

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 524 883**

51 Int. Cl.:

**C07D 401/04** (2006.01)  
**C07D 401/14** (2006.01)  
**C07D 403/04** (2006.01)  
**C07D 403/14** (2006.01)  
**C07D 405/14** (2006.01)  
**C07D 417/04** (2006.01)  
**C07D 417/14** (2006.01)  
**A61K 31/513** (2006.01)  
**A61P 7/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.03.2009 E 09722697 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.09.2014 EP 2257539**

54 Título: **4-Hidroxipirimidina-5-carboxamidas sustituidas**

30 Prioridad:

**18.03.2008 US 69864 P**  
**23.09.2008 US 192918 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**15.12.2014**

73 Titular/es:

**MERCK SHARP & DOHME CORP. (100.0%)**  
**126 East Lincoln Avenue**  
**Rahway, NJ 07065, US**

72 Inventor/es:

**CLEMENTS, MATTHEW, J.;**  
**DEBENHAM, JOHN, S.;**  
**HALE, JEFFREY, J.;**  
**MADSEN-DUGGAN, CHRISTINA, B. y**  
**WALSH, THOMAS, F.**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

**ES 2 524 883 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

4-Hidroxipirimidina-5-carboxamidas sustituidas

5 **Antecedentes de la invención**

El suministro de oxígeno insuficiente a células y tejidos se asocia con la anemia, que se define como una deficiencia en la capacidad de transporte de oxígeno por la sangre, e isquemia, en donde las restricciones en el riego sanguíneo están producidas por una constricción o bloqueo de los vasos sanguíneos. Se puede producir anemia por la pérdida de glóbulos rojos (hemorragia), una destrucción excesiva de glóbulos rojos (hemólisis) o deficiencias en la eritropoyesis (producción de glóbulos rojos a partir de precursores que se encuentran en la médula ósea). Los síntomas de anemia pueden incluir debilidad, mareos, fatiga, palidez, deterioro de la función cognitiva y reducción general en la calidad de vida. La anemia crónica y/o grave puede conducir a la exacerbación de la isquemia del miocardio, isquemia cerebral o isquemia periférica y a la insuficiencia cardíaca. La isquemia se define como una escasez absoluta o relativa de oxígeno en un tejido u órgano y puede ser el resultado de trastornos tales como la aterosclerosis, diabetes, tromboembolias, hipotensión, etc. El corazón, cerebro y riñón son especialmente sensibles al estrés isquémico producido por un bajo riego sanguíneo.

El tratamiento farmacológico primario de la anemia es la administración de alguna variante de la eritropoyetina (EPO) humana recombinante. Para las anemias asociadas con enfermedad renal, anemia inducida por quimioterapia, anemia producida por tratamiento contra el VIH o anemia debida a la pérdida de sangre, se administra EPO recombinante para potenciar el suministro de la hormona, corregir la escasez de glóbulos rojos y aumentar la capacidad de transporte de oxígeno de la sangre. La sustitución de EPO no es siempre suficiente para estimular una eritropoyesis óptima (por ejemplo, en pacientes con deficiencias en el procesamiento del hierro) y tiene riesgos asociados.

Se ha identificado un factor inducible por hipoxia (HIF) como un regulador primario de la respuesta celular a una concentración baja de oxígeno. HIF es un factor de transcripción génica heterodimérico que consiste en una subunidad  $\alpha$  muy regulada (HIF- $\alpha$ ) y una subunidad  $\beta$  expresada constitutivamente (HIF- $\beta$ , conocida también como ARNT, o un transportador nuclear del receptor del hidrocarburo arilo). Se ha notificado que los genes diana de HIF están asociados con diversos aspectos de la eritropoyesis (por ejemplo, eritropoyetina (EPO) y receptor de EPO), glucólisis y angiogénesis (por ejemplo, factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)). Los genes de las proteínas implicadas en la absorción, transporte y utilización del hierro, así como la síntesis del grupo hemo son también dianas de HIF.

En condiciones normales de oxigenación, HIF- $\alpha$  es un sustrato de una reacción con oxígeno molecular, que está catalizada por una familia de enzimas dioxigenasas dependientes de 2-cetoglutarato y ascorbato de hierro (II) denominada PHD-1 (EGLN2, o proteína 2 análoga de la proteína 9 de deficiencia en la puesta, PHD2 (EGLN1), y PHD3 (EGLN3). Los restos prolina de HIF- $\alpha$  están hidroxilados (por ejemplo, Pro-402 y Pro-564 de HIF-1  $\alpha$ ) y el producto resultante es una diana de la proteína supresora tumoral de von-Hippel Lindau, un componente de un complejo de multiproteínas de la ubiquitin ligasa E3 en la ubiquitinación de la proteína. En condiciones de baja oxigenación, la reacción de hidroxilación de HIF- $\alpha$  es menos eficaz y HIF- $\alpha$  está disponible para dimerizar con HIF- $\beta$ . Los dímeros de HIF se translocan al núcleo de la célula donde se unen a un elemento potenciador sensible a hipoxia de los genes diana de HIF.

Se sabe que los niveles celulares de HIF aumentan en condiciones de hipoxia y tras la exposición de agentes miméticos a hipoxia. Los últimos incluyen, pero sin limitación, iones metálicos específicos (por ejemplo, cobalto, níquel, manganeso), quelantes de hierro (por ejemplo, desferrioxamina) y análogos de 2-cetoglutarato (por ejemplo, *N*-oxalil glicina). Los compuestos de la presente invención inhiben las HIF proil hidroxilasas (PHD-1, PHD-2, PHD-3) y pueden servir también para modular los niveles de HIF. Estos compuestos tienen utilidad por tanto para el tratamiento y/o la prevención de trastornos o dolencias donde es deseable la modulación de HIF, tales como anemia e isquemia. Como alternativa al tratamiento con eritropoyetina recombinante, los compuestos de la presente invención proporcionan un método más simple y amplio para la gestión clínica de la anemia.

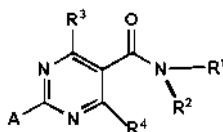
El documento WO-A-2007150011 (SmithKline Beecham Corporation) describe inhibidores de la HIF proil hidroxilasa que son derivados de pirimidina que tienen un modelo de sustitución diferente para los compuestos de la presente invención.

El documento WO-A-2007031829 (Orchid Research Laboratories Ltd) describe derivados de pirimidina (pero no 4-hidroxipirimidinas) que son ligandos de interleuquinas tales como TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-1  $\beta$ , IL-8 e IL-12 y cicloxigenasas.

El documento WO-A-2005042519 (Warner-Lambert Company LLC) describe derivados de pirimidina (pero no 4-hidroxipirimidinas) como inhibidores de las fosfoinositida-3-quinasas.

## Sumario de la invención

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula I

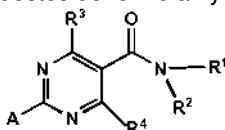


- 5 que inhiben la HIF prolin hidroxilasa, a su utilización para potenciar la producción endógena de eritropoyetina, y para tratar las dolencias asociadas con la producción endógena de eritropoyetina tales como anemia y dolencias similares, así como a las composiciones farmacéuticas que comprenden dicho compuesto y un vehículo farmacéutico.

## Descripción detallada de la invención

10

La presente invención proporciona compuestos de fórmula I y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables:



I

**A** es un heterociclilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes **R<sup>9</sup>**;

- 15 **R<sup>1</sup>** se selecciona entre alquilo-C<sub>1-10</sub>, alquilo-C<sub>0-10</sub> cicloalquilo-C<sub>3-10</sub>, alquenilo-C<sub>2-10</sub>, alquilo-C<sub>0-10</sub> cicloalquilo-C<sub>5-10</sub>, alquilnil-C<sub>2-10</sub> alquilaril-C<sub>1-10</sub>, alquilheterociclil-C<sub>0-10</sub>; -NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, y alquilo C<sub>0-10</sub>heterocicloalquil C<sub>3-10</sub>, donde en **R<sup>1</sup>** dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquenilo, arilo, heterocicloalquilo, heterociclilo, y cicloalquilo se sustituyen cada uno opcionalmente con uno o más sustituyentes **R<sup>9</sup>** y opcionalmente dos **R<sup>9</sup>** se pueden unir juntos para formar un anillo de 3 a 8 miembros;

- 20 **R<sup>2</sup>** se selecciona entre hidrógeno, alquilo-C<sub>1-10</sub>, arilo, cicloalquilo-C<sub>3-10</sub>, y heterociclilo, donde alquilo C<sub>1-10</sub>, cicloalquilo-C<sub>3-10</sub>, arilo, y heterociclilo están no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, hidroxilo, alquilo C<sub>1-10</sub>, y -O alquilo C<sub>1-10</sub>;

**R<sup>3</sup>** es hidroxilo;

**R<sup>4</sup>** es hidrógeno;

- 25 o **R<sup>1</sup>** y **R<sup>2</sup>**, se unen entre sí para formar un anillo de 5 a 8 átomos opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes **R<sup>9</sup>**;

- R<sup>8</sup>** se selecciona entre halógeno, hidroxilo, alquilo-C<sub>1-10</sub>, alquenilo-C<sub>1-10</sub>, alquinilo-C<sub>1-10</sub>, alquilarilo-OC<sub>1-10</sub>, arilo, heterociclilo, cicloalquilo-C<sub>3-10</sub>, heterocicloalquilo-C<sub>3-10</sub>, ciano, oxo, -O alquilo C<sub>1-10</sub>, alquilaminocarbonilamino C<sub>26</sub>, alquiloxycarbonilamino C<sub>0-10</sub> alquilo C<sub>0-6</sub>, alquilcarbonilamino C<sub>0-10</sub> alquilo C<sub>0-6</sub>, alquilaminosulfonilamino C<sub>2-6</sub>alquilo C<sub>0-4</sub>, alquilsulfonilamino-C<sub>2-6</sub> alquilo C<sub>0-4</sub>, alquilsulfonilo-C<sub>1-4</sub>, arilsulfonilo, alquilaminosulfonilo-C<sub>1-10</sub>, alquilaminocarbonilo C<sub>110</sub>, -(C=O)N(alquilo C<sub>0-6</sub>)<sub>2</sub>, difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, -SR<sup>a</sup>, y NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup> donde dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre hidroxilo, -CO<sub>2</sub>H, halógeno, -O alquilo C<sub>1-10</sub>, y alquilo C<sub>1-6</sub>;

- 30 **R<sup>9</sup>** se selecciona entre halógeno, hidroxilo, oxo, arilo, heterociclilo, alquilo-C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo-C<sub>3-10</sub>, heterocicloalquilo-C<sub>3-10</sub>, -(alquil C<sub>1-10</sub>)arilo, -(alquil C<sub>0-10</sub>)heterociclilo, -cicloalquenilo C<sub>5-10</sub>, -alquinilo C<sub>2-10</sub>, -alcoxi C<sub>1-6</sub>, ariloxi, heterocicliloxi, -CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -CONR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, - OCONR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -NR<sup>d</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -NR<sup>d</sup>CONR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -SR<sup>a</sup> y -S(O)<sub>n</sub>R<sup>d</sup>, en el que dicho arilo, heterociclilo, alcoxi, ariloxi, heterocicliloxi están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes **R<sup>10</sup>**;

- 35 **R<sup>10</sup>** se selecciona entre arilo, heterociclilo, halógeno, alquilo-C<sub>1-6</sub>, -alcoxi C<sub>1-6</sub>, CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, ciano, O(C=O) alquilo C<sub>16</sub>, NO<sub>2</sub>, difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, -O<sub>(0-1)</sub> perfluoroalquilo (C<sub>1-10</sub>), alquilaminocarbonilamino C<sub>0-10</sub>, alquiloxycarbonilamino C<sub>0-10</sub> alquilo C<sub>0-10</sub>, alquilcarbonilamino C<sub>0-10</sub> alquilo C<sub>0-10</sub>, alquilaminocarbonilo C<sub>0-10</sub>, C<sub>0-10</sub> alquilaminosulfonilamino alquilo C<sub>010</sub>, alquilsulfonilamino C<sub>0-10</sub> alquilo C<sub>0-10</sub>, alquilsulfonilo C<sub>0-10</sub>, alquilaminosulfonilo C<sub>0-10</sub>, -(C=O)N(alquilo C<sub>0-6</sub>)<sub>2</sub>, -S(alquilo C<sub>0-6</sub>), y NH<sub>2</sub>; **n** es 1 o 2;

**R<sup>a</sup>** se selecciona entre hidrógeno; alquilo-C<sub>1-10</sub>, -(alquil C<sub>1-6</sub>) cicloalquilo C<sub>3-8</sub>; y -(alquil C<sub>1-6</sub>) fenilo; y

- 45 **R<sup>b</sup>**, **R<sup>c</sup>**, y **R<sup>d</sup>** se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, alquilo-C<sub>1-10</sub>, cicloalquilo-C<sub>3-10</sub>, heterocicloalquilo-C<sub>3-10</sub>, arilo, y heterociclilo, donde dicho alquilo, cicloalquilo, arilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes **R<sup>10</sup>**;

donde arilo es fenilo, naftilo o bifenilenilo;

heterociclilo es (i) un anillo monocíclico estable de 4 a 8 miembros, saturado o insaturado, o (ii) un sistema de anillo bicíclico de 7 a 12 miembros estable, anillo o sistema de anillo que contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre N, O y S; y heteroarilo es un anillo aromático monocíclico de 5 o 6 miembros o un anillo bicíclico de 7 a 12 miembros en el que uno o más heteroátomos se seleccionan entre N, O y S;

para utilización en un método para prevenir la anemia o la isquemia.

- 55 Los ejemplos ilustrativos, pero no limitantes de compuestos de la invención son los siguientes:

- 2-((4-Bromopiridin-2-il)-4-hidroxi-*N*-(1-metil-1-feniletil)pirimidina-5-carboxamida;  
 Ácido 2-((4-Hidroxi-5-(((1-metil-1-feniletil)amino)carbonil)pirimidin-2-il)isonicotínico;  
 Ácido 6-((5-(((4-fluorobencil)amino)carbonil)-4-hidroxi)pirimidin-2-il)nicotínico;  
 4-Hidroxi-*N*-(1-metil-1-feniletil)-2-piridazin-3-ilpirimidina-5-carboxamida;  
 5 *N*-[bis(4-metoxifenil)metil]-4-hidroxi-2-piridazin-3-ilpirimidina-5-carboxamida;  
 Sal de *N*-[bis(4-metoxifenil)metil]-4-hidroxi-2-piridazin-3-ilpirimidina-5-carboxamida  
 1,3-dihidroxi-2-(hidroximetil)propan-2-amonio;  
 Sal potásica de *N*-[bis(4-metoxifenil)metil]-4-hidroxi-2-piridazin-3-ilpirimidina-5-carboxamida;  
*N*-[bis(4-hidroxifenil)metil]-4-hidroxi-2-piridazin-3-ilpirimidina-5-carboxamida;  
 10 *N*-(4-fluorobencil)-4-hidroxi-2-piridin-2-ilpirimidina-5-carboxamida;  
 4-Hidroxi-*N*-(1-metil-1-feniletil)-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
*N*-(4-bromobencil)-4-hidroxi-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 4-Hidroxi-2-(1H-pirazol-1-il)-*N*-[[6-(trifluorometil)piridin-3-il]metil]pirimidina-5-carboxamida;  
*N*-(4-fluorobencil)-4-Hidroxi-2-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]pirimidina-5-carboxamida;  
 15 *N*-[1-(4-fluorofenil)etil]-4-Hidroxi-2-piridin-2-ilpirimidina-5-carboxamida;  
 4-Hidroxi-*N*-(1-metil-1-feniletil)-2-piridin-2-ilpirimidina-5-carboxamida;  
*N*-[bis(4-metoxifenil)metil]-4-hidroxi-2-piridin-2-ilpirimidina-5-carboxamida;  
*N*-(bifenil-4-ilmetil)-4-hidroxi-2-(6-metilpiridin-2-il)pirimidina-5-carboxamida;  
*N*-(2-cloro-4-fluorofenil)-4-hidroxi-2-(6-metilpiridin-2-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 20 *N*-(2,4-diclorobencil)-4-hidroxi-2-(6-metilpiridin-2-il)pirimidina-5-carboxamida;  
*N*-(4-fluorobencil)-4-hidroxi-2-pirazin-2-ilpirimidina-5-carboxamida;  
 4-Hidroxi-*N*-(1-metil-1-feniletil)-2-pirazin-2-ilpirimidina-5-carboxamida;  
 4-Hidroxi-2-pirazin-2-il-*N*-[4-(trifluorometil)bencil]pirimidina-5-carboxamida;  
*N*-(4-fluorobencil)-4-hidroxi-2,2'-bipirimidina-5-carboxamida;  
 25 4-Hidroxi-*N*-(1-metil-1-feniletil)-2,2'-bipirimidina-5-carboxamida;  
 4-Hidroxi-*N*-[4-(trifluorometil)bencil]-2,2'-bipirimidina-5-carboxamida;  
*N*-(2-clorobencil)-4-hidroxi-2-piridazin-3-ilpirimidina-5-carboxamida;  
*N*-[(S)-1-(4-bromofenil)etil]-4-hidroxi-2-piridazin-3-ilpirimidina-5-carboxamida;  
*N*-(difenilmetil)-4-hidroxi-2-piridazin-3-ilpirimidina-5-carboxamida;  
 30 4-Hidroxi-*N*-(1-fenilciclohexil)-2-piridazin-3-ilpirimidina-5-carboxamida;  
*N*-(bifenil-4-ilmetil)-4-hidroxi-2-piridazin-3-ilpirimidina-5-carboxamida;  
 4-Hidroxi-2-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)-*N*-[4-(trifluorometil)bencil]pirimidina-5-carboxamida;  
*N*-(bifenil-4-ilmetil)-4-hidroxi-2-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 4-Hidroxi-2-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)-*N*-[4-(trifluorometoxi)bencil]pirimidina-5-carboxamida;  
 35 *N*-[2-(4-fluorofenil)etil]-4-hidroxi-2-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 4-Hidroxi-*N*-(1-metil-1-feniletil)-2-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 4-Hidroxi-2-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)-*N*-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidina-5-carboxamida;  
 4-Hidroxi-2-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)-*N*-[(1S)-1-fenilpropil]pirimidina-5-carboxamida;  
 4-Hidroxi-2-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)-*N*-[(1R)-1-fenilpropil]pirimidina-5-carboxamida;  
 40 *N*-(2,4-diclorobencil)-4-Hidroxi-2-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)pirimidina-5-carboxamida;  
*N*-(2-cloro-4-fluorofenil)-4-hidroxi-2-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)pirimidina-5-carboxamida;  
*N*-(difenilmetil)-4-hidroxi-2-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)pirimidina-5-carboxamida;  
*N*-(terc-butil)-4-hidroxi-2-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 4-Hidroxi-2-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-*N*-[(1S)-1-fenilpropil]pirimidina-5-carboxamida;  
 45 *N*-(bifenil-3-ilmetil)-4-hidroxi-2-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 4-hidroxi-*N*-(1-metil-1-feniletil)-2-(1,3-tiazol-4-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 2-((3,5-Dimetil-1H-pirazol-1-il)-4-hidroxi-*N*-[4-(trifluorometoxi)bencil]pirimidina-5-carboxamida;  
*N*-(difenilmetil)-4-hidroxi-2-(1H-pirrol-2-il)pirimidina-5-carboxamida;  
*N*-(difenilmetil)-4-hidroxi-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 50 4-hidroxi-*N*-(1-metil-1-feniletil)-2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 4-hidroxi-*N*-[(1S)-1-fenilpropil]-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
*N*-(bifenil-4-ilmetil)-4-hidroxi-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 4-hidroxi-2-(1H-pirazol-1-il)-*N*-[4-(trifluorometoxi)bencil]pirimidina-5-carboxamida;  
*N*-(2,4-diclorobencil)-4-hidroxi-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 55 *N*-(difenilmetil)-4-hidroxi-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
*N*-(bifenil-3-ilmetil)-4-hidroxi-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 4-hidroxi-2-(1H-pirazol-1-il)-*N*-[4-(trifluorometil)bencil]pirimidina-5-carboxamida;  
*N*-(1,3-benzotiazol-2-ilmetil)-4-hidroxi-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 4-hidroxi-*N*-(1-naftilmetil)-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 60 *N*-(2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-4-hidroxi-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 4-hidroxi-*N*-[fenil(piridin-4-il)metil]-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
*N*-[[6-cloropiridin-3-il]metil]-4-hidroxi-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 4-hidroxi-*N*-[(1S)-1-feniletil]-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 4-hidroxi-*N*-[(1R)-1-feniletil]-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 65 *N*-[(2'-clorobifenil-4-il)metil]-4-hidroxi-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
*N*-[(4'-fluorobifenil-4-il)metil]-4-hidroxi-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-4-carboxamida;

