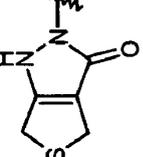
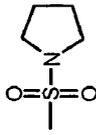
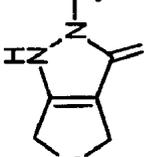
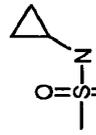
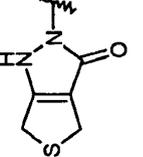
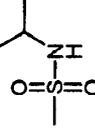
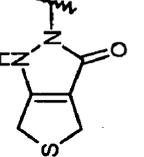
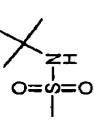
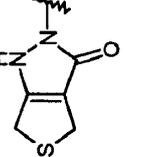
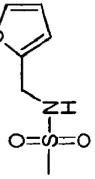
- en la columna « sal », « - » representa un compuesto en forma de base libre, mientras que « CF₃COOH », « HCl » y « Na » representan respectivamente un compuesto en forma de sal del ácido trifluoroacético, en forma de sales de clorhidrato y en forma de sales de sodio;
- 5
- en las demás columnas, « - » 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.
 - la columna PF indica el punto de fusión, en °C, del compuesto en cuestión;
- 10
- en la columna « LC/MS » y la columna « Método » se indican respectivamente el pico MH⁺ identificado por espectrometría de masa y el método analítico de cromatografía líquida de alta resolución utilizada y detallada anteriormente.

TABLA I

																				
1	S									1 1 0	1	152	220	-	2				H	
2	CH ₂									2 1 0	2	206	363	-	1					
3	-CH(Me)-									1 2 0	1	240	377	-	1					
4	CH ₂									3 1 0	3	240	391	-	1					

N°	X	N	m	o	R1			210	490	CF ₃ CO ₂ H	1
5		2	1	0	-			210	490	CF ₃ CO ₂ H	1
6	CH ₂	2	1	0	-			230	391	-	1
7	CH ₂	1	1	0	-		H	156	202	-	2
8		2	1	0	-			248	442	-	2
9	S	1	1	0	-			208	403	-	2

N°	X	N	m	o	R1	Chemical Structure	160	470	-	2
10		2	1	0	-		160	470	-	2
11	-CH(OMe)-	0	2	0	-		76	232	-	2
12	S	2	1	0	-		175	234	-	2
13	S	2	1	0	-		176	417	-	2
14	S	1	1	0	-		327	>260	-	2

N°	X	N	m	o	R1			257	355	-	2
15	S	1	1	0	-			257	355	-	2
16	S	1	1	0	-			262	339	-	2
17	S	1	1	0	-			258	341	-	2
18	S	1	1	0	-			257	355	-	2
19	S	1	1	0	-			238	379	-	2

N°	X	N	m	o	R1	Chemical Structure	>260	367	-	2
20	S	1	1	0	-		>260	367	-	2
21	S	1	1	0	-		226	390	-	2
22	S	1	1	0	-		254	457	-	2
23	S	1	1	0	-		>260	376	-	2
24	S	3	0	0	-		198	417	-	2

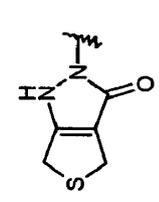
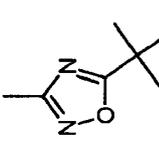
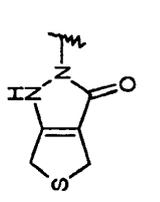
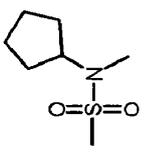
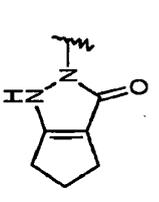
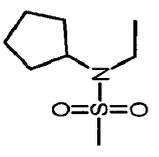
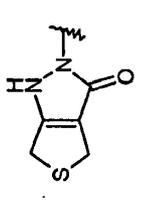
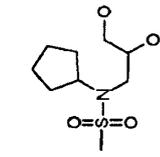
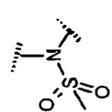
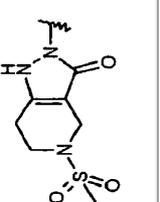
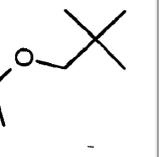
N°	X	N	m	o	R1	Chemical Structure	192	236	381	404	500	442
25	O	2	1	0	-		164	236	381	404	500	442
26	S	1	1	0	-		192	236	381	404	500	442
27	S	1	1	0	-		198	236	381	404	500	442
28		2	1	0	-		192	236	381	404	500	442
29		2	1	0	-		118	236	381	404	500	442

N°	X	N	m	o	R1	Chemical Structure	>	Na	Na
30	S	1	1	0	-		>250	-	2
31	S	1	1	0	-		>220	Na	2
32	S	1	1	0	-		>260	Na	2
33	S	1	1	0	-		>260	Na	2
34	S	1	1	0	-		>220	Na	2

N°	X	N	m	o	R1	Chemical Structure	Count	Weight	Na	Count	Weight
35		3	0	1	Oxo		>250	504	Na	2	2
36	S	1	1	0	-		130	369	Na	2	2
37	-CH ₂ -	4	1	0	-		200	427	-	1	1
38	S	1	1	0	-		192	355	-	2	2
40	S	1	1	0	-		182	390	HCl	2	2

N°	X	N	m	o	R1	Chemical Structure	>260	395	Na	2
41	S	1	1	0	-		>260	395	Na	2
42	S	1	1	0	-		244	332	-	2
43	S	1	1	0	-		200	320	-	2
44	S	1	1	0	-		>260	262	Na	2
45	S	1	1	1	-COOMe		158	461	-	2

N°	X	N	m	o	R1	Chemical Structure	220	306	Na	414	385	334	344
46	S	1	1	0	-		220	306	-	414	385	334	344
47	-CH(OMe)-	0	2	0	-		220	414	Na	414	385	334	344
48	CH ₂	1	1	0	-		204	385	-	414	385	334	344
49	S	1	1	0	-		204	334	-	414	385	334	344
50A	S	1	1	0	-		240	344	-	414	385	334	344

N°	X	N	m	o	R1						
50B	S	1	1	0	-			240	344	-	2
51	S	1	1	0	-			208	381	-	2
52	-CH ₂ .	1	1	0	-			220	377	-	2
53	S	1	1	0	-			190	441	-	2
54		2	1	0	-			230	409	-	2

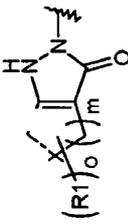
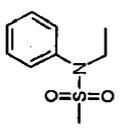
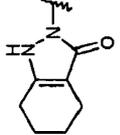
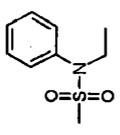
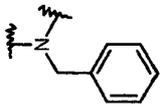
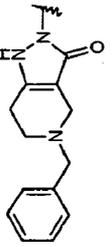
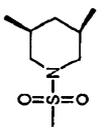
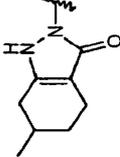
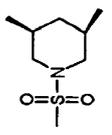
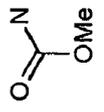
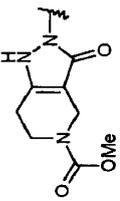
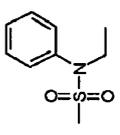
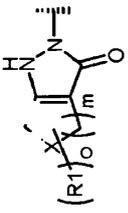
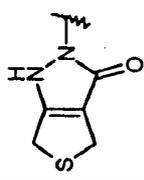
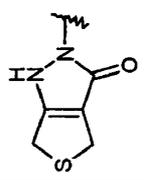
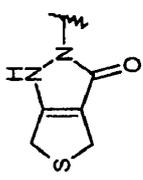
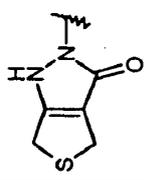
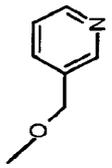
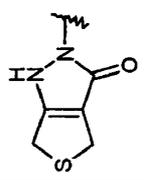
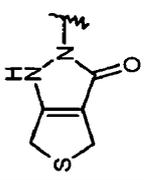
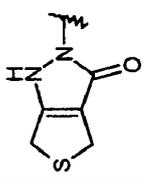
N°	X	N	m	o	R1			200	399	-	1
55	-CH ₂ -	2	1	0	-			200	399	-	1
56		2	1	0	-			220	482	-	1
57	-CH(Me)-	1	2	0	-			215	405	-	1
58		2	1	0	-			86	458	-	2

TABLA II

N°	X	N	m	o	R1						
59	S	1	1	0	-		-OMe	254	250	-	2
60	S	1	1	0	-		-NMe ₂	182	263	HCl	2
61	S	1	1	0	-		y	>260	247	Na	2

N°	X	N	m	o	R1					
62	S	1	1	0	-		Me	-OCH ₂ Ph		
63	S	1	1	0	-		-	-	-	-
64	S	1	1	0	-		-	-	-	-
65	S	1	1	0	-		-	-	-	-

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 ubiquitin/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.