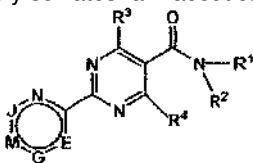
- N*-[(5-cloropirazin-2-il)metil]-4-hidroxi-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
*N*-[3,5-bis(trifluorometil)encil]-4-hidroxi-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 4-hidroxi-*N*-[(5-metilpirazin-2-il)metil]-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 5 *N*-(1,2-difeniletíl)-4-hidroxi-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
*N*-[2-fluoro-4-(trifluorometil)encil]-4-hidroxi-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
*N*-(ciclopropilmetil)-4-hidroxi-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
*N*-[1-(4-fluorofenil)etil]-4-hidroxi-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
*N*-[(1S)-1-(4-fluorofenil)etil]-4-hidroxi-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 10 *N*-[(1R)-1-(4-fluorofenil)etil]-4-hidroxi-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
*N*-[1-(4-fluorofenil)-1-metiletíl]-4-hidroxi-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 4-hidroxi-*N*-[1-metil-1-[6-(trifluorometil)piridm-3-il]etil]-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-carboxamida;  
*N*-(4-clorobencil)-4-hidroxi-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 Trifluoroacetato de *N*-etil-4-hidroxi-*N*-fenil-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carbohidrazida;  
 4-hidroxi-*N*-(4-metilbenzil)-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 15 4-hidroxi-*N*-[(1R)-1-(4-metilfenil)etil]-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 4-hidroxi-*N*-[(1S)-1-(4-metilfenil)etil]-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 trifluoroacetato de 4-hidroxi-*N*-piperidin-1-il-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 5-(Piperidin-1-ilcarbonil)-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-ol;  
*N*-(4-terc-butilciclohexil)-4-hidroxi-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 20 4-Hidroxi-*N*-[(4R)-3-oxoisoxazolidin-4-il]-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
*N*-[(1R)-1-ciclohexiletíl]-4-hidroxi-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
*N*-[(1S)-1-ciclohexiletíl]-4-hidroxi-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 trifluoroacetato de 4-hidroxi-2-(1H-pirazol-1-il)-*N*-(piridin-4-iletíl)pirimidina-5-carboxamida;  
 4-Hidroxi-*N*-(1-fenilciclopropil)-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 25 trifluoroacetato de 4-hidroxi-*N,N*-difenil-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carbohidrazida;  
*N*-[1-(3,4-difluorofenil)-1-metiletíl]-4-hidroxi-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
*N*-[(1R)-1-[(3S,5S,7S)-1-adamantil]etil]-4-hidroxi-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
*N*-[(1S)-1-(4-bromofenil)etil]-4-hidroxi-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 30 *N*-[4-hidroxi-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-5-il]carbonil]glicina;  
 4-hidroxi-*N*-[(6-fenilpiridin-3-il)metil]-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
*N*-[[6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]metil]-4-hidroxi-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 trifluoroacetato de *N*-[[6-(3-fluorofenil)piridin-3-il]metil]-4-hidroxi-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
*N*-[[6-(4-fluorofenil)piridin-3-il]metil]-4-hidroxi-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
*N*-[[5-(4-fluorofenil)pirazin-2-il]metil]-4-hidroxi-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 35 *N*-[(6-cianopiridin-3-il)metil]-4-hidroxi-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 ácido 1-((4-hidroxi-5-[(1-metil-1-feniletíl)amino]carbonil]pirimidina-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico ;  
*N*-[1-(4-bromofenil)-1-metiletíl]-4-hidroxi-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 4-hidroxi-*N*-(4-fenoxibencil)-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 4-hidroxi-*N*-(1-fenilciclohexil)-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 40 *N*-(4-benzoilbencil)-4-hidroxi-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
*N*-[bis(4-metoxifenil)metil]-4-hidroxi-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 4-hidroxi-*N*-[4-(4-metilfenoxi)bencil]-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
*N*-(etil-1-fenilpropil)-4-hidroxi-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
*N*-[4-(4-fluorofenoxi)bencil]-4-hidroxi-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 45 4-hidroxi-*N*-[4-(2-metilfenoxi)bencil]-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
*N*-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-ilmetil)-4-hidroxi-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
*N*-9H-fluoren-9-il-4-hidroxi-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 4-[[[4-hidroxi-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-5-il]carbonil]amino]metil]benzoato de metilo;  
*N*-[(6-cianopiridin-3-il)(4-metoxifenil)metil]-4-hidroxi-2-piridazin-3-ilpirimidina-5-carboxamida;  
 50 *N*-[(1S)-1-(4-cianofenil)etil]-4-hidroxi-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 4-hidroxi-*N*-[(4-metoxifenil)(6-metilpiridin-3-il)metil]-2-piridazin-3-ilpirimidina-5-carboxamida;  
*N*-[(2,4-Dimetoxifenil)(6-metilpiridin-2-il)metil]-4-hidroxi-2-piridazin-3-ilpirimidina-5-carboxamida;  
 4-hidroxi-*N*-[(1S)-1-(4-metoxifenil)etil]-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 clorhidrato de 4-hidroxi-*N*-[1-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)etil]-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 55 4-hidroxi-2-(1H-pirazol-1-il)-*N*-[1-(piridin-2-il)etil]pirimidina-5-carboxamida;  
*N*-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-4-hidroxi-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 4-hidroxi-*N*-[(1R,2S)-2-hidroxi-1,2-difeniletíl]-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 4-hidroxi-*N*-[(1S)-1-(naftalen-2-il)etil]-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 4-hidroxi-*N*-[(1S)-2-hidroxi-1-feniletíl]-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 60 4-hidroxi-*N*-[(1R)-2-hidroxi-1-feniletíl]-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 ácido (2R)-[[4-hidroxi-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-5-il]carbonil]amino](fenil)etanoico;  
 trifluoroacetato de 4-hidroxi-*N*-[fenil(piridin-2-il)metil]-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 4-hidroxi-*N*-[(1S)-1-(3-metoxifenil)etil]-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 4-hidroxi-*N*-[(1R,2R)-2-hidroxi-1,2-difeniletíl]-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 65 4-hidroxi-*N*-[(1R)-2-hidroxi-2-metil-1-fenilpropil]-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 4-hidroxi-*N*-[(1S)-1-(4-fenoxifenil)etil]-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;

- 4-hidroxi-2-(1H-pirazol-1-il)-N-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]pirimidina-5-carboxamida;  
 4-hidroxi-N-(2-metil-1-fenilpropil)-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 N-[(1S)-1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)etil]-4-hidroxi-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 4-hidroxi-2-(4-metil-1H-pirazol-1-il)-N-[(1S)-1-fenilpropil]pirimidina-5-carboxamida;  
 5 4-hidroxi-N-[(1S)-1-(4-metoxifenil)etil]-2-(4-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 N-ciclohexil-4-hidroxi-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 trifluoroacetato de 4-hidroxi-N-[[fenil(piridin-2-il)metil]-2-piridazin-3-il]pirimidina-5-carboxamida;  
 4-hidroxi-N-[(1S)-1-(4-fenoxifenil)etil]-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 4-hidroxi-N-[(1R,2S)-2-hidroxi-1,2-difeniletil]-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 10 4-hidroxi-N-[(1R,2R)-2-hidroxi-1,2-difeniletil]-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 N-[(1S)-1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)etil]-4-hidroxi-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 4-hidroxi-2-(1H-pirazol-1-il)-N-[(1S)-1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]etil]pirimidina-5-carboxamida;  
 4-hidroxi-2-(1H-pirazol-1-il)-N-[(1R)-1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]etil]pirimidina-5-carboxamida;  
 4-hidroxi-2-(1H-pirazol-1-il)-N-[(1R)-1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]etil]pirimidina-5-carboxamida;  
 15 4-hidroxi-N-[[fenil[6-(trifluorometil)piridin-3-il]metil]-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 4-hidroxi-N-[(S)-fenil[6-(trifluorometil)piridin-3-il]metil]-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 4-hidroxi-N-[(R)-fenil[6-(trifluorometil)piridin-3-il]metil]-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 4-hidroxi-N-[(S)-(4-metoxifenil)(4-metil-1,3-tiazol-2-il)metil]-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 4-hidroxi-N-[(R)-(4-metoxifenil)(4-metil-1,3-tiazol-2-il)metil]-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 20 4-hidroxi-N-[(S)-(4-metoxifenil)(4-metil-1,3-tiazol-2-il)metil]-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 4-hidroxi-N-[(R)-(4-metoxifenil)(4-metil-1,3-tiazol-2-il)metil]-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 4-hidroxi-N-[(S)-(4-metoxifenil)(6-metilpiridin-3-il)metil]-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 4-hidroxi-N-[(R)-(4-metoxifenil)(6-metilpiridin-3-il)metil]-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 4-hidroxi-N-[(R)-(4-metoxifenil)(6-metilpiridin-3-il)metil]-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 25 N-[(3-cianofenil)(4-metoxifenil)metil]-4-hidroxi-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 N-[(S)-(3-cianofenil)(4-metoxifenil)metil]-4-hidroxi-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 N-[(R)-(3-cianofenil)(4-metoxifenil)metil]-4-hidroxi-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 N-[(2,4-dimetoxifenil)(6-metilpiridin-2-il)metil]-4-hidroxi-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 N-[(S)-(2,4-dimetoxifenil)(6-metilpiridin-2-il)metil]-4-hidroxi-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 N-[(R)-(2,4-dimetoxifenil)(6-metilpiridin-2-il)metil]-4-hidroxi-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 30 N-[(4-cianofenil)(4-metoxifenil)metil]-4-hidroxi-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 N-[(S)(4-cianofenil)(4-metoxifenil)metil]-4-hidroxi-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 N-[(R)-(4-cianofenil)(4-metoxifenil)metil]-4-hidroxi-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 4-hidroxi-N-[(S)-(4-metoxifenil)[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 4-hidroxi-N-[(R)-(4-metoxifenil)[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 35 4-hidroxi-N-[(S)-(4-metoxifenil)[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 4-hidroxi-N-[(R)-(4-metoxifenil)[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 N-[(4-cianofenil)(2,4-dimetoxifenil)metil]-4-hidroxi-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 N-[(S)-(4-cianofenil)(2,4-dimetoxifenil)metil]-4-hidroxi-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 N-[(R)-(4-cianofenil)(2,4-dimetoxifenil)metil]-4-hidroxi-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 4-hidroxi-N-[(S)-(4-hidroxifenil)(4-metoxifenil)metil]-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 40 4-hidroxi-N-[(R)-(4-hidroxifenil)(4-metoxifenil)metil]-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 N-[(1-(4-cianofenil)-3-metilbutil]-4-hidroxi-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 N-[(S)-1-(4-cianofenil)-3-metilbutil]-4-hidroxi-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 N-[(R)-1-(4-cianofenil)-3-metilbutil]-4-hidroxi-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 45 N-[(1-(4-cianofenil)-2-(4-metoxifenil)etil]-4-hidroxi-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 N-[(S)-1-(4-cianofenil)-2-(4-metoxifenil)etil]-4-hidroxi-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 N-[(R)-1-(4-cianofenil)-2-(4-metoxifenil)etil]-4-hidroxi-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 N-[(4-cianofenil)(ciclohexil)metil]-4-hidroxi-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 N-[(S)-(4-cianofenil)(ciclohexil)metil]-4-hidroxi-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 50 N-[(R)-(4-cianofenil)(ciclohexil)metil]-4-hidroxi-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 N-[(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)(4-metoxifenil)metil]-4-hidroxi-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 N-[(S)-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il(4-metoxifenil)metil]-4-hidroxi-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 N-[(R)-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il(4-metoxifenil)metil]-4-hidroxi-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 N-[(1-(bifenil-4-il)butil]-4-hidroxi-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 55 4-hidroxi-N-[(4-metoxifenil)(pirazin-2-il)metil]-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 4-hidroxi-N-[(4-metoxifenil)(6-metoxipiridin-3-il)metil]-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida trifluoroacetato;  
 4-hidroxi-N-[(4-metoxifenil)[4-(metilsulfanil)fenil]metil]-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 N-[(6-chloropyridin-3-il)(4-metoxifenil)metil]-4-hidroxi-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 4-hidroxi-N-[(4-metoxifenil)(6-metoxipiridin-3-il)metil]-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 60 4-hidroxi-N-[(4-metoxifenil)(quinolin-2-il)metil]-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 4-hidroxi-N-[(4-metoxifenil)(6-metoxiquinolin-2-il)metil]-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 N-[(1,3-benzothiazol-2-il)(4-metoxifenil)metil]-4-hidroxi-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 N-[[bis(2,4-dimetoxifenil)metil]-4-hidroxi-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 N-[[bis(4-metoxi-2-metilfenil)metil]-4-hidroxi-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 65 N-[(2,4-dimetoxifenil)(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 N-[(2,6-dimetoxipiridin-3-il)(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida;

- 4-hidroxi-*N*-{(4-metoxifenil)[4-(metilsulfanil)fenil]metil}-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida;  
*N*-{(4-chlorofenil)[4-(1-hidroxietil)fenil]metil}-4-hidroxi-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 4-Hidroxi-*N*-((1*R*)-2-oxo-1-fenil-2-[[*(1R)*-1-feniletil]amino]etil)-2-(1*H*-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 4-Hidroxi-*N*-[[4-(metoximetil)fenil](4-metoxifenil)metil]-2-piridazin-3-ilpirimidina-5-carboxamida;  
 5 4-Hidroxi-*N*-[[*(S)*]-4-(metoximetil)fenil](4-metoxifenil)metil]-2-piridazin-3-ilpirimidina-5-carboxamida;  
 4-Hidroxi-*N*-[[*(R)*]-4-(metoximetil)fenil](4-metoxifenil)metil]-2-piridazin-3-ilpirimidina-5-carboxamida;  
*N*-[bis[4-(metoximetil)fenil]metil]-4-hidroxi-2-piridazin-3-ilpirimidina-5-carboxamida;  
 4-hidroxi-*N*-[(1*S*)-1-(4-isoquinolin-5-ilfenil)etil]-2-piridazin-3-ilpirimidina-5-carboxamida;  
 Trifluoroacetato de *N*-{[*(S)*]-1-[4-(6-fluoropiridin-3-il)fenil]etil}-4-hidroxi-2-piridazin-3-ilpirimidina-5-carboxamida;  
 10 trifluoroacetato de 4-hidroxi-2-piridazin-3-il-*N*-[(1*S*)-1-(4-piridin-3-ilfenil)etil]pirimidina-5-carboxamida;  
*N*-[4-hidroxi-2-(1*H*-pirazol-1-il)pirimidin-5-il]carbonil]-2-metilalanina;  
*N*-[1-(2,3-dihidro-1*H*-indol-1-il)-2-metil-oxopropan-2-il]-4-hidroxi-2-(*H*-pirazol-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 4-hidroxi-*N*-{[*(S)*]-4-(metoxifenilo)(6-metoxipiridin-3-il)metil}-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 4-hidroxi-*N*-{[*(R)*]-4-(metoxifenilo)(6-metoxipiridin-3-il)metil}-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 15 *N*-[bis(6-metoxipiridin-3-il)metil]-4-hidroxi-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida;

y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

- Una realización de la invención proporciona compuestos de fórmula II para utilización en un método de prevenir o  
 20 evitar la anemia o la isquemia y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables:

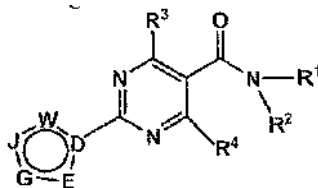


## II

- E, G, M, y J** se seleccionan cada uno de manera independiente entre N y C, con la condición que al menos uno de **E, G, M, y J** es C, opcionalmente, **E, G, M, y J** se sustituye cada uno independientemente por uno o más de **R<sup>9</sup>**;  
**R<sup>1</sup>** se selecciona entre alquilo-C<sub>1-10</sub>, alquilo-C<sub>0-10</sub> cicloalquilo-C<sub>3-10</sub>, alquenilo-C<sub>2-10</sub>, alquilo-C<sub>0-10</sub> cicloalquilo-C<sub>5-10</sub>,  
 25 alquinilo-C<sub>2-10</sub>, -alquilarilo C<sub>0-10</sub>, alquilheterociclilo-C<sub>0-10</sub>, -NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, y alquil-C<sub>0-10</sub>heterocicloalquilo C<sub>3-10</sub>, donde en **R<sup>1</sup>**  
 dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquenilo, arilo, heterocicloalquilo, heterociclilo, y cicloalquilo se sustituyen cada  
 uno opcionalmente con uno o más sustituyentes de **R<sup>8</sup>**, y opcionalmente dos **R<sup>8</sup>** se pueden unir juntos para formar un  
 anillo de 3 a 8 miembros;  
**R<sup>2</sup>** se selecciona entre hidrógeno, alquilo-C<sub>1-10</sub>, arilo, -cicloalquilo C<sub>3-C10</sub>, y heterociclilo, donde alquilo C<sub>1-10</sub>,  
 30 -cicloalquilo C<sub>3-C10</sub>, arilo, y heterociclilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre  
 halo, hidroxilo, alquilo C<sub>1-10</sub>, y -O alquilo C<sub>1-10</sub>;  
**R<sup>3</sup>** se selecciona entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo-C<sub>1-6</sub>, -alcoxi C<sub>1-6</sub>, heterociclilo, -NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, y -S alquilo C<sub>0-6</sub>,  
 donde dicho alquilo, y alcoxi, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes **R<sup>10</sup>**;  
**R<sup>4</sup>** se selecciona entre hidrógeno, alquilo-C<sub>1-10</sub>, alquenilo-C<sub>2-10</sub>, alquinilo-C<sub>2-10</sub>, cicloalquilo-C<sub>3-10</sub>, heterocicloalquilo  
 35 C<sub>3-10</sub>, -(alquil C<sub>0-10</sub>)arilo, (alquil C<sub>0-10</sub>)heterociclilo, -cicloalquenilo C<sub>5-10</sub>, y -NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, donde dicho alquilo, alquenilo,  
 alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes  
**R<sup>9</sup>**;  
 opcionalmente **R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>**, se unen entre sí para formar un anillo de 5 a 8 átomos opcionalmente sustituido con uno o más  
 sustituyentes **R<sup>9</sup>**;  
 40 **R<sup>8</sup>** se selecciona entre halógeno, hidroxilo, alquilo-C<sub>1-10</sub>, alquenilo-C<sub>1-10</sub>, alquinilo-C<sub>1-10</sub>, alquilarilo-OC<sub>1-10</sub>, arilo,  
 heterociclilo, cicloalquilo-C<sub>3-10</sub>, heterocicloalquilo-C<sub>3-10</sub>, ciano, oxo, -O alquilo C<sub>1-10</sub>, alquilaminocarbonilamino C<sub>26</sub>,  
 alquiloxicarbonilamino C<sub>1-10</sub> alquilo C<sub>0-6</sub>, alquilcarbonilamino C<sub>0-10</sub> alquilo C<sub>0-6</sub>, alquilaminosulfonilamino C<sub>2-6</sub>alquilo C<sub>0-4</sub>,  
 alquilsulfonilamino-C<sub>2-6</sub> alquilo C<sub>0-4</sub>, alquilsulfonilo-C<sub>1-4</sub>, arilsulfonilo, alquilaminosulfonilo-C<sub>1-10</sub>, alquilaminocarbonilo  
 C<sub>110</sub>, -(C=O)N(alquilo C<sub>0-6</sub>)<sub>2</sub>, difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, -SR<sup>a</sup>, y NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, donde dicho alquilo, alquenilo,  
 45 alquinilo, arilo, heterociclilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos  
 seleccionados entre hidroxilo, -CO<sub>2</sub>H<sub>2</sub>, halógeno, -O alquilo C<sub>1-10</sub>, y alquilo C<sub>1-6</sub>;  
**R<sup>9</sup>** se selecciona entre halógeno, hidroxilo, oxo, arilo, heterociclilo, alquilo-C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo-C<sub>3-10</sub>, heterocicloalquilo-C<sub>3-10</sub>,  
 -(alquil C<sub>1-10</sub>)arilo, -(alquil C<sub>0-10</sub>)heterociclilo, cicloalquenilo-C<sub>5-10</sub>, alquinilo-C<sub>2-10</sub>, -alcoxi C<sub>1-6</sub>, ariloxi, heterocicliloxi,  
 -CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -CONR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -OCONR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -NR<sup>d</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -NR<sup>d</sup>CONR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -SR<sup>a</sup> y -S(O)<sub>n</sub>R<sup>d</sup>, en el que dicho arilo,  
 50 heterociclilo, alcoxi, ariloxi, heterocicliloxi están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes **R<sup>10</sup>**;  
**R<sup>10</sup>** se selecciona entre arilo, heterociclilo, halógeno, alquilo-C<sub>1-6</sub>, -alcoxi C<sub>1-6</sub>, CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, ciano, O(C=O) alquilo C<sub>16</sub>, NO<sub>2</sub>,  
 difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, -O<sub>(0-1)</sub> perfluoroalquilo (C<sub>1-10</sub>), alquilaminocarbonilamino C<sub>0-10</sub>,  
 alquiloxicarbonilamino C<sub>0-10</sub> alquilo C<sub>0-10</sub>, alquilcarbonilamino C<sub>0-10</sub> alquilo C<sub>0-10</sub>, alquilaminocarbonilo C<sub>0-10</sub>,  
 alquilaminosulfonilamino C<sub>0-10</sub> alquilo C<sub>0-10</sub>, alquilsulfonilamino C<sub>0-10</sub> alquilo C<sub>0-10</sub>, alquilsulfonilo C<sub>0-10</sub>,  
 55 alquilaminosulfonilo C<sub>0-10</sub>, -(C=O)N(alquilo C<sub>0-6</sub>)<sub>2</sub>, -S(alquilo C<sub>0-6</sub>), y NH<sub>2</sub>; **n** es 1 o 2;  
**R<sup>a</sup>** se selecciona entre hidrógeno; alquilo-C<sub>1-10</sub>, -(alquil C<sub>1-6</sub>) cicloalquilo C<sub>3-8</sub>; y -(alquil C<sub>1-6</sub>) fenilo; y  
**R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, y R<sup>d</sup>** se seleccionan cada uno de manera independiente entre hidrógeno, alquilo-C<sub>1-10</sub>, cicloalquilo-C<sub>3-10</sub>,  
 heterocicloalquilo-C<sub>3-10</sub>, arilo, y heterociclilo, donde dicho alquilo, cicloalquilo, arilo y heterociclilo están opcionalmente  
 sustituidos con uno o más sustituyentes **R<sup>10</sup>**.

60

Otra realización de la invención proporciona compuestos de fórmula III para utilización en un método para prevenir o tratar la anemia o la isquemia



III

D es C o N;

5 W es N, O, o S;

E, G, y J se seleccionan cada uno de manera independiente entre N, C, O, y S, con la condición de que al menos uno de E, G, y J es C, opcionalmente, E, G, y J se sustituyen cada uno independientemente por uno o más de R<sup>9</sup>;

10 R<sup>1</sup> se selecciona entre alquilo-C<sub>0-10</sub>, alquilo-C<sub>0-10</sub> cicloalquilo-C<sub>3-10</sub>, alquenilo-C<sub>2-10</sub>, alquilo-C<sub>0-10</sub> cicloalquilo-C<sub>5-10</sub>, alquilsulfonilamino-C<sub>2-10</sub>, -alquilarilo C<sub>0-10</sub>, alquilheterociclilo-C<sub>0-10</sub>, -NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, y-alquilo C<sub>0-10</sub>heterocicloalquil C<sub>3-10</sub>, donde en R<sup>1</sup> dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquenilo, arilo, heterocicloalquilo, heterociclilo, y cicloalquilo se sustituyen cada uno opcionalmente con uno o más sustituyentes de sustituyentes R<sup>8</sup>, y opcionalmente dos R<sup>8</sup> se pueden unir juntos para formar un anillo de 3 a 8 miembros;

15 R<sup>2</sup> se selecciona entre hidrógeno, alquilo-C<sub>1-10</sub>, arilo, -cicloalquilo C<sub>3-C10</sub>, y heterociclilo, donde alquilo C<sub>1-10</sub> cicloalquilo-C<sub>3-C10</sub>, arilo, y heterociclilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, hidroxilo, alquilo C<sub>1-10</sub> alkyl, y -O alquilo C<sub>1-10</sub>;

R<sup>3</sup> es hidroxilo;

R<sup>4</sup> es hidrógeno;

opcionalmente R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, se unen entre sí para formar un anillo de 5 a 8 átomos opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R<sup>9</sup>;

20 R<sup>8</sup> se selecciona entre halógeno, hidroxilo, alquilo-C<sub>1-10</sub>, alquenilo-C<sub>1-10</sub>, alquinilo-C<sub>1-10</sub>, alquilarilo-OC<sub>1-10</sub>, arilo, heterociclilo, cicloalquilo-C<sub>3-10</sub>, heterocicloalquilo-C<sub>3-10</sub>, ciano, oxo, -O alquilo C<sub>1-10</sub>, alquilaminocarbonilamino C<sub>2-6</sub>, alquiloxicarbonilamino C<sub>0-10</sub> alquilo C<sub>0-6</sub>, alquilcarbonilamino C<sub>0-10</sub> alquilo C<sub>0-6</sub>, alquilaminosulfonilamino C<sub>2-6</sub>alquilo C<sub>0-4</sub>, alquilsulfonilamino-C<sub>2-6</sub> alquilo C<sub>0-4</sub>, alquilsulfonilo-C<sub>1-4</sub>, arilsulfonilo, alquilaminosulfonilo-C<sub>1-10</sub>, alquilaminocarbonilo C<sub>1-10</sub>, -(C=O)N(alquilo C<sub>0-6</sub>)<sub>2</sub>, difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, -SR<sup>a</sup>, y NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup> donde dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre hidroxilo, -CO<sub>2</sub>H, halógeno, -O alquilo C<sub>1-10</sub>, y alquilo C<sub>1-6</sub>;

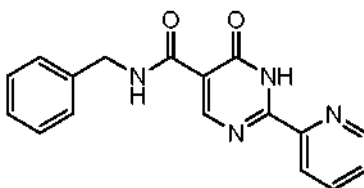
25 R<sup>9</sup> se selecciona entre halógeno, hidroxilo, oxo, arilo, heterociclilo, alquilo-C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo-C<sub>3-10</sub>, heterocicloalquilo-C<sub>3-10</sub>, -(alquil C<sub>1-10</sub>)arilo, -(alquil C<sub>0-10</sub>)heterociclilo, -cicloalquenilo C<sub>5-10</sub>, -alquinilo C<sub>2-10</sub>, -alcoxi C<sub>1-6</sub>, ariloxi, heterocicliloxi, -CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -CONR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, - OCONR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -NR<sup>d</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -NR<sup>d</sup>CONR<sup>b</sup>R<sup>c</sup> -SR<sup>a</sup> y -S(O)<sub>n</sub>R<sup>d</sup>, en el que dicho arilo, heterociclilo, alcoxi, ariloxi, heterocicliloxi están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes R<sup>10</sup>;

30 R<sup>10</sup> se selecciona entre arilo, heterociclilo, halógeno, alquilo-C<sub>1-6</sub>, -alcoxi C<sub>1-6</sub>, CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, ciano, O(C=O) alquilo C<sub>1-6</sub>, NO<sub>2</sub>, difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, -O<sub>(0-1)</sub> perfluoroalquilo (C<sub>1-10</sub>), alquilaminocarbonilamino C<sub>0-10</sub>, alquiloxicarbonilamino C<sub>0-10</sub> alquilo C<sub>0-10</sub>, alquilcarbonilamino C<sub>0-10</sub> alquilo C<sub>0-10</sub>, alquilaminocarbonilo C<sub>0-10</sub>, alquilaminosulfonilamino C<sub>0-10</sub>alquilo C<sub>0-10</sub>, alquilsulfonilamino C<sub>0-10</sub> alquilo C<sub>0-10</sub>, alquilsulfonilo C<sub>0-10</sub>, alquilaminosulfonilo C<sub>0-10</sub>, -(C=O)N(alquilo C<sub>0-6</sub>)<sub>2</sub>, -S(alquilo C<sub>0-6</sub>), y NH<sub>2</sub>; n es 1 o 2;

R<sup>a</sup> se selecciona entre hidrógeno; alquilo-C<sub>1-10</sub>, -(alquil C<sub>1-6</sub>) cicloalquilo C<sub>3-8</sub>; y -(alquil C<sub>1-6</sub>) fenilo; y

40 R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, y R<sup>d</sup> se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, alquilo-C<sub>1-10</sub>, cicloalquilo-C<sub>3-10</sub>, heterocicloalquilo-C<sub>3-10</sub>, arilo, y heterociclilo, donde dicho alquilo, cicloalquilo, arilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes R<sup>10</sup>.