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

10 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 prolina (prolina 402 y 564 para la proteína humana) por las HIF proliil-hidroxilasas lo que conlleva la unión de la proteína de von Hippel Lindau (VHL) a la HIF1-alfa provoca entonces la degradación de HIF1alfa por el sistema ubiquitina/proteasoma. En hipoxia (O₂ < 5% en los ensayos celulares) las HIF proliil-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 codante 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 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. 1) Siembra de las células a J 0
2. 2) Adherencia 24 horas en normoxia
- 5 3. 3) Preparación y adición de los productos (Biomek 2000 y FX) J+1
4. 4) Incubación en Normoxia durante 6h
5. 5) Lectura de las placas (en luminiscencia)

1.3.2 Siembra de las células

10 Las células se siembran con el Multidrop en placas de 384 pocillos blancos con fondo opaco (Greiner ref 3704), en 30 µl 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)

15 Los productos a ensayar se preparan a 3×10^{-2} M en 100% DMSO, después de diluyen a 3×10^{-4} M en medio SVF al 0,1% (10 µl en 990 µl MEM). A continuación, se depositan a mano en la columna 12 de una placa con 96 pocillos de fondo redondo (200 µl de cada compuesto) denominada placa de dilución (dl). La placa DL completa 3×10^{-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 µl de DMEM 0,1% SVF a la columna 1, 100 µl de Deferoxamine 10^{-3} M a la columna 2, pocillos A B C D y 100 µl de Deferoxamine 5×10^{-3} M a la columna 2, pocillos E F G H.

• Distribución de la placa DL en placas para células

20 De la placa DL se sustraen por pipeteado con el Biomek FX 96 3,3 µL para ser depositados en duplicados horizontales (columna 1 a 24) en cada placa de células de 384 pocillos (placa para células HEKEA_HIF1alfaPLBL)

Las células se depositan entonces durante 6 h en una incubadora a 37°C (O₂ ambiental, 6% CO₂).

1.3.4 Medición de la actividad de beta galactosidasa.

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

25 Después de 6 h de incubación a 37°C las células se lisan por adición de 15 µl 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 disolución Emerald II + 1 volumen de Galacton star) directamente añadido a la placa en 30 µl 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
30 Tabla III siguiente.

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)
1	8.8E-06
7	6,0E-06
9	1,4E-06
13	5,2E-06
15	1,6E-05
16	8,6E-06
17	1,0E-05
18	4,4E-06
19	5,5E-06
20	3,4E-06
21	8,7E-06
23	1,2E-05
24	3.E-06
25	3,3E-06
26	1,5E-06
27	9,5E-06
28	1,6E-06
29	2,5E-06
30	6,5E-07
32	1,3E-06
33	9,4E-06
34	1,0E-05
35	2,5E-06
36	1,2E-06
37	2,2E-06
38	3,8E-06
60	2,1E-05
61	1,9E-06
62	3,9E-06

1.4 Diversos**1.4.1. Mantenimiento de las células HEKEA HIF1alfa PLBL.**

Las células se cultivan en medio completo (véase a continuación) en frascos T225. a 37°C en una incubadora con CO₂

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**

10 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.

15 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.

20 **2.2. Principio del Ensayo**

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. Protocolo25 **2.3.1 Plan del experimento**

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

30

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)**

5 Los productos a ensayar se preparan a 10^{-2} M en DMSO al 100% y después se diluyen a 310 4M en medio de SVF al 0,1% (6 μ l en 194 μ l MEM). Depositar 200 μ l de cada compuesto en la columna 12 de una placa para dilución de 96 pocillos. Las gammas de dilución de 3×10^{-4} M a 3×10^{-8} M se realizan por el Biomek 2000 (programa: Gamme 9 puntos en serie). Como controles se añaden 100 μ l de MEM, 0,1% SVF y Deferoxamina 5×10^{-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

10 El medio de las células sembradas la víspera en placas de 96 pocillos se cambia por 90 μ l de medio 0,1% SVF y se distribuyen 10 μ l 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 (O₂ ambiental, 6% CO₂).

2.3.4 Dosificación de EPO y VEGF

15 Los sobrenadantes (80 μ l) 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.

2.4. Diversos**Medio de cultivo de células Hep3B:**

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

20

3. Resultados

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)
1	2,9 E-06	3E-06
9	7,0E-07	6,6E-07
13	9,0E-07	1,0E-06
15	2,8E-06	3,0E-06
16	3,5E-06	3,0E-06
17	2,9E-06	2,9E-06
18	5,0E-07	4,0E-07
19	2,4E-06	2,4E-06
20	1,0E-06	9,0E-07
21	1,4E-06	2,4E-06
24	5E-07	5E-07
25	2.4E-06	2.5E-06
26	1E-06	1.3E-06
28	1E-06	1E-06
29	2.5E-06	2.6E-06
30	1.5E-06	1.8E-06
32	2.6E-06	3.2E-06
35	1.7E-06	1.1E-06
36	1.6E-06	2E-06
59	2.6E-06	3.1E-06
61	2.2E-06	2.8E-06

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.

- 5 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.
- 10 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.
- 15 Estos compuestos encuentran su empleo en terapéutica, principalmente en el tratamiento y/o la prevención de anemias.
- 20 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.
- 25 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.
- 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.
- 30 Finalmente los compuestos descritos en la invención son potencialmente utilizables en el ser humano y los animales para el tratamiento de enfermedades cardíacas 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.
- 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 cardíaca o de la diabetes y la anemia.
- 35 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.
- 40 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 experto en la técnica.
- 45 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.
- 50 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.

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

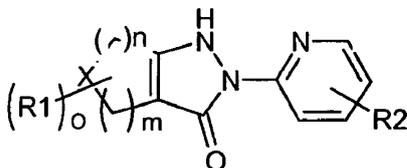
Compuesto según la invención	50,0 mg
Manitol	223,75 mg
Croscarmelosa sódica	6,0 mg
Almidón de maíz	15,0 mg
Hidroxipropil-metilcelulosa	2,25 mg
Estearato de magnesio	3,0 mg

5 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 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 de una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



en la que

5 n es igual a 0, 1, 2, 3 o 4;

m es igual a 0, 1 o 2;

o es igual a 0 o 1;

10 **X** representa un grupo $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{R}')$ -, $-\text{N}(\text{R}')$ - o un heteroátomo seleccionado entre un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, entendiéndose que **R'** representa un grupo alquilo(C_1-C_5), alcoxi(C_1-C_5), $-\text{CH}_2$ -arilo, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_5$ o $-\text{COOR}_5$ con R_5 tal como se define posteriormente;

R1 representa un grupo oxo, un grupo $-\text{COOR}_5$, un grupo $-\text{W}-\text{OH}$ o un grupo $-\text{W}-\text{NR}_5\text{R}_6$, con **W**, R_5 y R_6 tal como se definen posteriormente; y

15 **R2** representa un átomo de hidrogeno o un grupo elegido entre (i) los grupos alquilo(C_1-C_5), (ii) los grupos alcoxi(C_1-C_5), (iii) los grupos $-\text{COOR}_5$, (iv) los grupos $-\text{NR}_5\text{R}_6$, (v) los grupos $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}_5\text{R}_6$, (vi) los grupos $-\text{SO}_2-\text{NR}_3\text{R}_4$, (vii) los grupos heteroarilo eventualmente sustituidos con un grupo alquilo(C_1-C_5), (viii) los grupos $-\text{W}$ -arilo, (ix) los grupos $-\text{W}$ -heteroarilo, (x) los grupos $-\text{O}-\text{W}$ -arilo, (xi) los grupos $-\text{O}-\text{W}$ -heteroarilo y (xii) los grupos $-\text{O}-\text{W}-\text{NR}_5\text{R}_6$, con **W**, R_3 , R_4 , R_5 y R_6 tal como se definen posteriormente

entendiéndose que :

R3 y **R4**,

20 (i) que pueden ser idénticos o diferentes, representan, independientemente uno de otro, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C_1-C_5), un grupo cicloalquilo(C_3-C_6), un grupo arilo, un grupo heteroarilo, un grupo $-\text{CH}_2$ -heteroarilo, un grupo alquil(C_1-C_5)- NR_5R_6 , un grupo $-\text{W}-\text{OH}$ o un grupo $-\text{W}-\text{NR}_5\text{R}_6$; o

(ii) forman junto con el átomo de nitrógeno que los porta un grupo heterocicloalquilo eventualmente sustituido con uno o varios grupos seleccionados entre los grupos alquilo(C_1-C_5) y los grupos $-\text{CH}_2$ -arilo ;

25 **W** es un grupo alquilen(C_1-C_5), eventualmente sustituido con uno o varios grupos hidroxí; y

R5 y **R6**, que pueden ser idénticos o diferentes, representan, independientemente uno de otro, un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado entre los grupos alquilo(C_1-C_5) y los grupos cicloalquilo(C_3-C_6).

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

2. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque

30 • n es igual a 0, 1, 2, 3 o 4;

• m es igual a 0, 1 o 2;

• o es igual a 0 o 1;

• **X** representa un grupo $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{R}')$ -, $-\text{N}(\text{R}')$ - o un heteroátomo seleccionado entre el átomo de oxígeno y el átomo de azufre,

35 • **R'** representa un grupo alquilo(C_1-C_5), un grupo alcoxi(C_1-C_5), un grupo $-\text{CH}_2$ -arilo, un grupo $-\text{C}(\text{O})\text{R}_5$ o un grupo $-\text{COOR}_5$;

• **R1** representa un grupo oxo, un grupo $-\text{COOR}_5$, un grupo $-\text{W}-\text{OH}$ o un grupo $-\text{W}-\text{NR}_5\text{R}_6$;

• **R2** representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C_1-C_5), un grupo alcoxi(C_1-C_5), un grupo $-\text{COOR}_5$, un grupo $-\text{NR}_5\text{R}_6$, un grupo $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}_5\text{R}_6$ o un grupo $-\text{SO}_2-\text{NR}_3\text{R}_4$;