45 La presente invención proporciona también compuestos de fórmula I tal como se ha definido anteriormente, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables, composiciones farmacéuticas que comprende el compuesto, sal o solvato y un vehículo farmacéuticamente aceptable, y el compuesto, sal o solvato para utilización en un método de tratamiento mediante terapia del organismo humano o animal, donde no está el compuesto.



50 Tal como se utiliza en el presente documento excepto donde se señala, se pretende que "alquilo" incluya grupos de hidrocarburos alifáticos saturados de cadena lineal y ramificada. incluyendo todos los isómeros, que tienen el número especificado de átomos de carbono. A lo largo de la memoria descriptiva se utilizan las abreviaturas comúnmente utilizadas para los grupos alquilo, por ejemplo, metilo puede representarse por "Me" o CH<sub>3</sub>, etilo puede representarse

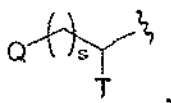


por "Et" o  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ , propilo puede representarse por "Pr" o  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ , butilo puede representarse "Bu" o  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ , etc. "alquilo  $\text{C}_{1-6}$ " (o "alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ ") por ejemplo, significa grupos alquilo de cadena lineal o ramificada, incluyendo todos los isómeros, que tienen el número especificado de átomos de carbono. alquilo  $\text{C}_{1-6}$  incluye todos los isómeros de hexil alquilo y pentil alquilo así como n-, iso-, sec- y t-butilo, n- e isopropilo, etilo y metilo.

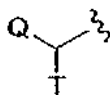
5 "alquilo  $\text{C}_{1-4}$ " significa n-, iso-, sec- y t-butilo, n- e isopropilo, etilo y metilo. El término "alquileno" se refiere a grupos de hidrocarburos alifáticos de cadena lineal y ramificada, incluyendo todos los isómeros, que tiene el número especificado de átomos de carbono, y que tiene dos uniones en el extremo de la cadena. Para ilustración, el término "A- $\text{C}_4$ alquileno B no sustituido" representa  $\text{A-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-B}$ . El término "alcoxi" representa un grupo alquilo lineal o ramificado del número indicado de átomos de carbono unidos a través de un puente de oxígeno.

10 El término " $\text{C}_0$ " que se ha empleado en expresiones tales como "alquilo  $\text{C}_{0-6}$ " significa un enlace covalente directo; o cuando el término aparece en el término de un sustituyente, alquilo  $\text{C}_{0-6}$  significa hidrógeno o alquilo  $\text{C}_{1-6}$ . Análogamente, cuando un número entero que define la presencia de un determinado número de átomos en un grupo es igual a cero, significa que los átomos adyacentes al anterior están conectados directamente mediante un enlace.

15 Por ejemplo, en la estructura



donde s es un número entero igual a cero, 1 o 2, la estructura es



20 cuando s es cero.

El término "cicloalquilo  $\text{C}_{3-8}$ ," (o "cicloalquilo  $\text{C}_3\text{-C}_8$ ") significa un anillo cíclico de un alcano que tiene de tres a ocho átomos de carbono totales (es decir, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, o ciclooctilo, Los términos "cicloalquilo  $\text{C}_{3-7}$ ", "cicloalquilo  $\text{C}_{3-6}$ ", "cicloalquilo  $\text{C}_{5-7}$ " y similares tienen significados análogos.

El término "halógeno" (o "halo") se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo (denominados alternativamente como flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br), y yodo (I)).

El término "heterociclo" (y sus variaciones tales como "heterociclo" o "heterocíclico") se refiere de forma amplia a un anillo monocíclico (i) estable de 4 a 8 miembros, saturado o insaturado, o (ii) un sistema de anillo bicíclico estable de 7 a 12 miembros, donde cada anillo es (ii) es independiente de, o se fusiona con, el otro anillo o anillos y cada anillo está saturado o insaturado, y el anillo monocíclico o el sistema de anillo bicíclico contiene uno o más heteroátomos (por ejemplo, de 1 a 6 heteroátomos, o de 1 a 4 heteroátomos) seleccionados entre N, O y S y el resto de átomos de carbono (el anillo monocíclico contiene normalmente al menos un átomo de carbono y los sistemas de anillos contienen normalmente al menos dos átomos de carbono); y donde uno cualquiera o más de los heteroátomos de nitrógeno y azufre está opcionalmente oxidado, y uno cualquiera o más de los heteroátomos de nitrógeno está opcionalmente cuaternizado. A menos que se especifique lo contrario, el anillo heterocíclico puede unirse a cualquier heteroátomo o átomo de carbono, con la condición de que la unión dé como resultado la creación de una estructura estable. A menos que se especifique lo contrario, cuando el anillo heterocíclico tiene sustituyentes, se entiende que los sustituyentes pueden unirse a cualquier átomo del anillo, ya sea un heteroátomo o un átomo de carbono, con la condición de que dé como resultado una estructura química estable.

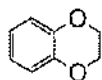
Los ejemplos no limitantes de restos heterocíclicos incluyen, pero sin limitación: los siguientes: azabencimidazol, benzimidazolilo, benzofurilo, benzofurazano, benzopirazolilo, benzotiazolilo, benzotienilo, benzotriazolilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cinolinilo, furanilo, imidazolilo, indolinilo, indolilo, indolazino, indazolilo, isobenzofurilo, isocromanilo, isoindolilo, isoquinolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, naftiridinilo, oxadiazolilo, oxazolilo, oxazolina, isoxazolina, oxetanilo, piranilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridopiridinilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolilo, quinoxalinilo, quinoxalinilo, tetrahidropirano, tetrazolilo, tetrazolopiridilo, tiadiazolilo, tiazolilo, tienilo, triazolilo, azetidino, aziridinil, 1,4-dioxanilo, hexahidroazepino, piperazino, piperidino, pirrolidino, morfolino, tiomorfolino, dihidrobenzimidazolilo, dihidrobenzofurilo, dihidrobenzotiofenilo, dihidrobenzoxazolilo, dihidrofurilo, dihidroimidazolilo, dihidroindolilo, dihidroisooxazolilo, dihidroisotiazolilo, dihidrooxadiazolilo, dihidroisooxazolilo, dihidropirazinilo, dihidropirazolilo, dihidropiridinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, dihidropirimidinilo, dihidropirrolilo, dihidroquinolinilo, dihidrotetrazolilo, dihidrotiadiazolilo, dihidrotiazolilo, dihidrotienilo, dihidrotriazolilo, dihidroazetidino, metilendioxi-benzoilo, tetrahidrofurfurilo, tetrahidrotienilo, tetrahidroquinolinilo, 2,3-dihydrobenzofurilo, 2,3-dihydrobenzo-1,4-dioxinilo, imidazo(2,1-b)(1,3)tiazol, y benzo-1,3-dioxolilo.

Los compuestos heterocíclicos saturados forman un subconjunto de heterociclos; es decir, el término "compuesto heterocíclico saturado" se refiere generalmente a un heterociclo tal como se ha definido anteriormente en el que el

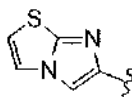
sistema de anillo completo (tanto mono como policíclico) está saturado. El término "anillo heterocíclico saturado" se refiere a un anillo monocíclico saturado de 4 a 8 miembros o un sistema de anillo bicíclico estable de 7 a 12 miembros que consiste en átomos de carbono y uno o más heteroátomos seleccionados entre N, O y S. Los ejemplos representativos incluyen piperidino, piperazino, azepano, pirrolidino, pirazolidino, imidazolidino, oxazolidino, isoxazolidino, morfolino, tiomorfolino, tiazolidino, isotiazolidino, y tetrahidrofuro (o tetrahidrofuranilo).

Los compuestos heteroaromáticos forman otro subconjunto de heterociclos; es decir, el término "compuesto heteroaromático" (alternativamente "heteroarilo") se refiere generalmente tal como se ha definido anteriormente en el que el sistema de anillo completo (tanto mono como policíclico) es un sistema de anillo aromático. El término "anillo heteroaromático" se refiere a un anillo monocíclico de 5 o 6 miembros o un sistema de anillo bicíclico estable de 7 a 12 miembros que consiste en átomos de carbono y uno o más heteroátomos seleccionados entre N, O y S. En el caso de anillos de heteroarilo sustituidos que contienen al menos un átomo de nitrógeno (por ejemplo, piridina), dichas sustituciones pueden ser aquellas resultantes en la formación de *N*-óxidos. Los ejemplos representativos de anillos heteroaromáticos incluyen piridilo, pirrolilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, tienilo (o tioenilo), tiazolilo, furanilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, y tiadiazolilo.

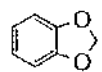
Los ejemplos representativos de heterociclos bicíclicos incluyen benzotriazolilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, indolinilo, isoindolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinolinilo, cromanilo, isocromanilo, tetrahydroquinolinilo, quinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, isoquinolinilo, 2,3-dihydrobenzofurilo, 2,3-dihydrobenzo-1,4-dioxinilo (es decir,



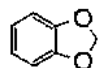
), imidazo(2,1-b)(1,3)tiazol, (es decir,



), y benzo-1,3-dioxolilo (es decir,



). En determinados contextos del presente documento,



se denomina alternativamente como fenilo que tiene como sustituyente metilendioxi unido a dos átomos de carbono adyacentes.

Los términos "arilalquilo" y "alquilarilo" incluyen una porción alquilo en la que alquilo es como se ha definido anteriormente e incluye una porción arilo en la que arilo es como se ha definido anteriormente. Los ejemplos de arilalquilo incluyen, pero sin limitación: bencilo, feniletilo, fenilpropilo, naftilmetilo, y naftiletilo. Los ejemplos de alquilarilo incluyen, pero sin limitación: tolueno, etilbenceno, propilbenceno, metilpiridina, etilpiridina, propilpiridina y butilpiridina.

A no ser que se especifique otra cosa notificada como solo "no sustituido" o solo "sustituido", o cuando los sustituyentes se enumeran específicamente, los grupos cicloalquilo, arilo (incluyendo fenilo) y heterociclo (incluyendo heteroarilo) están no sustituidos o sustituidos. Como se utiliza en el presente documento, Los términos "cicloalquilo C<sub>3-10</sub>", "arilo sustituido (incluyendo fenilo)" y "heterociclo sustituido" se pretende que incluyan el grupo cíclico que tiene de 1 a 3 sustituyentes además del punto de unión al resto del compuesto. Preferentemente, los sustituyentes se han seleccionado entre el grupo que incluye, pero sin limitación: halo, alquilo C<sub>1-C<sub>20</sub></sub>, CF<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub>, N(alquilo C<sub>1-C<sub>6</sub></sub>)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, oxo, CN, N<sub>3</sub>, -OH, -O(alquilo C<sub>1-C<sub>6</sub></sub>), cicloalquilo C<sub>3-C<sub>10</sub></sub>, alqueno C<sub>2-C<sub>6</sub></sub>, alquino C<sub>2-C<sub>6</sub></sub>, (alquilo C<sub>0-C<sub>6</sub></sub>) S(O)<sub>0-2</sub>, aril-S(O)<sub>0-2</sub>, (alquilo C<sub>0-C<sub>6</sub></sub>)S(O)<sub>0-2</sub>(alquilo C<sub>0-C<sub>6</sub></sub>)-, (alquilo C<sub>0-C<sub>6</sub></sub>)C(O)NH-, H<sub>2</sub>N-C(NH)-, -O(alquilo C<sub>1-C<sub>6</sub></sub>)CF<sub>3</sub>, (alquilo C<sub>0-C<sub>6</sub></sub>)C(O)-, (alquilo C<sub>0-C<sub>6</sub></sub>)OC(O)-, (alquilo C<sub>0-C<sub>6</sub></sub>)<sub>2</sub>NC(O)- (alquilo C<sub>0-C<sub>6</sub></sub>)O(alquilo C<sub>1-C<sub>6</sub></sub>)-, (alquilo C<sub>0-C<sub>6</sub></sub>)C(O)<sub>1-2</sub>(alquilo C<sub>0-C<sub>6</sub></sub>)-, (alquilo C<sub>0-C<sub>6</sub></sub>)OC(O)NH-, arilo, aralquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, haloarilo, haloaralquilo, haloheterociclo, haloheterocicloalquilo, cianoarilo, cianoaralquilo, cianoheterociclo y cianoheterocicloalquilo.

A no ser que se indique expresamente lo contrario, un anillo "insaturado" es un anillo parcial o completamente insaturado. Por ejemplo, un "carbociclo C<sub>6</sub> monocíclico insaturado" se refiere a ciclohexeno, ciclohexadieno, y benceno.

A no ser que se indique expresamente lo contrario, todos los intervalos citados en el presente documento son inclusivos. Por ejemplo, un heterociclo descrito como conteniendo de "1 a 4 heteroátomos" significa que el heterociclo puede contener 1, 2, 3 o 4 heteroátomos.

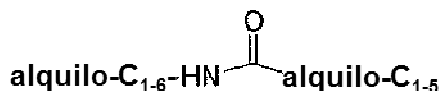
Cuando cualquier variable se produce más de una vez en cualquier constituyente o en cualquier fórmula que representa y describe gráficamente los compuestos de la invención, su definición en cada caso es independiente de su definición en cada uno de los otros casos. Asimismo, las combinaciones de sustituyentes y/o variables son permisibles solo si dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables.

5 El término "sustituido" (por ejemplo, como en "arilo que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes...") incluye la mono y polisustitución por un sustituyente nombrado en la extensión en la que dicha sustitución simple y múltiple (que incluye la sustitución múltiple en el mismo sitio) se permita químicamente.

10 El término "oxi" significa un átomo de oxígeno (O). El término "trio" significa un átomo de azufre (S). El término "oxo" significa "=O". El término "carbonilo" significa "C=O".

15 Cuando cualquier variable (por ejemplo, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, etc.) aparece más de una vez en cualquier constituyente o en fórmulas MN, su definición en cada caso es independiente de su definición en cada uno de los otros casos. Asimismo, las combinaciones de sustituyentes y/o variables son permisibles solo si dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables.

20 En la nomenclatura normalizada utilizada a lo largo de esta divulgación se describe en primer lugar la porción terminal de la cadena secundaria designada, seguida por la funcionalidad adyacente hacia el punto de unión. Por ejemplo, un sustituyente alquilcarbonilamino C<sub>1-5</sub> de alquilo C<sub>1-6</sub> es equivalente a



25 En la elección de los compuestos de la presente invención, una persona normalmente experta en la materia reconocerá que los diversos sustituyentes, es decir, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, etc., son para seleccionarse de conformidad con los principios bien conocidos de conectividad de la estructura química.

30 Las líneas hacia abajo en los sistemas de anillos de los sustituyentes indican que el enlace indicado puede unirse a cualquiera de los átomos del anillo sustituibles si el sistema de anillo es policíclico, se pretende que el enlace se una a cualquiera de los átomos de carbono adecuados solo en el anillo proximal.

35 Se entiende que un experto en la materia puede seleccionar los sustituyentes y los modelos de sustitución en los compuestos de la presente invención para proporcionar compuestos que sean químicamente estables y que se puedan sintetizar fácilmente mediante técnicas conocidas en la materia, así como aquellos métodos que se muestran a continuación, a partir de materiales de partida fácilmente disponibles. Si un sustituyente se sustituye por sí mismo con más de un grupo, se entiende que estos múltiples grupos pueden estar en el mismo carbono o en diferentes carbonos, siempre que den como resultado una estructura estable. La frase "opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes" debe tomarse como equivalente a la frase "opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente" y en tales casos, una realización tendrá desde cero a tres sustituyentes.

45 En una realización, A, incluye, pero sin limitación, los siguientes: azabencimidazol, benzoimidazolilo, benzofurilo, benzofurazanilo, benzopirazolilo, benzotiazolilo, benzotienilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cinolinilo, furanilo, imidazolilo, indolinilo, indolilo, indolazolinilo, indazolilo, isobenzofurilo, isocromanilo, isoindolilo, isoquinolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, naftiridinilo, oxadiazolilo, oxazolilo, oxazolona, isoxazolona, oxetanilo, piranilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridopiridinilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolilo, quinoxalinilo, quinoxalinilo, tetrahidropiranilo, tetrazolilo, tetrazolopiridilo, tiadiazolilo, tiazolilo, tienilo, triazolilo, azetidino, aziridinilo, 1,4-dioxanilo, hexahidroazepinilo, piperazinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, dihidrobenzoimidazolilo, dihidrobenzofurilo, dihidrobenzotiofenilo, dihidrobenzoxazolilo, dihidrofurilo, dihidrotriazolilo, dihidroindolilo, dihidroisooxazolilo, dihidroisotiazolilo, dihidrooxadiazolilo, dihidrooxazolilo, dihidropirazinilo, dihidropirazolilo, dihidropiridinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, dihidropirimidinilo, dihidropirrolilo, dihidroquinolinilo, dihidrotetrazolilo, dihidrotiadiazolilo, dihidrotiazolilo, dihidrotienilo, dihidrotriazolilo, dihidroazetidino, metilendioxibenzoílo, tetrahidrofurfurilo, tetrahidrotienilo, tetrahidroquinolinilo, 2,3-dihidrobenzofurilo, 2,3-dihidrobenzo-1,4-dioxinilo, imidazo(2,1-b)(1,3)tiazol, y benzo-1,3-dioxolilo.

60 En una variante de esta realización, el resto heterocíclico en A incluye azabencimidazolilo benzoimidazolilo, benzofurilo, benzopirazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzotienilo, benzoxazolilo, carbazolilo, carbolinilo, furanilo, imidazolilo, indolinilo, indolilo, indolazolinilo, indazolilo, isobenzofurilo, isoindolilo, isoquinolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, naftiridinilo, oxadiazolilo, oxazolilo, oxazolinilo, isoxazolinilo, oxetanilo, piranilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolilo, tetrahidropiranilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, tienilo, triazolilo, azetidino, piperazinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, dihidrobenzoimidazolilo, metilendioxibenzoílo, tetrahidrofurfurilo, tetrahidrotienilo, tetrahidroquinolinilo, pirimidinilfenilo, y

piridinilfenilo, donde A está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R<sup>9</sup>.

En otra realización, A se selecciona entre: piridazinilo, pirimidilo, pirrolilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, benzotiazolilo, oxazolilo, quinolilo, benzotienilo, pirazolilo, pirazinilo, y piridinilo, donde A está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R<sup>9</sup>. En una variante de esta realización, A se selecciona entre: pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidilo, pirrolilo, tiazolilo, y triazolilo, donde A está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R<sup>9</sup>.

En una realización de la invención, R<sup>1</sup>, en los compuestos de fórmulas I, II, y III, se selecciona entre alquilo-C<sub>1-10</sub>, alquilo-C<sub>0-10</sub> cicloalquilo-C<sub>3-10</sub>, -alquilarilo C<sub>0-10</sub>, alquilheterociclil-C<sub>0-10</sub>; -NR<sup>9</sup>R<sup>c</sup>, y -alquilo C<sub>0-10</sub>heterocicloalquil C<sub>3-10</sub>, donde R<sup>1</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R<sup>8</sup>, y opcionalmente dos R<sup>8</sup> se pueden unir juntos para formar un anillo de 3 a 8 miembros;

En una realización de la invención, R<sup>1</sup>, en los compuestos de fórmulas I, n, y III, se selecciona entre alquilo-C<sub>1-10</sub>, -alquilarilo C<sub>0-10</sub>, alquilheterociclil-C<sub>0-10</sub>; y -alquilo C<sub>0-10</sub>heterocicloalquil C<sub>3-10</sub>, donde R<sup>1</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R<sup>8</sup>, opcionalmente dos R<sup>8</sup> pueden unirse juntos para formar un anillo de 3 a 8 miembros

En una realización, R<sup>1</sup> en los compuestos de fórmulas I, II, y III, se selecciona entre alquilfenilo -C<sub>0-10</sub>, alquilbifenilo-C<sub>1-10</sub>, alquil C<sub>1-10</sub>, -(alquil C<sub>0-10</sub>)1,3-benzotiazolilo, -(alquil C<sub>0-10</sub>)naftilo, -alquil (C<sub>0-10</sub>)2,3-dihidro-1H-indenilo, -alquil (C<sub>0-10</sub>)piridinilo, -(alquil C<sub>0-10</sub>)pirazinilo, (alquil C<sub>0-10</sub>)ciclopropilo, -(alquil C<sub>0-10</sub>)1,3-benzotiazolilo, -(alquil C<sub>0-10</sub>)benzofuranilo, -(alquil C<sub>0-10</sub>)fluorenilo, -(alquil C<sub>0-10</sub>)tiazolilo, -(alquil C<sub>0-10</sub>)(2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo), -(alquil C<sub>0-10</sub>) cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, -alquil C<sub>0-10</sub>(2,3-dihidrobenzofuranilo), -(alquil C<sub>0-10</sub>)quinolinilo, bencilamino, aminobencilo, aminopiperidinilo, piperidinilamino, -(alquil C<sub>0-10</sub>)ciclohexilo, oxoisoaxazolidinilo, difenilamino, -(alquil C<sub>0-10</sub>)(3S,5S,7S)-1adamantil), -(alquil C<sub>0-10</sub>)piridinilfenilo, y fenilpiridinil(alquilo C<sub>0-10</sub>).

En una realización, R<sup>2</sup> en los compuestos de fórmulas I, II, y III, se selecciona entre hidrógeno, alquilo-C<sub>1-10</sub>, arilo, y heterociclilo, donde alquilo C<sub>1-10</sub>, arilo, y heterociclilo están no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, hidroxilo, alquilo C<sub>1-10</sub>, y -O alquilo C<sub>1-10</sub>.

En una realización, R<sup>2</sup> en los compuestos de fórmulas I, II, y III, se selecciona entre alquilfenilo -C<sub>0-10</sub>, alquilbifenilo-C<sub>1-10</sub>, difenilmetilo, alquil C<sub>1-10</sub>, -(alquil C<sub>0-10</sub>)1,3-benzotiazolilo, -(alquil C<sub>0-10</sub>)naftilo, -(alquil C<sub>0-10</sub>)2,3-dihidro-1H-indenilo, -alquil (C<sub>0-10</sub>)piridinilo, -(alquil C<sub>0-10</sub>)pirazinilo, (alquil C<sub>0-10</sub>)ciclopropilo, -(alquil C<sub>0-10</sub>)1,3-benzotiazolilo, bencilamino, aminobencilo, aminopiperidinilo, piperidinilamino, -(alquil C<sub>0-10</sub>)ciclohexilo, oxoisoaxazolidinilo, difenilamino, -(alquil C<sub>0-10</sub>)(3S,5S,7S)-1adamantil), -(alquil C<sub>0-10</sub>)piridinilfenilo, y fenilpiridinil(alquilo C<sub>0-10</sub>).

En una variante de esta realización, R<sup>2</sup> se selecciona entre 1-hidrógeno, alquilo-C<sub>1-10</sub>, y arilo, donde alquilo C<sub>1-10</sub>, y arilo, y están no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, hidroxilo, alquilo C<sub>1-10</sub>, y -O alquilo C<sub>1-10</sub>. En una variante de esta realización, R<sup>2</sup> es hidrógeno.

En una realización de la invención, R<sup>8</sup> se selecciona entre halógeno, hidroxilo, alquilo-C<sub>1-10</sub>, -alqueno C<sub>1-10</sub>, -alquino C<sub>1-10</sub>, -O alquilaril C<sub>1-10</sub> arilo, heterociclilo, cicloalquilo-C<sub>3-10</sub>, heterocicloalquilo-C<sub>3-10</sub>, ciano, oxo, -O alquilo C<sub>1-10</sub>, alquilaminocarbonilo C<sub>1-10</sub>, (C=O)N(alquil C<sub>0-6</sub> alquil)<sub>2</sub>, difluorometoxi, trifluorometoxi, -SR<sup>a</sup>, y NR<sup>9</sup>R<sup>c</sup>, donde dicho alquilo, alqueno, alquino, arilo, heterociclilo, los grupos cicloalquilo, heterocicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre hidroxilo, -CO<sub>2</sub>H, halógeno, -O alquilo C<sub>1-10</sub>, y alquil C<sub>1-6</sub>.

En otra realización, R<sup>8</sup> se selecciona entre hidrógeno, hidroxilo, alquilo-C<sub>1-10</sub>, arilo, heterociclilo, alquilaminocarbonilamino C<sub>2-6</sub>, alquiloalquilamino C<sub>0-10</sub> alquil C<sub>0-6</sub>, alquilcarbonilamino C<sub>0-10</sub> alquilo C<sub>0-6</sub>, alquilaminosulfonilamino C<sub>2-6</sub>alquilo C<sub>0-4</sub>, alquilsulfonilamino C<sub>2-6</sub> alquilo C<sub>0-4</sub>, alquilsulfonilo-C<sub>1-4</sub>, arilsulfonilo, -alquilaminosulfonil C<sub>1-10</sub>, donde dicho alquilo, arilo, heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre hidroxilo, -CO<sub>2</sub>H, halógeno, -O alquilo C<sub>1-10</sub>, y alquil C<sub>1-6</sub>.

En una realización, los compuestos de la invención incluyen.

N-[bis(4-metoxifenil)metil]-4-hidroxi-2-piridazin-3-ilpirimidina-5-carboxamida,  
 N-[bis(4-metoxifenil)metil]-4-hidroxi-2-piridazin-3-ilpirimidina-5-carboxamida  
 1,3-dihidroxi-2-(hidroximetil)propan-2-amonio;  
 N-[bis(4-metoxifenil)metil]-4-hidroxi-2-piridazin-3-ilpirimidina-5-carboxamida de potasio,  
 N-[bis(4-hidroxifenil)metil]-4-hidroxi-2-piridazin-3-ilpirimidina-5-carboxamida,  
 4-Hidroxi-N-(1-metil-1-feniletil)-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 N-[(1S)-1-(4-bromofenil)etil]-4-hidroxi-2-piridazin-3-ilpirimidina-5-carboxamida;  
 4-hidroxi-N-[(1S)-1-feniletil]-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 N-(1,3-benzotiazol-2-ilmetil)-4-hidroxi-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida,  
 N-[(1S)-1-(4-fluorofenil)etil]-4-hidroxi-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 N-[1-(4-fluorofenil)-1-metiletil]-4-hidroxi-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;

- 4-Hidroxi-*N*-[1-metil-1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]etil]-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 4-Hidroxi-*N*-(1-fenilciclopropil)-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
*N*-[(1S)-1-(4-cianofenil)etil]-4-hidroxi-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 4-Hidroxi-*N*-[(4-metoxifenil)(6-metilpiridin-3-il)metil]-2-piridazin-3-ilpirimidina-5-carboxamida;  
 5 4-Hidroxi-*N*-[(S)-(4-metoxifenil)(6-metilpiridin-3-il)metil]-2-piridazin-3-ilpirimidina-5-carboxamida;  
 4-Hidroxi-*N*-[(R)-(4-metoxifenil)(6-metilpiridin-3-il)metil]-2-piridazin-3-ilpirimidina-5-carboxamida;  
*N*-[2,4-Dimetoxifenil)(6-metilpiridin-2-il)metil]-4-hidroxi-2-piridazin-3-ilpirimidina-5-carboxamida;  
 4-hidroxi-*N*-[(1S)-1-(4-metoxifenil)etil]-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 4-hidroxi-*N*-[(4-metoxifenil)(4-metil-1,3-tiazol-2-il)metil]-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 10 4-hidroxi-*N*-[(S)-(4-metoxifenil)(4-metil-1,3-tiazol-2-il)metil]-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 4-hidroxi-*N*-[(R)-(4-metoxifenil)(4-metil-1,3-tiazol-2-il)metil]-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 4-hidroxi-*N*-[(4-metoxifenil)(6-metilpiridin-3-il)metil]-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 4-hidroxi-*N*-[(S)-(4-metoxifenil)(6-metilpiridin-3-il)metil]-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 4-hidroxi-*N*-[(R)-(4-metoxifenil)(6-metilpiridin-3-il)metil]-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 15 *N*-[(3-cianofenil)(4-metoxifenil)metil]-4-hidroxi-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida;  
*N*-[(S)-(3-cianofenil)(4-metoxifenil)metil]-4-hidroxi-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida;  
*N*-[(R)-(3-cianofenil)(4-metoxifenil)metil]-4-hidroxi-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida;  
*N*-[(4-cianofenil)(4-metoxifenil)metil]-4-hidroxi-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida;  
*N*-[(S)-(4-cianofenil)(4-metoxifenil)metil]-4-hidroxi-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 20 *N*-[(R)-(4-cianofenil)(4-metoxifenil)metil]-4-hidroxi-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida;  
*N*-[(4-cianofenil)(2,4-dimetoxifenil)metil]-4-hidroxi-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida;  
*N*-[(S)-(4-cianofenil)(2,4-dimetoxifenil)metil]-4-hidroxi-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida;  
*N*-[(R)-(4-cianofenil)(2,4-dimetoxifenil)metil]-4-hidroxi-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 25 4-hidroxi-*N*-[(4-hidroxifenil)(4-metoxifenil)metil]-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 4-hidroxi-*N*-[(S)-(4-hidroxifenil)(4-metoxifenil)metil]-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 4-hidroxi-*N*-[(R)-(4-hidroxifenil)(4-metoxifenil)metil]-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida;  
*N*-[1-(4-cianofenil)-3-metilbutil]-4-hidroxi-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida;  
*N*-[(4-cianofenil)(ciclohexil)metil]-4-hidroxi-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida;  
*N*-[(S)-(4-cianofenil)(ciclohexil)metil]-4-hidroxi-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 30 *N*-[(R)-(4-cianofenil)(ciclohexil)metil]-4-hidroxi-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida;  
*N*-[2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il(4-metoxifenil)metil]-4-hidroxi-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 4-hidroxi-*N*-[(4-metoxifenil)(6-metoxipiridin-3-il)metil]-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 4-hidroxi-*N*-[(S)-(4-metoxifenil)(6-metoxipiridin-3-il)metil]-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 4-hidroxi-*N*-[(R)-(4-metoxifenil)(6-metoxipiridin-3-il)metil]-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 35 *N*-[73-benzotiazol-2-il(4-metoxifenil)metil]-4-hidroxi-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 4-Hidroxi-*N*-[[4-(metoximetil)fenil](4-metoxifenil)metil]-2-piridazin-3-ilpirimidina-5-carboxamida;  
 4-Hidroxi-*N*-[[S)-(4-(metoximetil)fenil](4-metoxifenil)metil]-2-piridazin-3-ilpirimidina-5-carboxamida;  
 4-Hidroxi-*N*-[[R)-(4-(metoximetil)fenil](4-metoxifenil)metil]-2-piridazin-3-ilpirimidina-5-carboxamida;  
*N*-[bis[4-(metoximetil)fenil]metil]-4-hidroxi-2-piridazin-3-ilpirimidina-5-carboxamida;  
 40 *N*-[bis(6-metoxipiridin-3-il)metil]-4-hidroxi-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida;  
*N*-[bis(4-metoxifenil)metil]-4-hidroxi-2-piridin-2-ilpirimidina-5-carboxamida;  
*N*-(difenilmetil)-4-hidroxi-2-piridazin-3-ilpirimidina-5-carboxamida;  
 4-Hidroxi-*N*-(1-fenilciclohexil)-2-piridazin-3-ilpirimidina-5-carboxamida;  
*N*-(bifenil-4-ilmetil)-4-hidroxi-2-piridazin-3-ilpirimidina-5-carboxamida;  
 45 *N*-[2-(4-fluorofenil)etil]-4-hidroxi-2-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 4-Hidroxi-*N*-[(1S)-1-fenilpropil]-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
*N*-(bifenil-4-ilmetil)-4-hidroxi-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
*N*-(difenilmetil)-4-hidroxi-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
*N*-[(6-clloropiridin-3-il)metil]-4-hidroxi-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 50 *N*-(4-clorobencil)-4-hidroxi-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 Trifluoroacetato de *N*'-etil-4-hidroxi-*N*'-fenil-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 4-Hidroxi-*N*-[(1S)-1-(4-metilfenil)etil]-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
*N*-[(1S)-1-(4-bromofenil)etil]-4-hidroxi-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
*N*-[1-(4-bromofenil)-1-metiletil]-4-hidroxi-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 55 *N*-(4-benzoilbencil)-4-hidroxi-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
*N*-[bis(4-metoxifenil)metil]-4-hidroxi-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 4-hidroxi-*N*-[(1R,2S)-2-hidroxi-1,2-difeniletel]-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 4-hidroxi-*N*-[(1R)-2-hidroxi-1-feniletel]-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 trifluoroacetato de 4-hidroxi-*N*-[fenil(piridin-2-il)metil]-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 60 4-hidroxi-*N*-[(1S)-1-(3-metoxifenil)etil]-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 4-hidroxi-*N*-[(1R,2R)-2-hidroxi-1,2-difeniletel]-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 4-hidroxi-*N*-[(1R)-2-hidroxi-2-metil-1-fenilpropil]-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 4-hidroxi-*N*-[(1S)-1-(4-fenoxifenil)etil]-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 4-hidroxi-*N*-(2-metil-1-fenilpropil)-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 65 *N*-[(1S)-1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)etil]-4-hidroxi-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 4-hidroxi-2-(4-metil-1H-pirazol-1-il)-*N*-[(1S)-1-fenilpropil]pirimidina-5-carboxamida;

- 4-hidroxi-*N*-[(1*S*)-1-(4-metoxifenil)etil]-2-(4-metil-1*H*-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 trifluoroacetato de 4-hidroxi-*N*-[fenil(piridin-2-il)metil]-2-piridazin-3-ilpirimidina-5-carboxamida;  
 4-hidroxi-*N*-[(1*S*)-1-(4-fenoxifenil)etil]-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 4-hidroxi-*N*-[(1*R*,2*S*)-2-hidroxi-1,2-difeniletíl]-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 5 4-hidroxi-*N*-[(1*R*,2*R*)-2-hidroxi-1,2-difeniletíl]-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida;  
*N*-[(1*S*)-1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)etil]-4-hidroxi-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 4-hidroxi-2-(1*H*-pirazol-1-il)-*N*-{(1*S*)-1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]etil}pirimidina-5-carboxamida;  
 4-hidroxi-2-(1*H*-pirazol-1-il)-*N*-{(1*R*)-1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]etil}pirimidina-5-carboxamida;  
 4-hidroxi-*N*-{fenil[6-(trifluorometil)piridin-3-il]metil]-2-(1*H*-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 10 4-hidroxi-*N*-{(S)-fenil[6-(trifluorometil)piridin-3-il]metil]-2-(1*H*-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 4-hidroxi-*N*-{(N)fenil[6-(trifluorometil)piridin-3-il]metil]-2-(1*H*-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
*N*-[(2,4-dimetoxifenil)(6-metilpiridin-2-il)metil]-4-hidroxi-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 4-hidroxi-*N*-[(4-metoxifenil)(pirazin-2-il)metil]-2-(1*H*-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 4-hidroxi-*N*-[(4-metoxifenil)(quinolin-2-il)metil]-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 15 y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.
- En otra realización, los compuestos de la invención incluyen.
- 20 *N*-[bis(4-metoxifenil)metil]-4-hidroxi-2-piridazin-3-ilpirimidina-5-carboxamida;  
*N*-[bis(4-metoxifenil)metil]-4-hidroxi-2-piridazin-3-ilpirimidina-5-carboxamida  
 1,3-dihidroxi-2-(hidroximetil)propan-2-amonio;  
*N*-[bis(4-metoxifenil)metil]-4-hidroxi-2-piridazin-3-ilpirimidina-5-carboxamida de potasio,  
*N*-[bis(4-hidroxifenil)metil]-4-hidroxi-2-piridazin-3-ilpirimidina-5-carboxamida;  
 25 4-Hidroxi-*N*-(1-metil-1-feniletíl)-2-(1*H*-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
*N*-[(1*S*)-1-(4-bromofenil)etil]-4-hidroxi-2-piridazin-3-ilpirimidina-5-carboxamida;  
 4-Hidroxi-*N*-[(1*S*)-1-feniletíl]-2-(1*H*-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
*N*-(1,3-benzotiazol-2-ilmetil)-4-hidroxi-2-(2*H*-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida,  
*N*-[(1*S*)-1-(4-fluorofenil)etil]-4-hidroxi-2-(1*H*-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 30 *N*-[1-(4-fluorofenil)-1-metiletíl]-4-hidroxi-2-(1*H*-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 4-Hidroxi-*N*-[1-metil-1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]etil]-2-(1*H*-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 4-Hidroxi-*N*-(1-fenilciclopropil)-2-(1*H*-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
*N*-[(1*S*)-1-(4-cianofenil)etil]-4-hidroxi-2-(1*H*-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 4-Hidroxi-*N*-[(4-metoxifenil)(6-metilpiridin-3-il)metil]-2-piridazin-3-ilpirimidina-5-carboxamida;  
 35 *N*-[(2,4-Dimetoxifenil)(6-metilpiridin-2-il)metil]-4-hidroxi-2-piridazin-3-ilpirimidina-5-carboxamida;  
 4-hidroxi-*N*-[(1*S*)-1-(4-metoxifenil)etil]-2-(1*H*-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 4-hidroxi-*N*-[(4-metoxifenil)(4-metil-1,3-tiazol-2-il)metil]-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 4-hidroxi-*N*-{(S)-(4-metoxifenil)(4-metil-1,3-tiazol-2-il)metil]-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 4-hidroxi-*N*-{(R)-(4-metoxifenil)(4-metil-1,3-tiazol-2-il)metil]-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 40 4-hidroxi-*N*-[(4-metoxifenil)(6-metilpiridin-3-il)metil]-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 4-hidroxi-*N*-{(S)-(4-metoxifenil)(6-metilpiridin-3-il)metil]-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 4-hidroxi-*N*-{(R)-(4-metoxifenil)(6-metilpiridin-3-il)metil]-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida;  
*N*-[(3-cianofenil)(4-metoxifenil)metil]-4-hidroxi-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida;  
*N*-{(S)-(3-cianofenil)(4-metoxifenil)metil]-4-hidroxi-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 45 *N*-{(R)-(3-cianofenil)(4-metoxifenil)metil]-4-hidroxi-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida;  
*N*-[(4-cianofenil)(4-metoxifenil)metil]-4-hidroxi-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida;  
*N*-{(S)-(4-cianofenil)(4-metoxifenil)metil]-4-hidroxi-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida;  
*N*-{(R)-(4-cianofenil)(4-metoxifenil)metil]-4-hidroxi-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida;  
*N*-[(4-cianofenil)(2,4-dimetoxifenil)metil]-4-hidroxi-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 50 *N*-{(S)-(4-cianofenil)(2,4-dimetoxifenil)metil]-4-hidroxi-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida;  
*N*-{(R)-(4-cianofenil)(2,4-dimetoxifenil)metil]-4-hidroxi-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 4-hidroxi-*N*-[(4-hidroxifenil)(4-metoxifenil)metil]-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 4-hidroxi-*N*-{(S)-(4-hidroxifenil)(4-metoxifenil)metil]-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 4-hidroxi-*N*-{(R)-(4-hidroxifenil)(4-metoxifenil)metil]-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 55 *N*-[1-(4-cianofenil)-3-metilbutil]-4-hidroxi-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida;  
*N*-{(S)-1-(4-cianofenil)-3-metilbutil]-4-hidroxi-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida;  
*N*-{(R)-1-(4-cianofenil)-3-metilbutil]-4-hidroxi-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida;  
*N*-[(4-cianofenil)(ciclohexil)metil]-4-hidroxi-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida;  
*N*-{(S)-(4-cianofenil)(ciclohexil)metil]-4-hidroxi-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 60 *N*-{(R)-(4-cianofenil)(ciclohexil)metil]-4-hidroxi-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida;  
*N*-[2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il(4-metoxifenil)metil]-4-hidroxi-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 4-hidroxi-*N*-[(4-metoxifenil)(6-metoxipiridin-3-il)metil]-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 4-hidroxi-*N*-{(S)-(4-metoxifenil)(6-metoxipiridin-3-il)metil]-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 4-hidroxi-*N*-{(R)-(4-metoxifenil)(6-metoxipiridin-3-il)metil]-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 65 *N*-[1,3-benzotiazol-2-il(4-metoxifenil)metil]-4-hidroxi-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 4-Hidroxi-*N*-[[4-(metoximetil)fenil](4-metoxifenil)metil]-2-piridazin-3-ilpirimidina-5-carboxamida;

4-Hidroxi-*N*-[(*S*)-4-(metoximetil)fenil](4-metoxifenil)metil]-2-piridazin-3-ilpirimidina-5-carboxamida;  
 4-Hidroxi-*N*-[(*R*)-4-(metoximetil)fenil](4-metoxifenil)metil]-2-piridazin-3-ilpirimidina-5-carboxamida;  
*N*-[bis[4-(metoximetil)fenil]metil]-4-hidroxi-2-piridazin-3-ilpirimidina-5-carboxamida;  
*N*-[bis(6-metoxipiridin-3-il)metil]-4-hidroxi-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida;

5 y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

En otra realización de la invención,

10 *N*-[bis(4-metoxifenil)metil]-4-hidroxi-2-piridin-2-ilpirimidina-5-carboxamida;  
*N*-(difenilmetil)-4-hidroxi-2-piridazin-3-ilpirimidina-5-carboxamida;  
 4-Hidroxi-*N*-(1-fenilciclohexil)-2-piridazin-3-ilpirimidina-5-carboxamida;  
*N*-(bifenil-4-ilmetil)-4-hidroxi-2-piridazin-3-ilpirimidina-5-carboxamida;  
*N*-[2-(4-fluorofenil)etil]-4-hidroxi-2-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 15 4-hidroxi-*N*-[(1*S*)-1-fenilpropil]-2-(1*H*-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
*N*-(bifenil-4-ilmetil)-4-hidroxi-2-(1*H*-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
*N*-(difenilmetil)-4-hidroxi-2-(1*H*-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
*N*-[6-cloropiridin-3-il]metil]-4-hidroxi-2-(1*H*-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
*N*-(4-clorobencil)-4-hidroxi-2-(1*H*-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 20 Trifluoroacetato de *N*'-etil-4-hidroxi-*N*'-fenil-2-(1*H*-pirazol-1-il)pirimidina-5-carbohidrazida;  
 4-hidroxi-*N*-[(1*S*)-1-(4-metilfenil)etil]-2-(1*H*-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
*N*-[(1*S*)-1-(4-bromofenil)etil]-4-hidroxi-2-(1*H*-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
*N*-[1-(4-bromofenil)-1-metiletil]-4-hidroxi-2-(1*H*-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
*N*-(4-benzoilbencil)-4-hidroxi-2-(1*H*-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 25 *N*-[bis(4-metoxifenil)metil]-4-hidroxi-2-(1*H*-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 4-hidroxi-*N*-[(1*R*,2*S*)-2-hidroxi-1,2-difeniletal]-2-(1*H*-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 4-hidroxi-*N*-[(1*R*)-2-hidroxi-1-feniletal]-2-(1*H*-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 trifluoroacetato de 4-hidroxi-*N*-[fenil(piridin-2-il)metil]-2-(1*H*-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 4-hidroxi-*N*-[(1*S*)-1-(3-metoxifenil)etil]-2-(1*H*-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 30 4-hidroxi-*N*-[(1*R*,2*R*)-2-hidroxi-1,2-difeniletal]-2-(1*H*-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 4-hidroxi-*N*-[(1*R*)-2-hidroxi-2-metil-1-fenilpropil]-2-(1*H*-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 4-hidroxi-*N*-[(1*S*)-1-(4-fenoxifenil)etil]-2-(1*H*-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 4-hidroxi-*N*-(2-metil-1-fenilpropil)-2-(1*H*-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
*N*-[(1*S*)-1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)etil]-4-hidroxi-2-(1*H*-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 35 4-hidroxi-2-(4-metil-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-[(1*S*)-1-fenilpropil]pirimidina-5-carboxamida;  
 4-hidroxi-*N*-[(1*S*)-1-(4-metoxifenil)etil]-2-(4-metil-1*H*-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 trifluoroacetato de 4-hidroxi-*N*-[fenil(piridin-2-il)metil]-2-piridazin-3-ilpirimidina-5-carboxamida;  
 4-hidroxi-*N*-[(1*S*)-1-(4-fenoxifenil)etil]2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 4-hidroxi-*N*-[(1*R*,2*S*)-2-hidroxi-1,2-difeniletal]-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 40 4-hidroxi-*N*-[(1*R*,2*R*)-2-hidroxi-1,2-difeniletal]-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida;  
*N*-[(1*S*)-1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)etil]-4-hidroxi-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 4-hidroxi-2-(1*H*-pirazol-1-il)-*N*-[(1*S*)-1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]etil]pirimidina-5-carboxamida;  
 4-hidroxi-*N*-[fenil[6-(trifluorometil)piridin-3-il]metil]-2-(1*H*-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
*N*-[(2,4-dimetoxifenil)(6-metilpiridin-2-il)metil]-4-hidroxi-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 45 *N*-[(*S*)-(2,4-dimetoxifenil)(6-metilpiridin-2-il)metil]-4-hidroxi-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida;  
*N*-[(*R*)-(2,4-dimetoxifenil)(6-metilpiridin-2-il)metil]-4-hidroxi-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 4-hidroxi-*N*-[4-metoxifenil(pirazin-2-il)metil]-2-(1*H*-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 4-hidroxi-*N*-[4-metoxifenil(quinolin-2-il)metil]-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida;

50 y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

En una realización, los compuestos de la invención incluyen.