40 • **R3** y **R4**

(i) representan, independientemente uno de otro, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C₁-C₅), un grupo cicloalquilo(C₃-C₆), un grupo arilo, un grupo heteroarilo, un grupo -CH₂-heteroarilo o un grupo alquil(C₁-C₅)l-NR₅R₆; o

5 (ii) forman junto con el átomo de nitrógeno que los porta un grupo heterocicloalquilo eventualmente sustituido con un grupo alquilo(C₁-C₅) o con un grupo arilo;

• **W** representa un grupo alquilen(C₁-C₅), eventualmente sustituido con uno o varios grupos hidroxil; y/o

• **R5** y **R6** representan independientemente uno de otro un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo(C₁-C₅);

3. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque

• n es igual a 0, 1, 2, 3 o 4;

10 • m es igual a 0, 1 o 2;

• o es igual a 0;

• **R1** representa un grupo oxo, un grupo -CH₂-arilo, un grupo -C(O)R₅- o un grupo -COOR₅, pudiendo estar unido dicho grupo **R1** a un átomo de carbono o a un heteroátomo, representando ventajosamente dicho grupo arilo un grupo fenilo ;

15 • **R3** y **R4**

(i) representan independientemente uno de otro un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo-(C₁-C₅), un grupo cicloalquilo(C₃-C₆), un grupo arilo, un grupo heteroarilo, un grupo -CH₂-heteroarilo o un grupo alquil(C₁-C₅)-NR₅R₆, representando ventajosamente dicho grupo arilo un grupo fenilo y representando dicho grupo heteroarilo un grupo piridinilo o un grupo furanilo; o

20 (ii) forman junto con el átomo de nitrógeno que los porta un grupo heterocicloalquilo eventualmente sustituido con uno o varios grupos alquilo(C₁-C₅) y /o arilo, representando ventajosamente dicho grupo heterocicloalquilo un grupo piperidinilo, un grupo pirrolidinilo o un grupo hexametilénimino y representando dicho grupo arilo un grupo fenilo ;

• **R5** representa un grupo alquilo(C₁-C₅) o un grupo cicloalquilo(C₁-C₅) ; y/o

25 • **R6** representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₅);

4. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque

• n es igual a 1, 2, 3 ó 4 ;

• m es igual a 0, 1 o 2;

• o es igual a 0 o 1;

30 • **X** representa un grupo -CH₂-, un grupo -CH(R')-, un grupo -N(R')- o un heteroátomo seleccionado entre el átomo de oxígeno y el átomo de azufre ;

• **R'** representa un grupo alquilo(C₁-C₅), un grupo alcoxi(C₁-C₅), un grupo -CH₂-arilo, un grupo -C(O)R₅ o un grupo -COOR₅ ;

• **R1** representa un grupo oxo, un grupo -COOR₅, un grupo -W-OH o un grupo -W-NR₅R₆;

35 • **R2** representa un grupo -SO₂-NR₃R₄;

• **R3** y **R4**

(i) representan, independientemente uno de otro, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C₁-C₅), un grupo cicloalquilo(C₃-C₆), un grupo arilo, un grupo heteroarilo, un grupo -CH₂-heteroarilo, o

(ii) forman junto con el átomo de nitrógeno que los porta un grupo heterocicloalquilo; y

40 • **R5** y **R6** representan un grupo alquilo(C₁-C₅).

5. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque

• n es igual a 1, 2, 3 ó 4 ;

• m es igual a 0, 1 o 2;

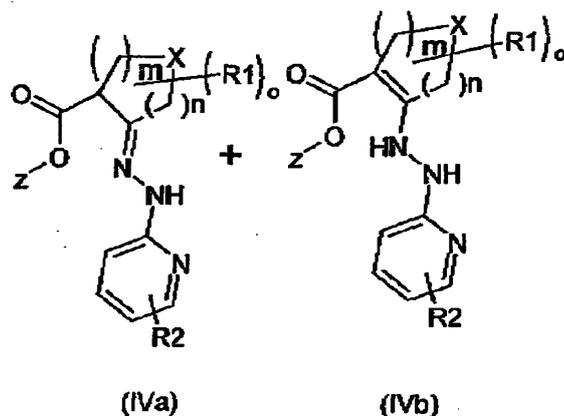
- o es igual a 0 o 1;
 - **X** representa un grupo -CH₂-, un grupo -CH(R')-, un grupo -N(R')- o un heteroátomo seleccionado entre el átomo de oxígeno y el átomo de azufre ;
 - **R'** representa un grupo alquilo(C₁-C₅), un grupo alcoxi(C₁-C₅), un grupo -CH₂-arilo, un grupo -C(O)R₅ o un grupo -COOR₅ ;
 - **R1** representa un grupo oxo;
 - **R2** representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C₁-C₅), un grupo alcoxi(C₁-C₅), un grupo -COOR₅, un grupo NR₅R₆ o -C(O)-NR₅R₆; y
 - **R5** y **R6** representan independientemente uno de otro un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C₁-C₅) o un grupo cicloalquilo(C₁-C₅).
- 6.** Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque R2 representa (i) un átomo de hidrógeno, (ii) un grupo alquilo(C₁-C₅), (iii) un grupo alcoxi(C₁-C₅), (iv) un grupo -COOR₅, (v) un grupo -NR₅R₆, (vi) un grupo -C(O)-NR₅R₆, (vii) un heteroarilo sustituido con un grupo alquilo(C₁-C₅), (viii) un grupo -O-W-arilo o (ix) un grupo -O-W-heteroarilo.
- 7.** Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque R2 representa un grupo -SO₂-NR₃R₄.
- 8.** Compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque R2 es un sustituyente del átomo situado en posición beta de la piridina.
- 9.** Compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque R2 es un sustituyente del átomo situado en posición gamma de la piridina.
- 10.** Compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque se trata de:
- 2-[5-(piperidin-1-ilsulfonil)piridin-2-il]-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-indazol-3-ona ;
 - 6-metil-2-[5-(piperidin-1-ilsulfonil)piridin-2-il]-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-indazol-3-ona ;
 - 2-[5-(piperidin-1-ilsulfonil)piridin-2-il]-1,4,5,6,7,8-hexahidrociclohepta[c]pirazol-3(2H)-ona ;
 - N-etil-6-(3-oxo-1,3,4,5,6,7-hexahidro-2H-indazol-2-il)-N-fenilpiridina-3-sulfonamida;
 - 6-(5-bencil-3-oxo-1,3,4,5,6,7-hexahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-2-il)-N-etil-N-fenilpiridina-3-sulfonamida;
 - (+/-)2-(5-(((3R,5S)-3,5-dimetilpiperidin-1-il)sulfonil)piridin-2-il)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-indazol-3-ona;
 - 2-(4-metoxipiridin-2-il)-1,2,4,6-tetrahidro-3H-tieno[3,4-c]pirazol-3-ona;
 - 2-(piridin-2-il)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3(2H)-ona;
 - (+/-)5-bencil-2-(5-(((3R,5S)-3,5-dimetilpiperidin-1-il)sulfonil)piridin-2-il)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ona;
 - (+/-)2-(5-(((3R,5S)-3,5-dimetilpiperidin-1-il)sulfonil)piridin-2-il)-6-metil-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-indazol-3-ona;
 - 6-(5-bencil-3-oxo-1,3,4,5,6,7-hexahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-2-il)-N,N-dietilpiridina-3-sulfonamida;
 - N-etil-6-(3-oxo-1,3,4,5,6,7,8,9-octahidro-2H-cicloocta[c]pirazol-2-il)-N-fenilpiridina-3-sulfonamida;
 - N-etil-6-(3-oxo-4,6-dihidro-1H-tieno[3,4-c]pirazol-2(3H)-il)-N-fenilpiridina-3-sulfonamida;
 - 6-(5-bencil-3-oxo-1,3,4,5,6,7-hexahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-2-il)-N,N-di(propan-2-il)piridina-3-sulfonamida;
 - 6-metoxi-2-(piridin-2-il)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3(2H)-ona;
 - 2-(piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidrotiopirano[4,3-c]pirazol-3(2H)-ona;
 - N-etil-6-(3-oxo-1,4,6,7-tetrahidrotiopirano[4,3-c]pirazol-2(3H)-il)-N-fenilpiridina-3-sulfonamida;
 - N-etil-6-(3-oxo-3,5,6,7-tetrahidrotiopirano[3,2-c]pirazol-2(1H)-il)-N-fenilpiridina-3-sulfonamida;