2-((4-Bromopiridin-2-il)-4-hidroxi-*N*-(1-metil-1-feniletal)pirimidina-5-carboxamida;  
 55 Ácido 2-((4-Hidroxi-5-[(1-metil-1-feniletal)amino]carbonil)pirimidin-2-il)isonicotínico;  
 Ácido 6-((5-[(4-fluorobencil)amino]carbonil)-4-hidroxi)pirimidin-2-il)nicotínico;  
 4-Hidroxi-*N*-(1-metil-1-feniletal)-2-piridazin-3-ilpirimidina-5-carboxamida;  
*N*-[bis(4-metoxifenil)metil]-4-hidroxi-2-piridazin-3-ilpirimidina-5-carboxamida;  
 Sal de *N*-[bis(4-metoxifenil)metil]-4-hidroxi-2-piridazin-3-ilpirimidina-5-carboxamida  
 60 1,3-dihidroxi-2-(hidroximetil)propan-2-amonio;  
 Sal potásica de *N*-[bis(4-metoxifenil)metil]-4-hidroxi-2-piridazin-3-ilpirimidina-5-carboxamida;  
*N*-[bis(4-hidroxifenil)metil]-4-hidroxi-2-piridazin-3-ilpirimidina-5-carboxamida;  
*N*-(4-fluorobencil)-4-hidroxi-2-piridin-2-ilpirimidina-5-carboxamida;  
 4-Hidroxi-*N*-(1-metil-1-feniletal)-2-(1*H*-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 65 *N*-[(1*S*)-1-(4-bromofenil)etil]-4-hidroxi-2-piridazin-3-ilpirimidina-5-carboxamida;  
*N*-(difenilmetil)-4-hidroxi-2-piridazin-3-ilpirimidina-5-carboxamida;

- 4-Hidroxi-*N*-(1-fenilciclohexil)-2-piridazin-3-ilpirimidina-5-carboxamida;  
*N*-(bifenil-4-ilmetil)-4-hidroxi-2-piridazin-3-ilpirimidina-5-carboxamida;  
*N*-(bifenil-3-ilmetil)-4-hidroxi-2-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 4-hidroxi-*N*-(1-metil-1-feniletíl)-2-(1,3-tiazol-4-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 5 2-((3,5-Dimetil-1H-pirazol-1-il)-4-hidroxi-*N*-[4-(trifluorometoxi)bencil]pirimidina-5-carboxamida;  
*N*-[1-(4-fluorofenil)etil]-4-hidroxi-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
*N*-[(1S)-1-(4-fluorofenil)etil]-4-hidroxi-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
*N*-[(1R)-1-(4-fluorofenil)etil]-4-hidroxi-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
*N*-[1-(4-fluorofenil)-1-metiletíl]-4-hidroxi-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 10 4-Hidroxi-*N*-{1-metil-1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]etil}-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida,  
*N*-(4-clorobencil)-4-hidroxi-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 Trifluoroacetato de *N*-etil-4-hidroxi-*N*-fenil-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carbohidrazida;  
 4-hidroxi-*N*-(4-metilbencil)-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 4-hidroxi-*N*-[(1R)-1-(4-metilfenil)etil]-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 15 4-hidroxi-*N*-[(1S)-1-(4-metilfenil)etil]-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 Trifluoroacetato de 4-hidroxi-*N*-piperidin-1-il-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 5-((Piperidin-1-ilcarbonil)-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-ol);  
*N*-(4-terc-butilciclohexil)-4-hidroxi-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 4-Hidroxi-*N*-[(4R)-3-oxoisoxazolidin-4-il]-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 20 *N*-[(1R)-1-ciclohexiletíl]-4-hidroxi-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
*N*-[(1S)-1-ciclohexiletíl]-4-hidroxi-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-3-carboxamida;  
 trifluoroacetato de 4-hidroxi-2-(1H-pirazol-1-il)-*N*-(1-piridin-4-iletíl)pirimidina-5-carboxamida;  
 4-Hidroxi-*N*-(1-fenilciclopropil)-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 trifluoroacetato de 4-hidroxi-*N,N*-difenil-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carbohidrazida;  
 25 *N*-[[6-(4-fluorofenil)piridin-3-il]metil]-4-hidroxi-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
*N*-[[5-(4-fluorofenil)pirazin-2-il]metil]-4-hidroxi-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
*N*-[[6-cianopiridin-3-il]metil]-4-hidroxi-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 ácido 1-((4-Hidroxi-5-[[[1-metil-1-feniletíl]amino]carbonil]pirimidina-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico);  
 30 *N*-[bis(4-metoxifenil)metil]-4-hidroxi-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 4-hidroxi-*N*-[4-(4-metilfenoxi)bencil]-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
*N*-(1-etil-1-fenilpropil)-4-hidroxi-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
*N*-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-ilmetil)-4-hidroxi-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
*N*-9H-fluoren-9-il-4-hidroxi-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 35 4-[[[4-hidroxi-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-5-il]carbonil]amino]metil]benzoato de metilo;

y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

En otra realización de la invención, los compuestos incluyen:

- 40 2-((4-Bromopiridin-2-il)-4-hidroxi-*N*-(1-metil-1-feniletíl)pirimidina-5-carboxamida;  
 Ácido 2-((4-Hidroxi-5-[[[1-metil-1-feniletíl]amino]carbonil]pirimidin-2-il)isonicotínico);  
 Ácido 6-((5-[[[4-fluorobencil]amino]carbonil]-4-hidroxi]pirimidin-2-il)nicotínico);  
 4-Hidroxi-*N*-(1-metil-1-feniletíl)-2-piridazin-3-ilpirimidina-5-carboxamida;  
*N*-[bis(4-metoxifenil)metil]-4-hidroxi-2-piridazin-3-ilpirimidina-5-carboxamida;  
 45 Sal de *N*-[bis(4-metoxifenil)metil]-4-hidroxi-2-piridazin-3-ilpirimidina-5-carboxamida  
 1,3-dihidroxi-2-(hidroximetil)propan-2-amonio;  
 Sal potásica de *N*-[bis(4-metoxifenil)metil]-4-hidroxi-2-piridazin-3-ilpirimidina-5-carboxamida;  
*N*-[bis(4-hidroxifenil)metil]-4-hidroxi-2-piridazin-3-ilpirimidina-5-carboxamida;  
*N*-(4-fluorobencil)-4-hidroxi-2-piridin-2-ilpirimidina-5-carboxamida;  
 50 4-Hidroxi-*N*-(1-metil-1-feniletíl)-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
*N*-[(1S)-1-(4-bromofenil)etil]-4-hidroxi-2-piridazin-3-ilpirimidina-5-carboxamida;  
*N*-(difenilmetil)-4-hidroxi-2-piridazin-3-ilpirimidina-5-carboxamida;  
 4-Hidroxi-*N*-(1-fenilciclohexil)-2-piridazin-3-ilpirimidina-5-carboxamida;  
*N*-(bifenil-4-ilmetil)-4-hidroxi-2-piridazin-3-ilpirimidina-5-carboxamida;  
*N*-(bifenil-3-ilmetil)-4-hidroxi-2-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 55 4-hidroxi-*N*-(1-metil-1-feniletíl)-2-(1,3-tiazol-4-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 2-((3,5-Dimetil-1H-pirazol-1-il)-4-hidroxi-*N*-[4-(trifluorometoxi)bencil]pirimidina-5-carboxamida;  
*N*-[1-(4-fluorofenil)etil]-4-hidroxi-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
*N*-[(1S)-1-(4-fluorofenil)etil]-4-hidroxi-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
*N*-[(1R)-1-(4-fluorofenil)etil]-4-hidroxi-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 60 *N*-[1-(4-fluorofenil)-1-metiletíl]-4-hidroxi-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 4-Hidroxi-*N*-{1-metil-1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]etil}-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida, y sus sales y  
 solvatos farmacéuticamente aceptables.

- 65 En otra realización más de la invención, los compuestos incluyen:



2-((4-Bromopiridin-2-il)-4-hidroxi-*N*-(1-metil-1-feniletil)pirimidina-5-carboxamida;  
 Ácido 2-((4-Hidroxi-5-[[1-metil-1-feniletil]amino]carbonil)pirimidin-2-il)isonicotínico;  
 Ácido 6-((5-[[4-fluorobencil]amino]carbonil)-4-hidroxi-2-il)nicotínico;  
 4-Hidroxi-*N*-(1-metil-1-feniletil)-2-piridazin-3-ilpirimidina-5-carboxamida;  
 5 *N*-[bis(4-metoxifenil)metil]-4-hidroxi-2-piridazin-3-ilpirimidina-5-carboxamida;  
 Sal de *N*-[bis(4-metoxifenil)metil]-4-hidroxi-2-piridazin-3-ilpirimidina-5-carboxamida  
 1,3-dihidroxi-2-(hidroximetil)propan-2-amonio;  
 Sal potásica de *N*-[bis(4-metoxifenil)metil]-4-hidroxi-2-piridazin-3-ilpirimidina-5-carboxamida;  
*N*-[bis(4-hidroxifenil)metil]-4-hidroxi-2-piridazin-3-ilpirimidina-5-carboxamida;  
 10 *N*-(4-fluorobencil)-4-hidroxi-2-piridin-2-ilpirimidina-5-carboxamida;  
 4-Hidroxi-*N*-(1-metil-1-feniletil)-2-(1*H*-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
*N*-[(1*S*)-1-(4-bromofenil)etil]-4-hidroxi-2-piridazin-3-ilpirimidina-5-carboxamida;  
*N*-(difenilmetil)-4-hidroxi-2-piridazin-3-ilpirimidina-5-carboxamida;  
 4-Hidroxi-*N*-(1-fenilciclohexil)-2-piridazin-3-ilpirimidina-5-carboxamida;  
 15 *N*-(bifenil-4-ilmetil)-4-hidroxi-2-piridazin-3-ilpirimidina-5-carboxamida;  
*N*-(bifenil-3-ilmetil)-4-hidroxi-2-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 4-hidroxi-*N*-(1-metil-1-feniletil)-2-(1,3-tiazol-4-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 2-((3,5-Dimetil-1*H*-pirazol-1-il)-4-hidroxi-*N*-[4-(trifluorometoxi)bencil]pirimidina-5-carboxamida;  
*N*-[1-(4-fluorofenil)etil]-4-hidroxi-2-(1*H*-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 20 *N*-[(1*S*)-1-(4-fluorofenil)etil]-4-hidroxi-2-(1*H*-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
*N*-[(1*R*)-1-(4-fluorofenil)etil]-4-hidroxi-2-(1*H*-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
*N*-[1-(4-fluorofenil)-1-metiletil]-4-hidroxi-2-(1*H*-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 4-Hidroxi-*N*-[1-metil-1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]etil]-2-(1*H*-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida, y sus sales y  
 solvatos farmacéuticamente aceptables.

25 En otra realización de la invención, los compuestos de la invención incluyen:

2-((4-Bromopiridin-2-il)-4-hidroxi-*N*-(1-metil-1-feniletil)pirimidina-5-carboxamida;  
 Ácido 2-((4-Hidroxi-5-[[1-metil-1-feniletil]amino]carbonil)pirimidin-2-il)isonicotínico;  
 30 Ácido 6-((5-[[4-fluorobencil]amino]carbonil)-4-hidroxi-2-il)nicotínico;  
 4-Hidroxi-*N*-(1-metil-1-feniletil)-2-piridazin-3-ilpirimidina-5-carboxamida;  
*N*-[bis(4-metoxifenil)metil]-4-hidroxi-2-piridazin-3-ilpirimidina-5-carboxamida;  
 Sal de *N*-[bis(4-metoxifenil)metil]-4-hidroxi-2-piridazin-3-ilpirimidina-5-carboxamida  
 35 1,3-dihidroxi-2-(hidroximetil)propan-2-amonio;  
 Sal potásica de *N*-[bis(4-metoxifenil)metil]-4-hidroxi-2-piridazin-3-ilpirimidina-5-carboxamida;  
*N*-[bis(4-hidroxifenil)metil]-4-hidroxi-2-piridazin-3-ilpirimidina-5-carboxamida;  
*N*-(4-fluorobencil)-4-hidroxi-2-piridin-2-ilpirimidina-5-carboxamida; y sus sales y solvatos farmacéuticamente  
 aceptables.

40 En otra realización de la invención, los compuestos incluyen:

*N*-[bis(4-metoxifenil)metil]-4-hidroxi-2-piridazin-3-ilpirimidina-5-carboxamida;  
 Sal de *N*-[bis(4-metoxifenil)metil]-4-hidroxi-2-piridazin-3-ilpirimidina-5-carboxamida  
 45 1,3-dihidroxi-2-(hidroximetil)propan-2-amonio;  
 Sal potásica de la *N*-[bis(4-metoxifenil)metil]-4-hidroxi-2-piridazin-3-ilpirimidina-5-carboxamida,  
*N*-[bis(4-hidroxifenil)metil]-4-hidroxi-2-piridazin-3-ilpirimidina-5-carboxamida; y sus sales y solvatos  
 farmacéuticamente aceptables.

En una variante de esta realización, los compuestos incluyen:  
 50 *N*-[bis(4-metoxifenil)metil]-4-hidroxi-2-piridazin-3-ilpirimidina-5-carboxamida y sus sales y solvatos farmacéuticamente  
 aceptables, incluyendo, por ejemplo, Sal de  
*N*-[bis(4-metoxifenil)metil]-4-hidroxi-2-piridazin-3-ilpirimidina-5-carboxamida  
 1,3-dihidroxi-2-(hidroximetil)propan-2-amonio; y la sal potásica de  
*N*-[bis(4-metoxifenil)metil]-4-hidroxi-2-piridazin-3-ilpirimidina-5-carboxamida;

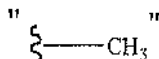
55 En otra variante de esta realización, los compuestos incluyen *N*-[bis(4-hidroxifenil)metil]-4-hidroxi-2-  
 piridazin-3-ilpirimidina-5-carboxamida, y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

En otra realización, los compuestos de la invención incluyen:

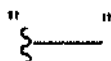
60 2-((4-Bromopiridin-2-il)-4-hidroxi-*N*-(1-metil-1-feniletil)pirimidina-5-carboxamida;  
 Ácido 2-((4-Hidroxi-5-[[1-metil-1-feniletil]amino]carbonil)pirimidin-2-il)isonicotínico;  
 Ácido 6-((5-[[4-fluorobencil]amino]carbonil)-4-hidroxi-2-il)nicotínico;  
 4-Hidroxi-*N*-(1-metil-1-feniletil)-2-piridazin-3-ilpirimidina-5-carboxamida;  
 65 *N*-(4-fluorobencil)-4-hidroxi-2-piridin-2-ilpirimidina-5-carboxamida; y sus sales y solvatos farmacéuticamente  
 aceptables.

Las representaciones estructurales de los compuestos que tienen sustituyentes que terminan con un grupo metilo pueden presentar el grupo metilo terminal utilizando tanto los caracteres "CH<sub>3</sub>", por ejemplo "-CH<sub>3</sub>" o utilizando una línea recta que representa la presencia del grupo metilo, p. ejemplo, "-" es decir,

5



y

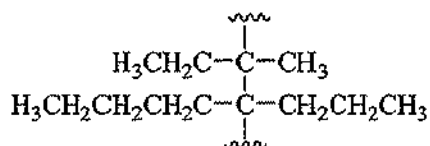


10

que tienen significados equivalentes.

Para definiciones variables que contienen términos que tienen términos repetidos, por ejemplo, (CR<sup>i</sup>R<sup>j</sup>)<sub>r</sub>, donde r es el entero 2, R<sup>i</sup> es una variable definida, y R<sup>j</sup> es una variable definida, el valor de R<sup>i</sup> puede diferir en cada caso en que se produce, y el valor de R<sup>j</sup> puede diferir en cada caso en que se produce, Por ejemplo, si R<sup>i</sup> y R<sup>j</sup> se seleccionan de manera independiente entre el grupo que consiste en metilo, etilo, propilo y butilo, a continuación (CR<sup>i</sup>R<sup>j</sup>)<sub>2</sub> pueden ser

15



## 20 Isómeros ópticos - Diastereómeros - isómeros geométricos - Tautómeros

Los compuestos descritos en el presente documento pueden contener un centro asimétrico y pueden por tanto existir como enantiómeros. Cuando los compuestos de acuerdo con la invención tienen dos o más centros asimétricos, pueden existir adicionalmente como diastereómeros. La presente invención incluye todos los estereoisómeros posibles como enantiómeros resueltos absolutamente puros, sus mezclas racémicas, así como las mezclas de los diastereómeros. La Fórmula I anterior se muestra sin una estereoquímica definitiva en determinadas posiciones. La presente invención incluye todos los estereoisómeros de Fórmula I y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables. A no ser que se mencione específicamente otra cosa, La referencia a un isómero se aplica a cualquiera de los posibles isómeros. Siempre que no se especifique la composición isomérica, se incluyen todos los posibles isómeros. Las parejas diastereoisoméricas de enantiómeros se pueden separar mediante, por ejemplo, cristalización fraccionada en un disolvente adecuado, y la pareja de enantiómeros obtenida de esta manera puede resolverse en estereoisómeros individuales por medios convencionales, por ejemplo, mediante la utilización de un ácido o base ópticamente activo como un agente de resolución o en una columna de HPLC quiral. Además, cualquier enantiómero o diastereómero de un compuesto de la Fórmula I general puede obtenerse mediante síntesis estereoespecífica utilizando materiales o reactivos de partida ópticamente puros de configuración conocida.

25

30

35

Cuando los compuestos descritos en el presente documento contienen dobles enlaces olefínicos, a no ser que se indique otra cosa, se entiende que dichos dobles enlaces incluyen los isómeros geométricos E y Z.

40

Algunos de los compuestos descritos en el presente documento pueden existir con diferentes puntos de unión del hidrógeno, denominados tautómeros. Por ejemplo, compuestos que incluyen grupos carbonil -CH<sub>2</sub>C(O)- (formas ceto) pueden experimentar tautomerismo para formar grupos hidroxilo -CH=C(OH)- (formas enol). Ambas formas ceto y enol, tanto de forma individual como sus mezclas, están incluidas en el alcance de la presente invención.

## 45 Sales

Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales metálicas (inorgánicas) y las sales orgánicas; una lista de las cuales se proporciona en el Remington's Pharmaceutical Sciences, 17<sup>a</sup> Edición, pg. 1418 (1985). Es bien conocido para un experto en la materia que una forma de sal adecuada se selecciona basándose en la estabilidad física y química, fluidez, higroscopia y solubilidad. La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a sales preparadas a partir de bases o ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables. Cuando el compuesto de la presente invención es ácido, su sal correspondiente puede prepararse a partir de bases inorgánicas o bases orgánicas. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen sales de aluminio, amonio, calcio, cobre (cúpricas y cuprosas), férricas, ferrosas, litio, magnesio, manganeso (mangánicas y manganosas), de potasio, sodio, cinc y similares. Se prefieren las sales de amonio, calcio, magnesio, potasio y sodio. Las sales preparadas a partir de bases orgánicas incluyen sales de aminas primarias, secundarias, y terciarias derivadas de fuentes que se producen naturalmente y fuentes sintéticas. Las bases orgánicas no tóxicas farmacéuticamente aceptables a partir de las cuales se pueden formar bases incluyen, por ejemplo, arginina, betaína, cafeína, colina, N,N'-dibenciletilendiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, dicitlohexilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de

50

55

60

poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trietilamina, tripropilamina, trometamina y similares.

5 Cuando el compuesto de la presente invención es básico, su sal correspondiente puede prepararse convenientemente a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos. Dichos ácidos adecuados incluyen, por ejemplo, acético, benenosulfónico, benzoico, canforsulfónico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glutámico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, múcico, nítrico, pamoico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, ácido p-toluenosulfónico y similares. Se prefieren los ácidos cítrico, bromhídrico, clorhídrico, maleico, fosfórico, sulfúrico, y tartárico.

## 10 **Solvatos**

15 La presente invención incluye en su alcance solvatos de los compuestos de Fórmula I. Tal como se utiliza en el presente documento, el término "solvato" se refiere a un complejo de estequiometría variable formado por un soluto (es decir, un compuesto de Fórmula I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y un disolvente que no interfiere con la actividad biológica del soluto. Los ejemplos de disolventes incluyen, pero no se limitan a agua, etanol, y ácido acético. Cuando el disolvente es agua, el solvato se conoce como hidrato; el hidrato incluye, pero sin limitación, hemi-, mono, sesqui-, di- y trihidratos.

## 20 **Utilidades**

25 Los compuestos de la presente invención son inhibidores de las prolin hidroxilasas del factor inducible por hipoxia (HIF), y como tales son útiles en el tratamiento y la prevención de enfermedades y dolencias en las que es deseable la modulación de HIF, tales como anemia e isquemia. Se pueden utilizar los compuestos de la invención de una manera selectiva y controlada para inducir la estabilización del factor inducible por hipoxia y para estimular rápidamente y de manera reversible la producción y la secreción de eritropoyetina. Por consiguiente, se describe un método para tratar o prevenir una enfermedad o dolencia en un mamífero, cuyo tratamiento o prevención se efectúa o facilita mediante la inhibición de la prolin hidroxilasa de HIF, que comprende administrar una cantidad de un compuesto de Fórmula I que es eficaz para inhibir la prolin hidroxilasa de HIF. La presente invención incluye además la utilización de un compuesto de Fórmula I en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o dolencia modulada por la prolin hidroxilasa de HIF que es anemia o isquemia.

35 Se describe también un método para potenciar la producción endógena de eritropoyetina en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad de un compuesto de Fórmula I que es eficaz para potenciar la producción endógena de eritropoyetina.

40 se describe además un método para tratar la anemia en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I. "Anemia" incluye, pero sin limitación, anemia por enfermedad renal crónica, anemia inducida por quimioterapia, (por ejemplo, anemia resultante de regímenes de fármacos antiviricos para enfermedades infecciosas, tales como VIH y virus de la hepatitis C), anemia por enfermedad crónica, anemia asociada con dolencias cancerosas, anemia resultante de tratamiento de radiación para el cáncer, anemias por trastornos inmunes crónicos tales como artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria del intestino, y lupus, y anemias debidas a menstruación o a senectud o en otros individuos con deficiencias de procesamiento de hierro tales como las de los individuos que tienen hierro pero que son incapaces de utilizarlo adecuadamente

45 Se describe un método para tratar enfermedades isquémicas en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I.

## **Terapias combinadas**

50 Los compuestos de Fórmula I se pueden utilizar en combinación con otros fármacos que se utilizan en el tratamiento/prevención/supresión o mejora de las enfermedades o dolencias para las cuales los compuestos de Fórmula I son útiles. se pueden administrar dichos fármacos diferentes, mediante una ruta en una cantidad comúnmente utilizada del anterior, de forma simultánea o secuencial con un compuesto de Fórmula I. Cuando se utiliza un compuesto de Fórmula I de forma simultánea con uno o más fármacos diferentes, se prefiere una composición farmacéutica que contiene dichos fármacos diferentes además del compuesto de Fórmula I. Por consiguiente, Las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen aquellas que contienen también uno o más principios activos diferentes, además de un compuesto de Fórmula I.

## 60 **Ruta de administración/Dosificación**

65 Los compuestos de la presente invención se pueden administrar para el tratamiento o la prevención de trastornos, enfermedades y dolencias de acuerdo con la invención mediante cualquier medio que dé lugar al contacto del compuesto del principio activo con el sitio de acción en el cuerpo de un animal de sangre caliente. Por ejemplo, la administración puede ser por vía oral, tópica, incluyendo una vía transdérmica, ocular, bucal, intranasal, por inhalación, intravaginal, rectal, intracisternal y parenteral. El término "parenteral" tal como se utiliza en el presente documento se refiere a modos de administración que incluyen la inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular o

infusión, intraesternal e intraperitoneal. Para el fin de esta divulgación, un animal de sangre caliente es un miembro del reino animal que posee un mecanismo homeostático e incluye mamíferos y pájaros.