ES 2 511 917 T3

- N,N-dietil-6-(3-oxo-4,6-dihidro-1H-tieno[3,4-c]pirazol-2(3H)-il)piridina-3-sulfonamida;
- N,N-dimetil-6-(3-oxo-4,6-dihidro-1H-tieno[3,4-c]pirazol-2(3H)-il)piridina-3-sulfonamida;
- 2-[5-(pirrolidin-1-ilsulfonil)piridin-2-il]-1,2,4,6-tetrahidro-3H-tieno[3,4-c]pirazol-3-ona;
- N-ciclopropil-6-(3-oxo-4,6-dihidro-1H-tieno[3,4-c]pirazol-2(3H)-il)piridina-3-sulfonamida;
- 5 • 6-(3-oxo-4,6-dihidro-1H-tieno[3,4-c]pirazol-2(3H)-il)-N-(propan-2-il)piridina-3-sulfonamida;
- N-terc-butil-6-(3-oxo-4,6-dihidro-1H-tieno[3,4-c]pirazol-2(3H)-il)piridina-3-sulfonamida;
- N-(furan-2-ilmetil)-6-(3-oxo-4,6-dihidro-1H-tieno[3,4-c]pirazol-2(3H)-il)piridina-3-sulfonamida;
- N-ciclopentil-6-(3-oxo-4,6-dihidro-1H-tieno[3,4-c]pirazol-2(3H)-il)piridina-3-sulfonamida;
- N-metil-6-(3-oxo-4,6-dihidro-1H-tieno[3,4-c]pirazol-2(3H)-il)-N-(piridin-2-il)piridina-3-sulfonamida;
- 10 • 2-(piridin-2-il)-1,2,4,6-tetrahidro-3H-tieno[3,4-c]pirazol-3-ona ;
- 2-[4-(dimetilamino)piridin-2-il]-1,2,4,6-tetrahidro-3H-tieno[3,4-c]pirazol-3-ona ;
- 2-{5-[(4-bencilpiperidin-1-il)sulfonil]piridin-2-il}-1,2,4,6-tetrahidro-3H-tieno[3,4-c]pirazol-3-ona ;
- 6-(3-oxo-4,6-dihidro-1H-tieno[3,4-c]pirazol-2(3H)-il)-N-(piridin-2-il)piridina-3-sulfonamida;
- N-etil-6-(3-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirano[4,3-c]pirazol-2(3H)-il)-N-fenilpiridina-3-sulfonamida;
- 15 • 2-(4-etilpiridin-2-il)-2,6-dihidro-4H-tieno[3,4-c]pirazol-3-oleato de sodio;
- 2-[5-(azepan-1-ilsulfonil)piridin-2-il]-1,2,4,6-tetrahidro-3H-tieno[3,4-c]pirazol-3-ona;
- 4-bencil-2-{5-[etil(fenil)sulfamoil]piridin-2-il}-5-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-oleato de sodio;
- N-metil-6-(3-oxo-4,6-dihidro-1H-tieno[3,4-c]pirazol-2(3H)-il)-N-(piridin-2-ilmetil)piridina-3-sulfonamida;
- 20 • 2-[5-[etil(fenil)sulfamoil]piridin-2-il]-3-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo;
- 6-(5-acetil-3-oxo-1,3,4,5,6,7-hexahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-2-il)-N-etil-N-fenilpiridina-3-sulfonamida;
- 6-(3-oxo-4,6-dihidro-1H-tieno[3,4-c]pirazol-2(3H)-il)piridina-3-carboxilato terc-butilo;
- 2-(4-metilpiridin-2-il)-2,6-dihidro-4H-tieno[3,4-c]pirazol-3-oleato de sodio;
- 25 • 2-{5-[terc-butil(metil)sulfamoil]piridin-2-il}-2,6-dihidro-4H-tieno[3,4-c]pirazol-3-oleato de sodio;
- 2-{5-[terc-butil(etil)sulfamoil]piridin-2-il}-2,6-dihidro-4H-tieno[3,4-c]pirazol-3-oleato de sodio;
- 2-(5-metilpiridin-2-il)-2,6-dihidro-4H-tieno[3,4-c]pirazol-3-oleato de sodio;
- 2-[5-(terc-butilcarbamoil)piridin-2-il]-2,6-dihidro-4H-tieno[3,4-c]pirazol-3-oleato de sodio;
- 2-(5-metoxipiridin-2-il)-2,6-dihidro-4H-tieno[3,4-c]pirazol-3-oleato de sodio;
- 30 • N-metil-6-(3-oxo-4,6-dihidro-1H-tieno[3,4-c]pirazol-2(3H)-il)-N-(piridin-4-il)piridina-3-sulfonamida;
- 2-{5-[ciclopentil(etil)sulfamoil]piridin-2-il}-2,6-dihidro-4H-tieno[3,4-c]pirazol-3-oleato de sodio;
- 2-[4-(piridin-3-ilmetoxi)piridin-2-il]-2,6-dihidro-4H-tieno[3,4-c]pirazol-3-oleato de sodio;
- 2-{5-[etil(fenil)sulfamoil]piridin-2-il}-3-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de metilo;
- 35 • ciclopentil 6-(3-oxo-4,6-dihidro-1H-tieno[3,4-c]pirazol-2(3H)-il)piridina-3-carboxilato de ciclopentilo;
- 6-(3-oxo-4,6-dihidro-1H-tieno[3,4-c]pirazol-2(3H)-il)piridina-3-carboxilato de 2-metilpropilo;
- 2-[4-(propan-2-il)piridin-2-il]-1,2,4,6-tetrahidro-3H-tieno[3,4-c]pirazol-3-ona;
- 2-[5-(propan-2-il)piridin-2-il]-2,6-dihidro-4H-tieno[3,4-c]pirazol-3-oleato de sodio;