5 Los compuestos se pueden administrar mediante cualquier medio convencional disponible para su utilización junto con compuestos farmacéuticos, bien como agentes terapéuticos individuales o combinados con agentes terapéuticos. Se pueden administrar solos, pero se administran generalmente con un vehículo farmacéutico seleccionado sobre la base de la ruta de administración escogida y de la práctica farmacéutica normalizada.

10 La dosificación administrada será dependiente de la edad, salud y peso del receptor, la extensión de la enfermedad, tipo de tratamiento concurrente, en su caso, la frecuencia del tratamiento y la naturaleza del efecto deseado. Habitualmente, una dosificación diaria de compuesto de principio activo estará entre aproximadamente 0,1-2000 miligramos por día. De forma habitual, de 10 a 500 miligramos por día en una o más aplicaciones es eficaz para obtener los resultados deseados. Estas dosificaciones son cantidades eficaces para el tratamiento y la prevención de los trastornos, enfermedades y dolencias descritas anteriormente, por ejemplo, anemia.

15

### **Composiciones farmacéuticas**

20 Otro aspecto de la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula I y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Se pretende que el término "composición", como en composición farmacéutica, abarque un producto que comprende el(los) principio(s) activo(s), y el(los) ingrediente(s) inerte(s) (excipientes farmacéuticamente aceptables) que componen el vehículo, así como cualquier producto que sea el resultado, directa o indirectamente, de la combinación, complejación o agregación de cualesquiera dos o más de los ingredientes, o de la disociación de uno o más de los ingredientes, o de otros tipos de reacciones o interacciones de uno o más de los ingredientes. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención abarcan cualquier composición preparada premezclando un compuesto de Fórmula I, principio(s) activo(s) adicionales, y excipientes farmacéuticamente aceptables.

25

30 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden un compuesto representado por la Fórmula I (o una sal o solvato de los mismos farmacéuticamente aceptable) como un principio activo, un vehículo farmacéuticamente aceptable y otros ingredientes o adyuvantes terapéuticos. Las composiciones incluyen composiciones adecuadas para la administración por vía oral, rectal, tópica, y parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, e intravenosa), aunque la ruta más adecuada en cualquier caso dependerá del hospedador concreto, y de la naturaleza y la gravedad de las dolencias para las cuales se está administrando el principio activo. Las composiciones farmacéuticas pueden presentarse de forma conveniente en una forma farmacéutica unitaria y se pueden preparar mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en farmacopea.

35

40 El principio activo se puede administrar por vía oral en formas farmacéuticas sólidas, tales como cápsulas, comprimidos, trociscos, grageas, gránulos y polvos, o en formas farmacéuticas líquidas, tales como elixires, jarabes, emulsiones, dispersiones, y suspensiones. El principio activo también se puede administrar por vía parenteral, en formas farmacéuticas líquidas estériles, tales como dispersiones, suspensiones o disoluciones. Otras formas farmacéuticas que se pueden utilizar también para administrar el principio activo como una pomada, crema, gotas, parches transdérmicos o polvos para la administración tópica, como una disolución oftálmica o formación para suspensión, es decir, colirios, para la administración ocular, como un pulverizador en aerosol o una composición en polvo para inhalación o para administración intranasal, o como una crema, pomada, pulverización o supositorio para la administración rectal o vaginal.

45

50 Las cápsulas de gelatina contienen el principio activo y vehículos en polvo, tales como lactosa, almidón, derivados de celulosa, estearato de magnesio, ácido esteárico, y similares. Se pueden utilizar diluyentes similares para preparar comprimidos fabricados por compresión. Los comprimidos y las cápsulas se pueden fabricar como productos de liberación sostenida para proporcionar una liberación continua de medicación durante un periodo de horas. Los comprimidos fabricados por compresión pueden ser de azúcar revestido o de película revestida para enmascarar cualquier sabor desagradable y proteger el comprimido de la atmósfera, o revestidos entéricamente para la desintegración selectiva en el tracto gastrointestinal.

55

Las formas farmacéuticas líquidas para la administración oral pueden contener agentes colorantes y aromatizantes para aumentar la aceptación del paciente.

60

65 En general, agua, un aceite adecuado, solución salina, una disolución acuosa de dextrosa (glucosa), y disoluciones de azúcares y glicoles relacionados tales como propilenglicol o polietilenglicoles son vehículos adecuados para disoluciones parenterales. Las disoluciones para la administración parenteral contienen preferentemente una sal soluble en agua del principio activo, agentes estabilizantes adecuados, y si es necesario, sustancias tampón. Agentes antioxidantes tales como bisulfito de sodio, sulfito de sodio, o ácido ascórbico, tanto solos como combinados, son agentes estabilizantes adecuados. Se utilizan también el ácido cítrico y sus sales y EDTA sódico. Además, las disoluciones parenterales pueden contener conservantes, tales como cloruro de benzalconio, metil o propilparabeno, y clorobutanol,

Se describen vehículos farmacéuticos adecuados en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, A. Osol, un texto de referencia estándar en este campo.

5 Para la administración mediante inhalación, los compuestos de la presente invención pueden administrarse de manera conveniente en la forma de una presentación para pulverización en aerosol a partir de envases o nebulizadores presurizados. Se pueden administrar también los compuestos como polvos que se pueden formular y la composición en polvo se puede inhalar con la ayuda de un dispositivo inhalador de polvo mediante insuflación. El sistema de administración preferido para inhalación es un aerosol para inhalación de dosis medida (MDI), que se puede formular como una suspensión o disolución de un compuesto de Fórmula I en propelentes adecuados, tales como fluorocarbonos o hidrocarburos.

15 Para la administración ocular, se puede formular una preparación oftálmica con una disolución o suspensión en un porcentaje en peso adecuado de los compuestos de Fórmula I en un vehículo oftálmico adecuado, de tal manera que el compuesto se mantiene en contacto con la superficie ocular durante un periodo de tiempo suficiente para permitir al compuesto penetrar en las regiones de la córnea e interna del ojo.

Las formas farmacéuticas útiles para la administración de los compuestos de la presente invención incluyen, pero sin limitación: cápsulas de gelatina dura y blanda, comprimidos, inyectables parenterales, y suspensiones orales.

20 Se prepararon un gran número de cápsulas unitarias cargando cápsulas de gelatina dura de dos piezas normalizadas cada una con 100 miligramos de principio activo en polvo, 150 miligramos de lactosa, 50 miligramos de celulosa, y 6 miligramos de estearato de magnesio.

25 Una mezcla de principio activo en un aceite digerible tal como aceite de soja, aceite de semillas de algodón o aceite de oliva se prepara e inyecta por medio de una bomba de desplazamiento positivo en gelatina para formar cápsulas de gelatina blanda que contienen 100 miligramos del principio activo. Las cápsulas se lavaron y secaron.

30 Se prepararon un gran número de comprimidos mediante procedimientos convencionales de tal manera que la unidad de dosificación es de 100 miligramos del principio activo, 0,2 miligramos de dióxido de silicio coloidal, 5 miligramos de estearato de magnesio, 275 miligramos de celulosa microcristalina, 11 miligramos de almidón y 98,8 gramos de lactosa. Se pueden aplicar revestimientos adecuados para aumentar la palatabilidad o el retraso de la absorción.

35 Se preparó una composición parenteral adecuada para la administración mediante inyección agitando 1,5% en peso del principio activo en un 10% de volumen de propilenglicol. La disolución se preparó hasta un volumen con agua para inyección y se esterilizó.

40 Se preparó una suspensión acuosa para la administración oral de tal manera que cada 5 mililitros contienen 100 miligramos de principio activo finamente dividido, 100 miligramos de carboximetilcelulosa de sodio, 5 miligramos de benzoato de sodio, 1,0 gramos de disolución de sorbitol, U.S.P., y 0,025 mililitros de vainillina.

45 Se pueden utilizar generalmente las mismas formas de dosificación cuando los compuestos de la presente invención se administran por etapas e junto con otro agente terapéutico. Cuando los fármacos se administran en una combinación física, la forma de dosificación y la ruta de administración deben seleccionarse dependiendo de la compatibilidad de los fármacos combinados. De esta manera se entiende que el término administración simultánea incluye la administración de los dos agentes de forma simultánea o secuencial, o alternativamente como una dosis fija combinada de los dos componentes activos.

50 Se pueden administrar los compuestos de la invención como el único principio activo o en combinación con un segundo principio activo, incluyendo otros principios activos conocidos por ser útiles para mejorar el nivel de eritropoyetina en un paciente.

Abreviaturas utilizadas en la descripción de la preparación de los compuestos de la presente invención

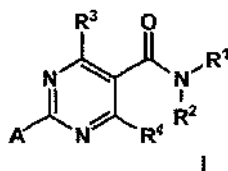
55	AcOH	Acido acético
	ac	Acuoso
	salmuera	Disolución saturada acuosa de cloruro de sodio
	CDI	1,1'-carbonildiimidazol
	CO	Monóxido de carbono
	DCM	Diclorometano
60	Dppf	1,1"-bis(difenilfosfino)ferroceno
		DBU 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
		DIEA N,N-diisopropiletilamina
		DMAP 4-N,N-dimetilaminopiridina
		DMF N,N-dimetilformamida
65		DMSO Dimetil sulfóxido
		EtOAc Acetato de etilo

	Et(et) Etilo
	EtOH Etanol
	Et <sub>2</sub> O o éter Dietil éter
5	g Gramos
	h o hr Hora
	HATU hexafluorofosfato de 0-(7-Azabenzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio
	HCl Ácido clorhídrico
	HPLC Cromatografía líquida de alto rendimiento
10	<i>i</i> -PrOH o IPA Alcohol isopropílico
	m-CPBA Ácido 3-cloroperbenzoico
	mg Miligramos
	ml Mililitros
	mmol Milimol
15	MeCN Acetonitrilo
	MeOH Metanol
	min Minutos
	ms o MS Espectro de masas
	µg Microgramo(s)
20	µl Microlitros
	NaHSO <sub>4</sub> bisulfato de sodio
	NaOEt Etóxido de sodio
	NaOMe Metóxido de sodio
	Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> Sulfato de sodio
25	NH <sub>4</sub> Cl cloruro de amonio
	NH <sub>4</sub> OH hidróxido de amonio
	R <sub>t</sub> Tiempo de retención
	ta Temperatura ambiente
	TFA Ácido trifluoroacético
30	THF Tetrahidrofurano

### **Síntesis**

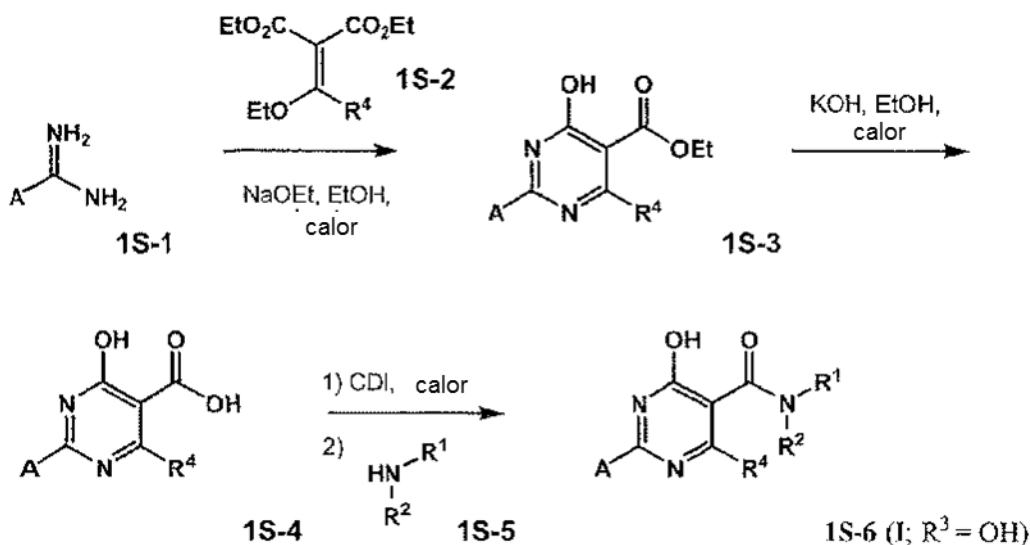
Los compuestos de la presente invención se pueden preparar empleando reacciones tal como se muestra en los siguientes esquemas, además de otras manipulaciones normalizadas que se conocen en la bibliografía o que se ejemplifican en los procedimientos experimentales. Los siguientes esquemas ilustrativos, por lo tanto, no están limitados por los compuestos relacionados o por cualquier sustituyente concreto empleado a fines ilustrativos. La numeración de los sustituyentes tal como se muestra en los esquemas no se correlaciona necesariamente con la utilizada en las reivindicaciones y a menudo, por claridad, un único sustituyente se muestra unido al compuesto en lugar de los múltiples sustituyentes que se permiten en las definiciones de Fórmula I definidas anteriormente.

Los siguientes esquemas y descripciones ilustran los métodos que se pueden emplear para la síntesis de los novedosos compuestos descritos en la presente invención. Todos los sustituyentes son como se ha definido anteriormente a no ser que se indique otra cosa. Se pueden emplear diversas estrategias conocidas en la bibliografía de la síntesis orgánica para la preparación de los compuestos del título de fórmula general I. La elección del método empleado se ve afectada por la selección de los grupos sustituyentes adecuados (R<sup>1</sup> a R<sup>4</sup> y A) en los compuestos del título de fórmula general I.



Se ilustra un método generalmente útil para la síntesis de los compuestos del título de la fórmula general I donde el sustituyente R<sup>3</sup> es un grupo hidroxilo en el Esquema de reacción 1.

## Esquema 1



5

Este método implica la síntesis inicial de un 4-hidroxipirimidina-5-carboxilato de alquilo sustituido de fórmula general **1S-3**. Después de finalizar la síntesis de este sistema heterocíclico, se hidroliza a continuación el grupo éster y el ácido resultante se convierte en una amida de fórmula general **I**. El método para la síntesis de los 4-hidroxipirimidina-5-carboxilatos de alquilo presentados en el esquema de reacción 1 se basa en los métodos que aparecen en la bibliografía química, por ejemplo, en el trabajo de Dostert et al. y Juby et al. (Dostert, P.; Imbert, T.; Ancher, J.F.; Langlois, M.; Bucher, B.; Mocquet, G. Eur. J. Med. Chem. 1982, 17, 437-44. Juby, P.F.; Hudyma, T.W.; Brown, M.; Essery, J.M.; Partyka, R.A. J. Med. Chem. 1979, 22, 263-9).

10

15

En este método, una amidina o su sal de fórmula general **1S-1** se hace reaccionar con un etoximetilmalonato de dietilo de fórmula general **1S-2**. Esta reacción se lleva a cabo usualmente utilizando una base tal como etóxido de sodio o potasio en etanol. La base de alcóxido y el disolvente de alcohol se seleccionan para corresponder a los ésteres presentes en el reactivo **1S-2** para evitar la formación de mezclas de ésteres en el producto de fórmula general **1S-3**. La reacción se lleva a cabo a temperatura elevada, normalmente a la temperatura de reflujo del disolvente y la reacción se completa generalmente en 1-4 horas. es también conveniente llevar a cabo esta reacción en un horno microondas en recipientes de reacción precintados. En este caso, la reacción se llevó a cabo generalmente a temperaturas entre 80 y 120 °C y las reacciones se completaron normalmente en 5-30 minutos.

20

25

El éster de fórmula general **1S-3** que se produjo es esta reacción se puede aislar repartiendo la reacción entre agua y un disolvente orgánico, seguido por la extracción del producto y la purificación mediante métodos de cristalización o cromatográficos. Sin embargo, es también posible llevar a cabo la hidrólisis del éster de fórmula general **1S-3** en la misma mezcla de reacción. En este caso, se añade una segunda base tal como una disolución acuosa de hidróxido de sodio o hidróxido de potasio a la reacción y se calentó la mezcla de nuevo hasta que se completó la hidrólisis del éster. Esta segunda reacción se lleva a cabo también a temperaturas elevadas, por ejemplo a la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción y durante periodos de 1-3 horas. Como alternativa, se puede llevar a cabo también la reacción de hidrólisis con un microondas calentando en un reactor a 80-120 °C durante periodos de 5 a 30 minutos. Después de finalizar la reacción de hidrólisis, el ácido de fórmula general **1S-4** se obtuvo diluyendo la mezcla de reacción en agua y aislando el producto mediante precipitación o extracción en un disolvente orgánico. Se puede llevar a cabo la purificación adicional mediante métodos de recristalización o cromatográficos.

30

35

La etapa restante de la síntesis implica la reacción de los ácidos carboxílicos de fórmula general **1S-4** con una amina primaria o secundaria de la fórmula general **1S-5** para dar como resultado la amida presente en los compuestos del título de fórmula general **I**. Muchos de los métodos para la formación de enlaces amida notificados en la bibliografía de la síntesis orgánica implican la activación inicial del ácido carboxílico, por ejemplo, la conversión a un cloruro de ácido, anhídrido mixto o similar. Un método para la formación de las amidas de fórmula general **I** es ampliamente aplicable, implica la activación inicial con 1,1'-carbonildiimidazol (CDI). En este caso, el ácido de fórmula general **1S-4** se hace reaccionar con CDI en un disolvente polar aprótico tal como DMF, NMP o similar a una temperatura entre 90 a 120 °C durante un periodo de 15 minutos a 2 horas. Como alternativa, se puede llevar a cabo convenientemente la etapa de activación calentando la mezcla de reacción en un reactor con microondas a una temperatura entre 100-120 °C durante periodos de 5-30 minutos.

40

45

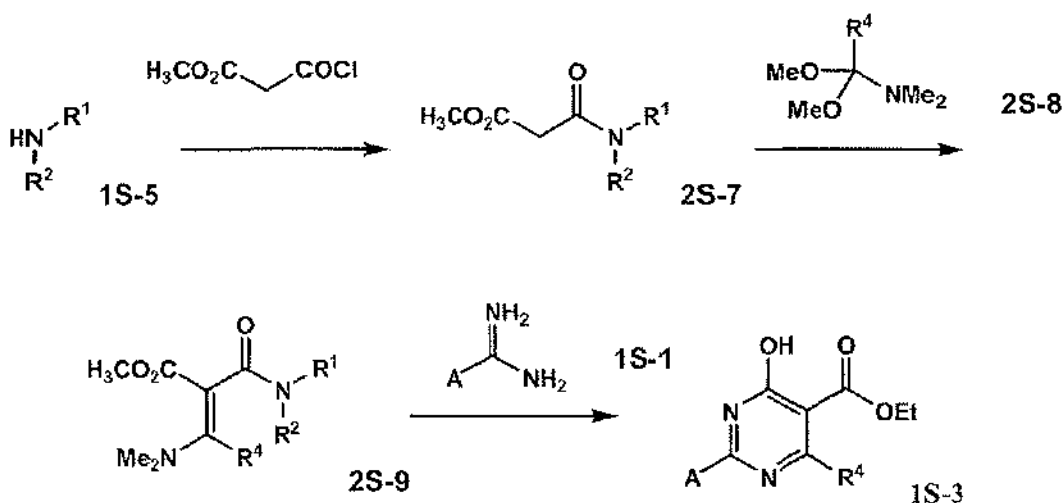
Una vez que se ha completado la formación del aducto de acilimidazol, se añadió una amina de fórmula general **1S-5** y la mezcla de reacción se calentó de nuevo durante un periodos de 0,5 a 2 horas a 90 a 120 °C o durante 5 a 30 minutos en un reactor con microondas a 100-120 °C. Si se obtuvo la amina de fórmula general **1S-5** como una sal tal

como una sal de clorhidrato, entonces, se añadió también una base de amina terciarias tal como trietilamina o *W,N*-dietilisopropilamina a la mezcla de reacción. Después de completar la formación del enlace amida, la mezcla de reacción se diluyó en agua y el producto **1S-6** a continuación tanto se precipitó como se extrajo en un disolvente orgánico. Tras el aislamiento, el compuesto de fórmula general **1S-6**, que corresponde a los compuestos del título de fórmula general I donde  $R^3$  es un grupo hidroxilo, a continuación se purificó mediante métodos de recristalización o cromatográficos.

Otro método para la síntesis es el de los compuestos de fórmula general **1S-6**, que invierte el orden de las etapas en el que los compuestos del título se ensamblan se basa en un manuscrito de Chen et al. (Chen, W.; Feng, J.; Tu, H. *Huaxue Tongbao*, 2006, 69, 623-6). Esta ruta sintética que se ilustra en el esquema de reacción 2 comienza con la reacción de una amina de fórmula general **1S-5** con cloruro de metil malonilo para formar una amida de fórmula general **2S-7**. La reacción se llevó a cabo en un disolvente inerte adecuado tal como acetonitrilo, diclorometano o similar y en presencia de una base de amina terciaria tal como trietilamina o *W,N*-dietilisopropilamina. La reacción se desarrolla a temperatura ambiente y se completa generalmente en 30 minutos a unas pocas horas. Tras una estimulación y aislamiento acuoso normalizados, la amida **2S-7** se hace reaccionar a continuación con una dimetil acetal carboxamida de fórmula general **2S-8**. Esta última etapa se lleva a cabo en disolventes apróticos tales como THF, DMF, o similares, a temperatura elevada, por ejemplo, a 60 °C. los tiempos de reacción son normalmente entre 30 minutos y 6 horas y la amida viníloga de fórmula general **2S-9** es el producto. La etapa final de este método sintético alternativo implica la condensación de la amida viníloga de fórmula general **2S-9** con un derivado de amidina de fórmula general **1S-1**.

Esta reacción se lleva a cabo normalmente en un disolvente polar apróticos tal como DMF, NMP o un disolvente similar, a una temperatura entre 90 y 120 °C, y en presencia de una base orgánica fuerte del tipo DBU. Si se obtiene el derivado de amidina de fórmula general **1S-1** como una sal, entonces se emplea un equivalente adicional de la base orgánica. Después de completar esta ciclación, la mezcla de reacción se sometió a una elaboración acuosa y se aisló el producto de fórmula general **1S-6**, se purificó y se usó tal como se ha descrito en la reacción del **Esquema 1** anterior.