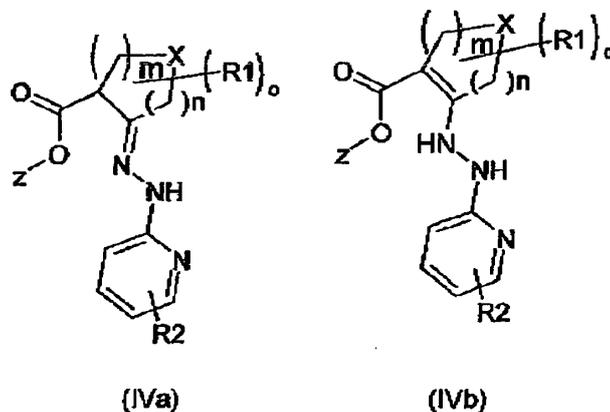
- metil 2-{5-[etil(fenil)sulfamoil]piridin-2-il}-3-oxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-tieno[3,4-c]pirazol-4-carboxilato de metilo;
- 6-(3-oxo-4,6-dihidro-1H-tieno[3,4-c]pirazol-2(3H)-il)piridina-3-carboxilato de propan-2-ilo;
- 2-{5-[etil(fenil)sulfamoil]piridin-2-il}-6-metoxi-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-oleato de sodio;
- 5 • N-etil-6-(3-oxo-3,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-2(1H)-il)-N-fenilpiridina-3-sulfonamida;
- 2-[4-(piridin-3-ilmetoxi)piridin-2-il]-2,6-dihidro-4H-tieno[3,4-c]pirazol-3-oleato de sodio;
- 6-(3-oxo-4,6-dihidro-1H-tieno[3,4-c]pirazol-2(3H)-il)piridina-3-carboxilato de 2,2-dimetilpropilo;
- 2-[5-(5-terc-butil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-il]-1,2,4,6-tetrahidro-3H-tieno[3,4-c]pirazol-3-ona;
- N-ciclopentil-N-metil-6-(3-oxo-4,6-dihidro-1H-tieno[3,4-c]pirazol-2(3H)-il)piridina-3-sulfonamida;
- 10 • N-ciclopentil-N-etil-6-(3-oxo-3,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-2(1H)-il)piridina-3-sulfonamida;
- N-ciclopentil-N-(2,3-dihidroxipropil)-6-(3-oxo-4,6-dihidro-1H-tieno[3,4-c]pirazol-2(3H)-il)piridina-3-sulfonamida;
- 6-[5-(metilsulfonyl)-3-oxo-1,3,4,5,6,7-hexahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-2-il]piridina-3-carboxilato de 2,2-dimetilpropilo;
- 15 • 2-[5-(3-terc-butil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-2-il]-1,2,4,6-tetrahidro-3H-tieno[3,4-c]pirazol-3-ona.

11. Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizado porque se hace reaccionar con una base orgánica un compuesto de fórmula (IV) que se presenta en forma de un compuesto de fórmula (IVa) o (IVb) o las dos :



20 en la cual X, R1, R2, n, m, o son tal como se definieron en la reivindicación 1, y z representa un grupo alquilo.

12. Compuestos de fórmulas (IVa) y (IVb)



en las que R1, R2, n, m y o son tal como se definen en la reivindicación 1, z representa un grupo alquilo y X representa -CH(R')-, -N(R')- o un heteroátomo tal que R' y el heteroátomo son tal como se definen en la reivindicación 1.

- 5 **13.** Medicamento, caracterizado porque comprende un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal de adición de este compuesto a un ácido farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula (I).
- 14.** Composición farmacéutica, caracterizada porque comprende un compuesto de la fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal farmacéuticamente aceptable de este compuesto, así como al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 10 **15.** Utilización de un compuesto de la fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento / a la profilaxis de enfermedades cardiovasculares.
- 16.** Utilización de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento/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.
- 15 **17.** Utilización de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento/la profilaxis de glaucomas, enfermedades renales o en las enfermedades cerebrales de origen neurodegenerativo o no, anemias, o de un medicamento destinado a favorecer la cicatrización o agentes para acortar el periodo de convalecencia post-operatoria o de un medicamento destinado al tratamiento de estados de fatiga general o también de un medicamento utilizado con el fin de obtener sangre en el marco de las autotransfusiones necesarias después de intervenciones quirúrgicas prolongadas tales como la cirugía craneal o torácica o como las operaciones cardíacas o a nivel carotídeo o aórtico.
- 20 **18.** Utilización de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento/la profilaxis de enfermedades cardíacas o periféricas de origen isquémico por vía de una medicina regenerativa que utiliza células madre.
- 25 **19.** Asociación de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 con uno u otros compuestos activos útiles en el tratamiento de hipertensión, insuficiencia cardíaca, diabetes y anemia.