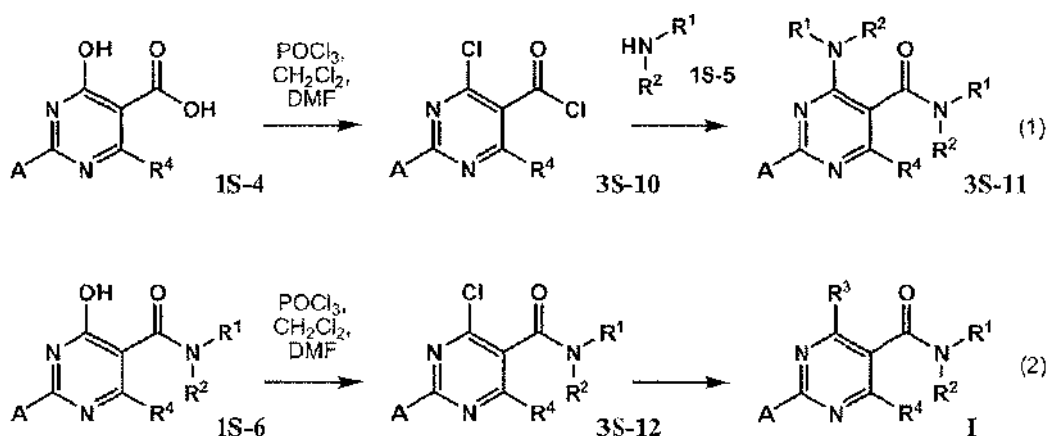
Esquema 2



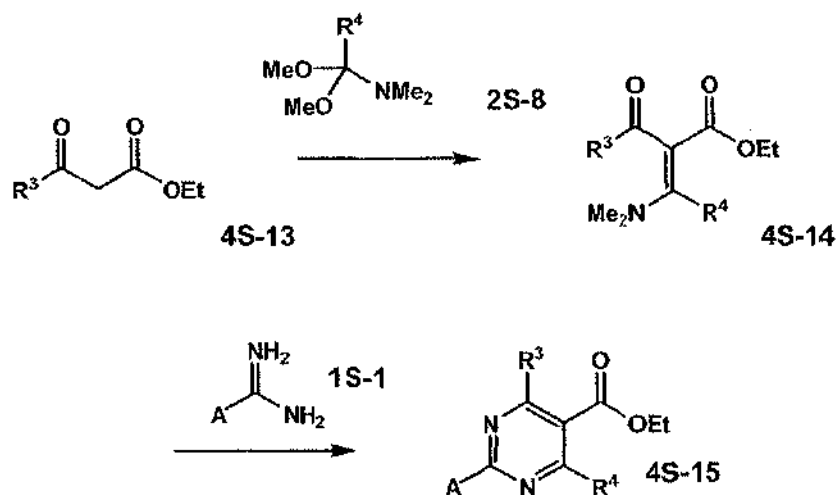
Cuando la amidina de fórmula general **1S-1** utilizada en los Esquemas de reacción anteriores que se selecciona no está comercialmente disponible, se puede preparar mediante varios métodos conocidos en la bibliografía de la síntesis orgánica. las amidinas se prepararon usualmente a partir de nitrilos utilizando la reacción de Pinner y sus variaciones (véanse las amidines y las amidinas *N*-sustituidas. Dunn, Peter J. en *Comprehensive Organic Functional Group Transformations* 1995, 5, 741-82, 1161-308 Editor(es): Katrizky, Alan R.; Meth-Cohn, Otto; Rees, Charles Wayne. Editorial: Elsevier, Oxford, Reino Unido). Se pueden preparar también amidinas a partir de ésteres utilizando el método notificado por Gielen et al. (Gielen, H.; Alonso-Alija, C.; Hendrix, M.; Niewohner, U.; Schauss, D. *Tetrahedron Lett.* 2002, 43, 419-21).

Los compuestos adicionales que están comprendidos en el alcance de la presente invención se pueden preparar sintéticamente a partir de los compuestos ilustrados en los **Esquemas de reacción 1 y 2**. Por ejemplo, el grupo hidroxilo presente en la posición 4 de la pirimidina en los compuestos de fórmulas generales **1S-3**, **1S-4**, o **1S-6** se pueden convertir fácilmente en un sustituyente halógeno tras la reacción con un reactivo de halogenación adecuado.



**Esquema 3**

- 5 El esquema de reacción 3 ilustra este procedimiento para los compuestos de fórmula general **1S-4** y **1S-6** en las ecuaciones 1 y 2 respectivamente. en la ecuación 1 del Esquema 3, la reacción del ácido 4-hidroxipirimidina-5-carboxílico **1S-4** con oxiclورو de fósforo en una mezcla de diclorometano y DMF da como resultado el cloruro de 4-cloropirimidina-5-carbonilo sustituido **3S-10**. A continuación se puede hacer reaccionar el compuesto intermedio **3S-10** con una amina de fórmula general **1S-5** para dar como resultado tanto un compuesto de fórmula general **3S-11** como con un exceso de la amina **1S-5** para producir compuestos de fórmula general **3S-11**.
- 10 Análogamente, la reacción de los compuestos de fórmula general **6** con oxiclورو de fósforo en una mezcla de diclorometano y DMF da como resultado el derivado de 4-cloropirimidina **3S-12**. Los compuestos de fórmula general **3S-12** son compuestos intermedios versátiles para la introducción de varios grupos  $R^3$  sustituyentes que están comprendidos en el alcance de la presente invención utilizando métodos tales como las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por metales, reacciones de sustitución aromática nucleófila, y similares. Adicionalmente, el átomo de cloro en la posición 4 de la pirimidina puede someterse a reducción con reactivos tales como cinc y ácido acético cuando se desea que  $R^3$  sea un átomo de hidrógeno.
- 15
- 20 Los métodos presentados en los **Esquemas de reacción 1 y 2** se pueden generalizar adicionalmente cuando se desea preparar compuestos de fórmula general **I** en el que ninguno de los sustituyentes  $R^3$  o  $R^4$  son grupos hidroxilo.

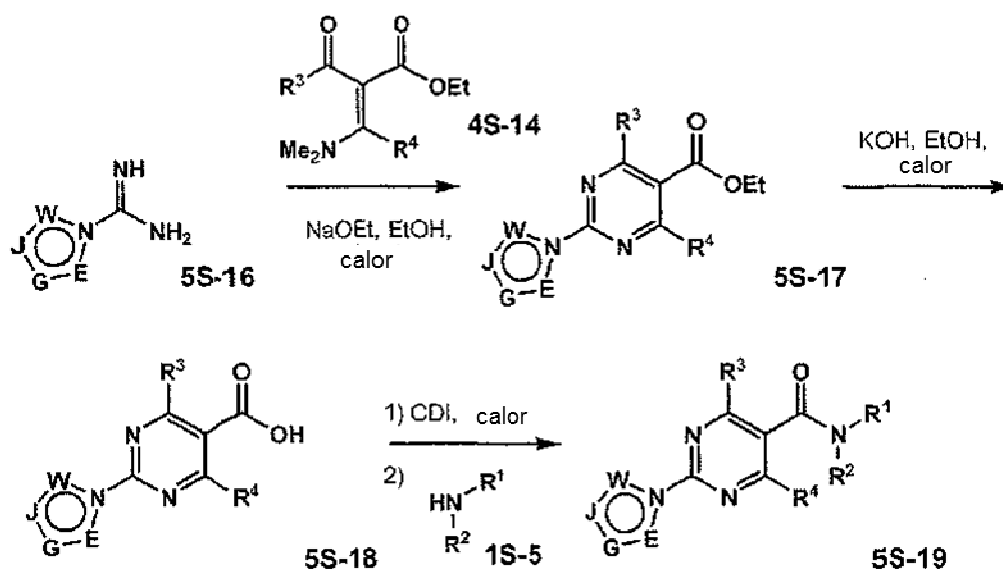
**Esquema 4**

- 25 El **Esquema de reacción 4** ilustra el procedimiento que comienza con beta-cetoéster de fórmula general **4S-13** que soporta el sustituyente  $R^3$ . El éster de fórmula general **4S-13** se condensó con una dimetil acetal carboxamida de fórmula general **8** para dar como resultado la amida viníloga de fórmula general **4S-14**. A continuación se hace reaccionar el compuesto intermedio **4S-14** con un derivado de amidina de fórmula general **1S-1** utilizando el método de Schenone et al. (Schenone, P.; Sansebastiano, L.; Mosti, L. J. Heterocyclic Chem. 1990, 27, 295) para dar como resultado el pirimidine-5-carboxilato de alquilo de fórmula general **4S-15**. Los compuestos de fórmula general **4S-15** se convierten a continuación en los compuestos del título de fórmula general **I** utilizando los métodos descritos anteriormente.
- 30
- 35

En los casos en los que el sustituyente A se selecciona para ser un anillo heterociclo de cinco miembros, es posible que este grupo heterociclo se una al átomo de carbono en la posición 2 del anillo de pirimidina a través tanto del enlace carbono-carbono como del enlace carbono-nitrógeno. En el caso de unión a través de un enlace carbono-carbono, el precursor para el sustituyente A es una amidina de fórmula general **1** y el método de síntesis es el del compuesto del título de fórmula general **I** que se describe en los esquemas de reacción anteriores.

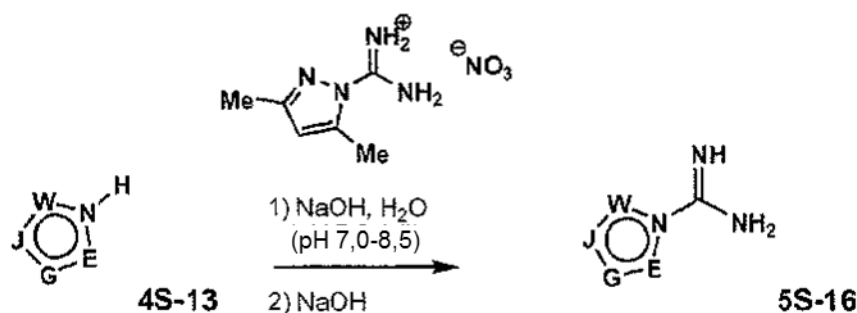
En el caso de unión a través de un enlace carbono-nitrógeno, el precursor para el sustituyente es una guanidina de fórmula general **5S-16**. En este ejemplo, la síntesis comienza con la condensación del derivado de guanidina de fórmula general **5S-16** con una amida vinílica sustituida de fórmula general **4S-14** (o un dietil etoximetileno-malonato de fórmula general **2** cuando se desea que  $R^3 = OH$ ) para dar como resultado el derivado de 2-amino-4-hidroxipirimidina-5-carboxilato de fórmula general **5S-17**. La hidrólisis del éster y la posterior formación del enlace amida tal como se ha descrito anteriormente da como resultado el compuesto del título (**5S-19**) de fórmula general **I** donde el grupo A es un grupo heterocíclico de cinco miembros unido a la posición 2 de la pirimidina con un enlace carbono-nitrógeno.

#### Esquema 5



En los casos cuando el derivado de guanidina (**5S-16**) que soporta los sustituyentes deseados no está comercialmente disponible, puede sintetizarse utilizando métodos para la guanidilación de las aminas. Han aparecido numerosos métodos para la guanidilación de las aminas en la bibliografía de la síntesis orgánica (véase Katrizky, A.R.; Rogovoy, B.V. ARKIVOC 2005, 4, 49-87; [http://www.arkat-usa.org/ark/journal/2005/I04\\_Zefirov/1256/1256.pdf](http://www.arkat-usa.org/ark/journal/2005/I04_Zefirov/1256/1256.pdf)). Un método generalmente aplicable implica la reacción de una amina de fórmula general **4S-13** con el 3,5-dimetil-1-pirazolilformamidinio nitrato para dar como resultado la guanidina de fórmula general **5S-16** utilizando el método descrito por Fletcher et al. (Fletcher, D.I.; Ganellin, C.R.; Piergentili, A.; Dunn, P.M.; Jenkinson, D.H. Bioorg. Med. Chem. 2007, 15, 5457-79) e ilustrado en el **Esquema de reacción 6**.

#### Esquema 6



Se reconoce que los compuestos del título de fórmula general **I** preparados tal como se ha descrito anteriormente pueden modificarse adicionalmente utilizando métodos sintéticos orgánicos conocidos y los materiales de partida seleccionados para la utilización en los anteriores esquemas de reacción pueden contener grupos funcionales para permitir dicha transformación adicional. Por ejemplo, los anillos aromáticos en los compuestos del título de fórmula general **I** se pueden someter a varias reacciones de sustitución aromáticas tales como nitración, halogenación y

similares. Los grupos sustituyentes aromáticos en los compuestos del título de fórmula general I que soportan grupos salientes tales como halógenos, triflatos o similares, se pueden emplear en varias reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por metales para incorporar nuevos modelos de sustitución. Por ejemplo, reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio tales como las descritas por Suzuki, Stille, Buchwald y otros, se pueden utilizar para introducir varios nuevos grupos sustituyentes. Los grupos sustituyentes que se pueden introducir utilizando métodos de acoplamiento cruzado incluyen, pero sin limitación: grupos alquilo, alqueno, alquino y arilo así como grupos acilo (por ejemplo, ácidos carboxílicos, ésteres, amidas, o cetonas), grupos hidroxilo y amino o grupos amino sustituidos.

### Métodos generales

Las reacciones sensibles a la humedad o al aire se realizaron en atmósfera de nitrógeno, utilizando disolventes y reactivos anhidros. Se determinó el progreso de las reacciones tanto mediante cromatografía en capa fina analítica (TLC) llevada a cabo con placas de TLC prerrevestidas E. Merck, gel de sílice 60F-254, grosor de la capa 0,25 mm o cromatografía líquida-espectrometría de masas (LC-MS). HPLC/MS analítica - Método normalizado: Se llevó a cabo el análisis de masas en un Waters Micromass® ZQ™ con ionización mediante electropulverización en modo de detección de iones positivos. Se llevó a cabo la cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) en un HPLC de la serie Agilent 1100, con una columna C18 XTerra 3.5 µm 3.0 x 50 mm de Waters con un gradiente 10:90-100 en v/v de CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O + v 0,05 % de TFA durante 3,75 min mantenido a continuación a 100 CH<sub>3</sub>CN + v 0,05 % de TFA durante 1,75 min; caudal 1,0 ml/min, longitud de onda en el UV a 254 nm (todos los datos de HPLC/MS se generaron con este método a no ser que se indique otra cosa). HPLC/MS analítica - Método básico: Se llevó a cabo el análisis de masas en un Waters Micromass® ZQ™ con ionización mediante electropulverización en modo de detección de iones positivos. Se llevó a cabo la cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) en un HPLC de la serie Agilent 1100 HPLC con una columna C18 XBridge 3.5 µm 3.0 x 50 mm de Waters con un gradiente 10:90-98:2 v/v de CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O + v 0,025 % de NH<sub>4</sub>OH durante 3,25 min mantenido a continuación a 98:2 de CH<sub>3</sub>CN + v 0,025 % de NH<sub>4</sub>OH durante 2,25 min; caudal 1,0 ml/min, longitud de onda UV 254 nm. Se llevó a cabo la concentración de disoluciones en un evaporador rotatorio a presión reducida. Se llevó a cabo la cromatografía instantánea utilizando un equipo de cromatografías instantánea SP1 o Biotage Horizon (Dyax Corp.) en cartuchos preenvasados en gel de sílice (tamaño de partícula (32-63 µm, tipo de material de envase KP-Sil 60 A) o utilizando un equipo ISCO CombiFlash™ Sq 16x o CombiFlash® Companion™ en cartuchos preenvasados en gel de sílice (32-63 µm, 60 A). Se llevaron a cabo las reacciones con microondas en un sistema Biotage Initiator™ 2.0 o CEM Discover™. HPLC/MS preparativa - Método Normalizado: Se llevó a cabo el análisis de masas en un Waters Micromass® ZQ™ con ionización mediante electropulverización en modo de detección de iones positivos. Se llevó a cabo la cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) en un sistema de HPLC Prep de Waters. con una columna C18 Sunfire 5 µm 30 x 100 mm de Waters con un gradiente de 10:90-100 en v/v de CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O + v 0,1 % de TFA durante 12 min; caudal 50 ml/min, longitud de onda UV 210-400 nm.

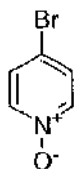
#### HPLC/MS preparativa - Método no polar

Se llevó a cabo el análisis de masas en un Waters Micromass® ZQ™ con ionización mediante electropulverización en modo de detección de iones positivos. Se llevó a cabo la cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) en un sistema de HPLC Prep de Waters. con una columna C18 Sunfire 5 µm 30 x 100 mm de Waters con un gradiente 40:60-100 en v/v de CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O + v 0,1 % de TFA durante 10 min mantenido a continuación a 100 de CH<sub>3</sub>CN + v 0,1 % de TFA durante 4 min; caudal 50 ml/min, longitud de onda UV 210-400 nm.

#### HPLC/MS preparativa - Método básico

Se llevó a cabo el análisis de masas en un Waters Micromass® ZQ™ con ionización mediante electropulverización en modo de detección de iones positivos. Se llevó a cabo la cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) en un sistema de HPLC Prep de Waters. con una columna C18 XBridge 5 µm 50 x 150 mm de Waters con un gradiente de 10:90-35:65 en v/v de CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O (pH = 10 con NH<sub>4</sub>OH) durante 10 min; caudal 120 ml/min, longitud de onda UV 210-400 nm.

### **Compuesto intermedio 1**



#### 1-Óxido de 4- bromopiridina.

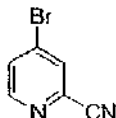
Etapa A: 4-Bromopiridina: A una disolución de clorhidrato de 4-bromopiridina (15,48 g, 79,6 mmol en un volumen mínimo de agua se añadió una disolución acuosa de NaOH (15,92 ml, 79,6 mmol, 5,0 M) El medio acuoso se extrajo con Et<sub>2</sub>O tres veces, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró para dar el producto.

Etapa B: 1-Óxido de 4- bromopiridina: Al producto de la Etapa A (11,95 g, 76 mmol) en Et<sub>2</sub>O se añadió m-CPBA (22,04

g, 98 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y a continuación se filtró para dar como resultado el compuesto del título. HPLC/MS: 176,2 (M+1);  $R_t = 0,49$  min.

#### Compuesto intermedio 2

5

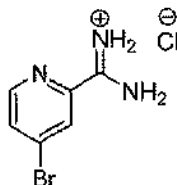


4-Bromopiridina-2-carbonitrilo. Al producto del compuesto intermedio 1 (3,09 g, 17,76 mmol en MeCN (20 ml) se añadió cianuro de trimetilsililo (7,14 ml, 53,5 mmol) y trietilamina (4,92  $\mu$ l, 35,5 mmol). La reacción se mantuvo a reflujo durante 2 h, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se volvió alcalino con una disolución saturada acuosa de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , se extrajo con DCM, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea en gradiente de gel de sílice eluyendo con 0-20% de EtOAc/hexano para dar como resultado el compuesto del título, HPLC/MS: 183,1 (M+1);  $R_t = 1,49$  min.

10

15

#### Compuesto intermedio 3

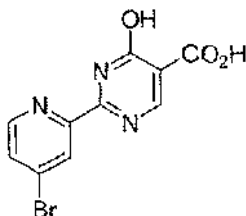


Cloruro de amino(4-bromopiridin-2-il)metaniminio. Al producto del compuesto intermedio 2 (3,19 g, 17,43 mmol) en MeOH (11 ml) se añadió metóxido de sodio (0,399 ml, 1,743 mmol, 25 % en peso en MeOH). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche cuando se añadió cloruro de amonio (1,026 g, 19,17 mmol). La reacción se mantuvo a reflujo durante 2 h, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se suspendió en EtOH anhidro (100 ml), se mantuvo a reflujo brevemente y se filtró. el filtrado permaneció a temperatura ambiente durante la noche y se concentró para dar como resultado el compuesto del título. HPLC/MS: 202,0 (M+1);  $R_t = 0,35$  min / 202,1 (M+1);  $R_t = 0,51$  min.

20

25

#### Compuesto intermedio 4

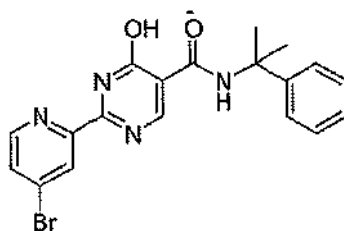


Ácido 2-(4-Bromopiridin-2-il)-4-hidroxipirimidina-5-carboxílico. Al producto del compuesto intermedio 3 (0,500 g, 2,114 mmol) en EtOH (5,5 ml) se añadió dietil etoximetilmalonato (0,427 ml, 2,114 mmol) y metóxido de sodio (0,532 ml, 2,326 mmol, 25 % en peso en MeOH). La reacción se calentó en un microondas durante 10 min a 120  $^{\circ}\text{C}$ . Se añadió hidróxido de potasio (2,326 ml, 4,65 mmol, 2,0 M) y la reacción se calentó en un microondas durante 10 min a 120  $^{\circ}\text{C}$ . La reacción se diluyó con agua, se ajustó a un pH = 2 utilizando una disolución concentrada acuosa de HCl y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Los sólidos se filtraron y se enjuagaron con agua y hexano para dar como resultado el compuesto del título. HPLC/MS: 298,0 (M+1);  $R_t = 1,74$  min.

30

35

#### Ejemplo 1

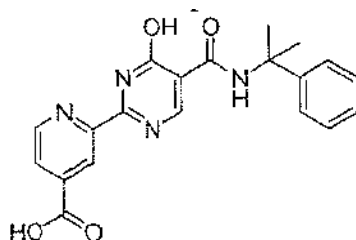


40

2-((4-Bromopiridin-2-il)-4-hidroxi-N-(1-metil-1-feniletil)pirimidina-5-carboxamida

Al producto del compuesto intermedio 4 (0,220 g, 0,743 mmol) se añadió CDI (0,120 g, 0,743 mmol) y DMF (3,0 ml). la reacción se calentó en un microondas durante 10 min a 100 °C seguido por la adición de cumilamina (0,107 ml, 0,743 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se concentró. El residuo se diluyó con EtOAc y se lavó con una disolución acuosa de HCl (1 M), salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró para dar como resultado el compuesto del título, HPLC/MS: 414,9 (M+1); R<sub>t</sub> = 3,05 min.

Nota: Una porción del residuo se purificó mediante HPLC preparativa (Método normalizado) para la caracterización.

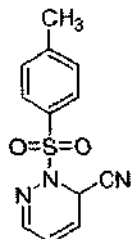
**Ejemplo 2**Ácido 2-((4-Hidroxi-5-((1-metil-1-feniletil)amino)carbonil)pirimidin-2-il)isonicotínico:

Al producto del Ejemplo 1 (0,198 g, 0,479 mmol) en DMSO (5,0 ml) se añadió acetato de potasio (0,188 g, 1,916 mmol), acetato de paladio(N) (5,38 mg, 0,024 mmol), y dppf (0,053 g, 0,096 mmol). La reacción se agitó en una atmósfera de CO y se calentó a 120 °C durante 30 min. La reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con una disolución acuosa de HCl (1 M) y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (Método no polar). El material se purificó adicionalmente mediante cromatografía instantánea en gel de sílice eluido con EtOH para dar como resultado el compuesto del título HPLC/MS 379,0 (M+1), R<sub>t</sub> = 2 62 min.

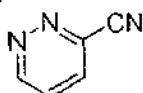
Utilizando la amidina adecuada, Ejemplo 3, como se muestra en la Tabla 1, se preparó de manera similar al Ejemplo 1 y el Ejemplo 2

**Tabla 1**

Ejemplo	Nombre	HPLC/MS m/z (M+1) R <sub>t</sub> (min)	Estructura
<b>Ejemplo 3</b> L-002141176-000P	Ácido 6-((5-((4-fluorobencil)amino)carbonil)4-hidroxi-2-piridinil)nicotínico	369,2 2,46	

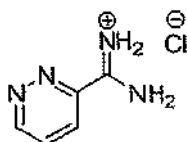
**Compuesto intermedio 5**

2-r(4-metilfenil)sulfonil-2,3-dihidropiridazina-3-carbonitrilo. Una disolución de piridazina (1,807 ml, 24,98 mmol), cloruro de aluminio (0,010 g, 0,075 mmol) y cianuro de trimetilsililo (6 03 ml, 45,0 mmol) en DCM (30 ml) se agitó en atmósfera de nitrógeno a 0 °C durante 20 min. Una disolución de cloruro de p-toluenosulfonilo (8,19 g, 43,0 mmol) en DCM (60 ml) se añadió gota a gota durante 1 h. La reacción se calentó a temperatura ambiente, se agitó durante 65 h más y se concentró. El residuo se trató con EtOH (50 ml) y los sólidos resultantes se filtraron para dar como resultado el compuesto del título HPLC/MS 262,1 (M+1), R<sub>t</sub> = 2 51 min.

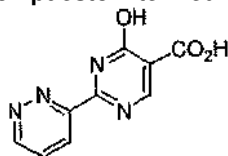
**Compuesto intermedio 6**

Piridazina-3-carbonitrilo Al producto del

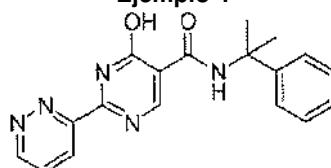
Compuesto intermedio 5 (4,98 g, 19,06 mmol) en THF (50 ml) se añadió DBU (3,59 ml, 23,82 mmol) La reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 1 h. Se añadió una disolución saturada acuosa de NH<sub>4</sub>Cl (50 ml) y la reacción se vertió en agua (50 ml) El medio acuoso se extrajo con EtOAc, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea en gradiente de gel de sílice eluido con 0-50% de EtOAc/hexano para dar como resultado el compuesto del título HPLC/MS 106,2 (M+1); R<sub>t</sub> = 0,38 min.

**Compuesto intermedio 7**

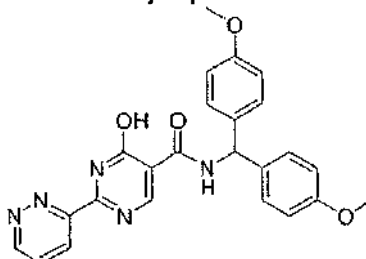
Cloruro de amino(piridazin-3-il)metaniminio. Al producto del compuesto intermedio 6 (1,7 g, 16,18 mmol) en MeOH (10 ml) se añadió metóxido de sodio (0,370 ml, 1,618 mmol, 25 % en peso en MeOH). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche cuando se añadió cloruro de amonio (0,952 g, 17,79 mmol). La reacción se mantuvo a reflujo durante 2,5 h, se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con MeOH y se concentró para dar como resultado el compuesto del título. HPLC/MS: 123,1 (M+1); R<sub>t</sub> = 0,34 min.

**Compuesto intermedio 8**

Ácido 4-hidroxi-2-piridazin-3-ilpirimidina-5-carboxílico. Al producto del compuesto intermedio 7 (0,500 g, 3,15 mmol) en EtOH (8,0 ml) se añadió etoximetilmalonato de dietilo (0,637 ml, 3,15 mmol) y metóxido de sodio (0,793 ml, 3,47 mmol, 25 % en peso en MeOH). La reacción se calentó en un microondas durante 10 min a 120 °C. se añadió más etoximetilmalonato de dietilo (0,319 ml, 1,576 mmol) y la reacción se calentó en un microondas durante 10 min a 120 °C. Se añadió hidróxido de potasio (4,73 ml, 9,46 mmol, 2,0 M) y la reacción se calentó en un microondas durante 10 min a 120 °C. La reacción se diluyó con agua y se concentró. El residuo se disolvió en un volumen mínimo de agua y se extrajo con EtOAc. La capa acuosa se ajustó a pH = 2 utilizando una disolución concentrada acuosa de HCl y se agitó durante 15 min. Los sólidos se filtraron y se enjuagaron con agua y hexano para dar como resultado el compuesto del título. HPLC/MS: 219,0 (M+1); R<sub>t</sub> = 0,28 min (Método básico).

**Ejemplo 4**4-Hidroxi-N-(1-metil-1-feniletíl)-2-piridazin-3-ilpirimidina-5-carboxamida

Al producto del compuesto intermedio 8 (0,077 g, 0,353 mmol) se añadió CDI (0,086 g, 0,529 mmol) y DMF (1,5 ml). la reacción se calentó en un microondas durante 10 min a 100 °C seguido por la adición de cumilamina (0,102 ml, 0,706 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se diluyó con EtOAc, se lavó con una disolución acuosa de HCl (1 M), salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. el material se cristalizó a partir del residuo utilizando EtOH para dar como resultado el compuesto del título. HPLC/MS: 336,0 (M+1); R<sub>t</sub> = 2,45 min.

**Ejemplo 5**

N-[bis(4-metoxifenil)metil]-4-hidroxi-2-piridazin-3-ilpirimidina-5-carboxamida.

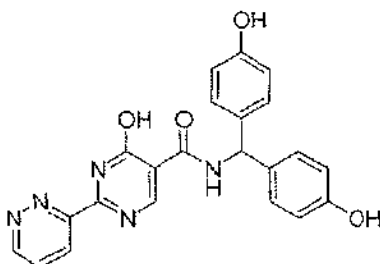
5 A una suspensión del compuesto intermedio 8 (14,94 g, 68,5 mmol) en DMF (225 ml) se añadió TEA (18,98 ml, 137 mmol) y CDI (11,10 g, 68,5 mmol). la reacción se calentó a 120°C durante 1 h seguido por la adición de 4,4'-dimetoxibencidrilamina (14,99 g, 61,6 mmol). La reacción se calentó a 115°C durante 1 hora, diluida con CHCl<sub>3</sub>, se lavó con una disolución acuosa de HCl (1 M), H<sub>2</sub>O desionizada y se concentró. El material se cristalizó a partir del residuo utilizando EtOH para dar como resultado el compuesto del título. HPLC/MS: 444,18 (M+1); R<sub>t</sub> = 2,90 min.

10 Sal de N-[bis(4-metoxifenil)metil]-4-hidoxi-2-piridazin-3-ilpirimidina-5-carboxamida  
1,3-dihidroxi-2-(hidroximetil)propan-2-amonio

15 A una disolución de la forma de ácido libre del producto del Ejemplo 5 preparado anteriormente (0,252 g, 0,569 mmol) en DMF (5 ml) se añadió una disolución acuosa de tris(hidroximetil)aminometano (0,569 ml, 0,569 mmol, 1 M). la reacción se calentó con una pistola térmica durante 2 min y se concentró dando como resultado el compuesto del título. HPLC/MS: 444,22 (M+1); R<sub>t</sub> = 2,99 min.

Sal potásica de N-[bis(4-metoxifenil)metil]-4-hidroxi-2-piridazin-3-ilpirimidina-5-carboxamida:

20 A una disolución de la forma de ácido libre del producto del Ejemplo 5 preparado anteriormente (0,308g, 0,695 mmol) en DMF (5 ml) se añadió una disolución acuosa de hidróxido de potasio (0,695 ml, 0,695 mmol, 1 M). la reacción se calentó con una pistola térmica durante 2 min y se concentró dando como resultado el compuesto del título. HPLC/MS: 444,17 (M+1); R<sub>t</sub> = 2,95 min.

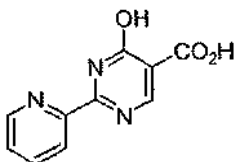
**Ejemplo 6**

25

N-[bis(4-hidroxifenil)metil]-4-hidroxi-2-piridazin-3-ilpirimidina-5-carboxamida

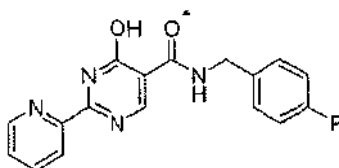
30 El producto del Ejemplo 5 (0,40 g, 0,90 mmol) se suspendió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 ml) y la mezcla se enfrió en un baño de agua con hielo. Se añadió tribromuro de boro (4,50 ml, 4,50 mmol, 1 M en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), y se dejó que la suspensión resultante alcanzara la TA y se agitó durante 75 min. Se añadió agua. La capa acuosa se ajustó a pH = 5 y los sólidos se aislaron mediante filtración. el producto se suspendió en EtOAc (20 ml) y la suspensión resultante se calentó en un baño de agua a 80 °C durante 20 min, a continuación se enfrió a TA. El sólido de color blanco resultante se recogió mediante filtración y se secó para dar como resultado el compuesto del título HPLC/MS: 416,2 (M+1); R<sub>t</sub> = 2,21 min.

35

**Compuesto intermedio 9**

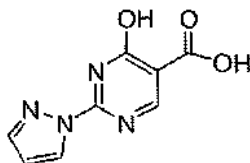
40 Ácido 4-Hidroxi-2-piridin-2-ilpirimidin-5-carboxílico. Utilizando procedimientos similares a los del compuesto intermedio 7 y el compuesto intermedio 8, excepto que se utilizó piridina-2-carbonitrilo en vez de piridazina-3-carbonitrilo, se preparó el compuesto del título. HPLC/MS: 218,2 (M+1); R<sub>t</sub> = 0,86 min.

45

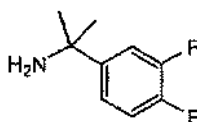
**Ejemplo 7**

N-(4-fluorobencil)-4-hidroxi-2-piridin-2-ilpirimidina-5-carboxamida

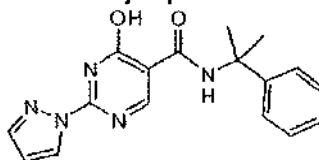
Al producto del compuesto intermedio 10 (0,100 g, 0,460 mmol) en DMF (2,0 ml) se añadió HATU (0,280 g, 0,737 mmol), DIEA (0,322 ml, 1,842 mmol) y 4-fluorobencilamina (0,105 ml, 0,921 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h cuando se añadieron más HATU (0,245 g, 0,645 mmol), DIEA (0,080 ml, 0,460 mmol) y 4-fluorobencilamina (0,105 ml, 0,921 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora más. La reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con una disolución acuosa de NaHSO<sub>4</sub> al 10%, agua, salmuera, y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (método básico) para dar como resultado el compuesto del título. HPLC/MS: 325,1 (M+1); R<sub>t</sub> = 2,56 min.

**Compuesto intermedio 10**Ácido 4-hidroxi-2-(H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxílico

A un clorhidrato de 1H-pirazol-1-carboximidamida (44,22 g, 299 mmol) en EtOH (500 ml) se añadió metóxido de sodio (102 ml, 448 mmol, 25 % en peso de MeOH) y etoximetilmalonato de dietilo (61,0 ml, 299 mmol, 99%). La reacción se calentó durante aproximadamente 40 min a 75 °C y a continuación se enfrió ligeramente (71 °C) antes de añadir hidróxido de potasio (33,5 g, 597) en agua (125 ml). La reacción se calentó a 75 °C durante 1 h, Durante este tiempo se añadió una porción adicional de EtOH (100 ml) para mejorar la mezcla. La reacción se enfrió a 40 °C antes de añadir una disolución acuosa de HCl (81,3 ml), 991 mmol, 37%) en porciones. La reacción envejeció durante 1 h 40 min y a continuación se añadió Et<sub>2</sub>O (180 ml). Los sólidos se filtraron y enjuagaron con EtOH, Et<sub>2</sub>O y a continuación hexano. A continuación el sólido se suspendió en una disolución acuosa de HCl (300 ml, 0,67 M), se filtró y se lavó con una disolución acuosa de HCl (300 ml, 1 M), 2:1 Et<sub>2</sub>O:EtOH (350 ml), 1:1 Et<sub>2</sub>O:EtOH (200 mL), Et<sub>2</sub>O (150 ml) y hexano (150 ml) para dar como resultado el compuesto del título. HPLC/MS: 207,2 (M+1); R<sub>t</sub> = 0,61 min.

**Compuesto intermedio 11**

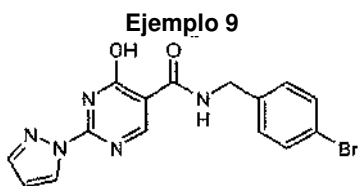
1-(3,4-Difluorofenil)metanamina. A THF (18 ml) se añadió cloruro de cerio(III) (2,84 g, 11,50 mmol) y se purgó la disolución, se cargó posteriormente con nitrógeno y se calentó a 45 °C durante 3 h. La reacción se enfrió a ta y se añadió 3,4-difluorobenzonitrilo (0,8 g, 5,75 mmol). La disolución se enfrió además a -25 °C y se añadió bromuro de metil litio/bromuro de litio (1,5 M en dietil éter, 9,59 ml 14,38 mmol) lentamente. La reacción se agitó a esta temperatura durante 1 h y se añadió una disolución de hidróxido de amonio (28% en agua, 4,00 ml 28,8 mmol) y la mezcla se dejó sedimentar durante la noche a TA. Las sales de cerio se eliminaron mediante filtración y se lavaron con THF. La disolución de THF obtenida se secó con MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El producto se diluyó con etil éter y se añadieron THF y HCl (4M en dioxano, (1,438 ml), 5,75 mmol). Se concentró el residuo, se diluyó con hexano y se filtró dando como resultado el compuesto del título.

**Ejemplo 8**4-Hidroxi-N-(1-metil-1-feniletil)-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida

El producto del compuesto intermedio 10 (8,00 g, 38,8 mmol) se combinó con CDI (7,24 g, 44,6 mmol) y DMF (80 ml). La reacción se envejeció a 105 °C durante 45 min y se enfrió a aproximadamente 77 °C. Se añadieron cumil amina (7,26 ml, 50,4 mmol) y NEt<sub>3</sub> (5,41 ml, 38,8 mmol) y la reacción continuó para envejecer a 77 °C durante 5 h más. La reacción se concentró y a continuación se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se lavó con una disolución acuosa de HCl (2 M) y agua. La parte orgánica se concentró y suspendió en Et<sub>2</sub>O (270 ml) y envejeció durante 1h 40 min antes de que se aislara el producto mediante filtración. A continuación el sólido se suspendió en 10% de EtOH / 90% de Et<sub>2</sub>O (200 ml) y se envejeció aproximadamente 16 h antes de que se aislara mediante filtración y se secó para dar como resultado el



compuesto del título. HPLC/MS: 342,1 (M+1);  $R_t = 2,66$  min.



5 N-(4-bromobencil)-4-hidroxi-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida

Etapa A: 3-[(4-bromobencil)aminol]-3-oxopropanoato de metilo

10 Al clorhidrato de 1-(4-bromofenil)metanamina (8,56 g, 38,5 mmol), MeCN (50 ml) y  $NEt_3$  (5,36 ml, 38,5 mmol) se añadió 3-cloro-3-oxopropanoato de metilo (3,17 ml, 29,6 mmol). la reacción se envejeció aproximadamente una hora antes de que se añadiera  $NEt_3$  (10,7 ml, 77 mmol). La reacción se envejeció aproximadamente 20 min y se concentró. La reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera y una disolución acuosa de  $Na_2CO_3$  2M seguido por una disolución acuosa de HCl 2 M y agua. Se concentró la parte orgánica. El residuo se purificó mediante cromatografía

15 instantánea en gradiente de gel de sílice eluyendo con 0-90% de EtOAc/hexano para dar como resultado el producto,

Etapa B: 2-N-(4-bromobencil)aminolcarbonil]-3-(dimetilamino)acrilato de metilo

El producto de la Etapa A (5,01 g, 17,5 mmol) en THF (30 ml) se trató con dimetilformamida dimetilacetil (4,97 ml, 35,0 mmol, 94% ensayo) a 60 °C durante aproximadamente una hora. La reacción se concentró y se usó directamente en la Etapa C.

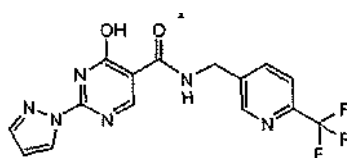
20

Etapa C: N-(4-bromobencil)-4-hidroxi-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida

25 Todo el producto no purificado de la etapa B se diluyó con DMA (28 ml) antes de añadir clorhidrato de 1H-pirazol-1-carboximidamida (5,13 g, 35,0 mmol), y DBU (5,28 ml, 35,0 mmol) a ta. La reacción se envejeció a 110 °C durante aproximadamente 30 min. La reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con una disolución acuosa de HCl 2 M y agua. La parte orgánica se concentró y se diluyó con EtOH. La mezcla se envejeció durante aproximadamente 30 min a 75 °C y se enfrió. El sólido se aisló mediante filtración y se lavó con EtOH para dar como resultado el compuesto del

30 título. HPLC/MS: 374,0 (M+1);  $R_t = 2,70$  min.

**Ejemplo 10**



35 4-Hidroxi-2-(1H-pirazol-1-il)-N-[[6-(trifluorometil)piridin-3-il]metil]pirimidina-5-carboxamida

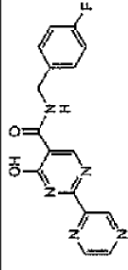
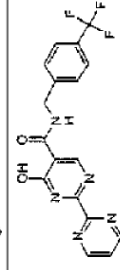
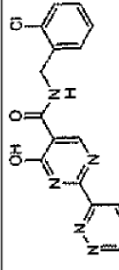
Al producto del compuesto intermedio 10 (100,0 mg, 0.485 mmol) se añadió  $CH_2Cl_2$  (3 ml) y  $SO_2Cl_2$  (0,485 ml, 1 M en  $CH_2Cl_2$ ). El sólido no se disolvió en la disolución. Se añadieron DMF (1,5 ml) y cloruro de oxalilo (0,047 ml, 0,534 mmol) y la reacción se envejeció aproximadamente 15 min a ta antes de que se concentrara. El residuo se diluyó con  $CH_2Cl_2$

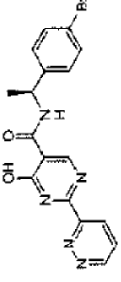
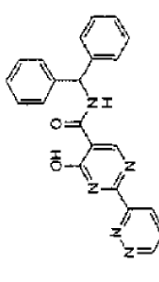
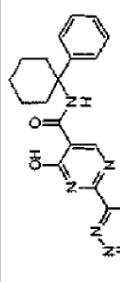
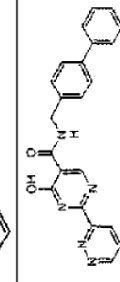
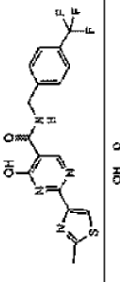
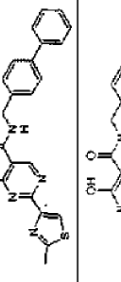
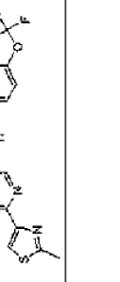
40 (3 ml) y se añadieron 1)-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]metanamina (85 mg, 0.485 mmol) y  $NEt_3$  (0,338 ml, 2,425 mmol). La reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con una disolución acuosa de  $NaHSO_4$  al 10% y agua. La parte orgánica se concentró y se diluyó con acetona. El sólido se aisló mediante filtración y se lavó con acetona para dar como resultado el compuesto del título. HPLC/MS: 365,1 (M+1);  $R_t = 2,30$  min.

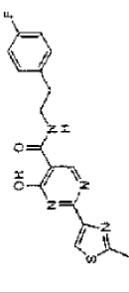
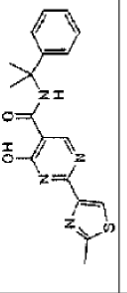
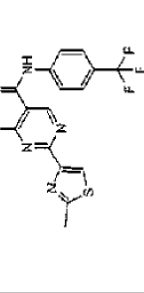
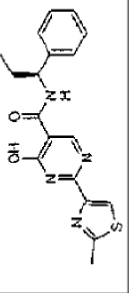
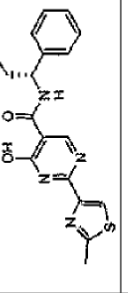
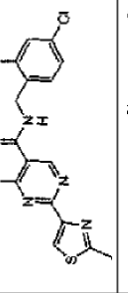
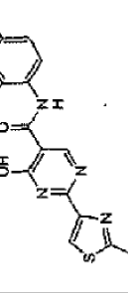
45 Utilizando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 4 y el Ejemplo 8, se prepararon los compuestos de los Ejemplos 11 a 103 tal como se muestra en la Tabla 2.

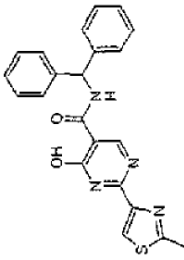
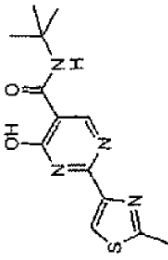
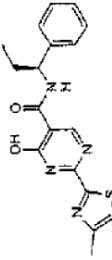
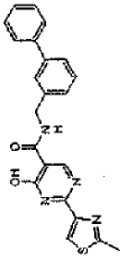
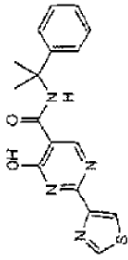
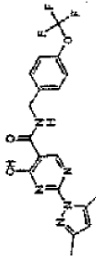
Tabla 2

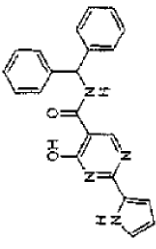
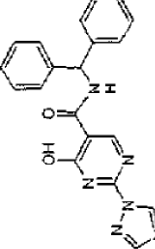
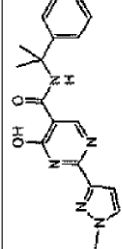
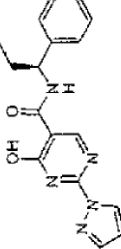
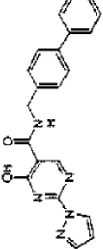
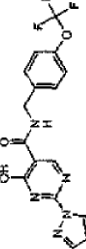
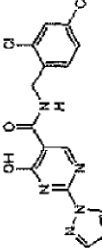
Ejemplo	Nombre	HPLC/MS $m/z$ (M+1) $R_t$ (min)	Estructura
<b>Ejemplo 11</b>	<i>N</i> -(4-fluorobencil)-4-hidroxi-2-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]pirimidina-5-carboxamida	393,1 2,94	
<b>Ejemplo 12</b>	<i>N</i> -[1-(4-fluorofenil)etil]-4-hidroxi-2-piridin-2-ilpirimidina-5-carboxamida	339,0 2,71	
<b>Ejemplo 13</b>	4-Hidroxi- <i>N</i> -(1-metil-1-feniletil)-2-piridin-2-ilpirimidina-5-carboxamida	335,2 2,72	
<b>Ejemplo 14</b>	<i>N</i> -[bis(4-metoxifenil)metil]-4-hidroxi-2-piridin-2-ilpirimidina-5-carboxamida	442,8 3,15	
<b>Ejemplo 15</b>	<i>N</i> -(bifenil-4-ilmetil)-4-hidroxi-2-(6-metilpiridin-2-il)pirimidina-5-carboxamida	397,1 3,28	
<b>Ejemplo 16</b>	<i>N</i> -(2-cloro-4-fluorofenil)-4-hidroxi-2-(6-metilpiridin-2-il)pirimidina-5-carboxamida	359,1 3,17	
<b>Ejemplo 17</b>	<i>N</i> -(2,4-diclorobencil)-4-hidroxi-2-(6-metilpiridin-2-il)pirimidina-5-carboxamida	389,0 3,19	

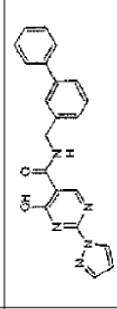
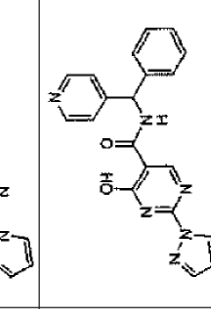
<b>Ejemplo 18</b>	<i>N</i> -(4-fluorobencil)-4-hidroxi-2-pirazin-2-ilpirimidina-5-carboxamida	326,1 2,29	
<b>Ejemplo 19</b>	4-Hidroxi- <i>N</i> -(1-metil-1-feniletil)-2-pirazin-2-ilpirimidina-5-carboxamida	336,2 2,51	
<b>Ejemplo 20</b>	4-Hidroxi-2-pirazin-2-il- <i>N</i> -[4-(trifluorometil)bencil]pirimidina-5-carboxamida	376,1 2,68	
<b>Ejemplo 21</b>	<i>N</i> -(4-fluorobencil)-4-hidroxi-2,2'-bipirimidina-5-carboxamida	326,2 2,08	
<b>Ejemplo 22</b>	4-Hidroxi- <i>N</i> -(1-metil-1-feniletil)-2,2'-bipirimidina-5-carboxamida	336,2 2,38	
<b>Ejemplo 23</b>	4-Hidroxi- <i>N</i> -[4-(trifluorometil)bencil]-2,2'-bipirimidina-5-carboxamida	376,1 2,55	
<b>Ejemplo 24</b>	<i>N</i> -(2-clorobencil)-4-hidroxi-2-piridazin-3-ilpirimidina-5-carboxamida;	342,1 1,43 Método básico	

<b>Ejemplo 25</b>	<i>N</i> -(S)-1-(4-bromofenil)etil]-4-hidroxi-2-piridazin-3-ilpirimidina-5-carboxamida	399,9 1,84	
<b>Ejemplo 26</b>	<i>N</i> -(difenilmetil)-4-hidroxi-2-piridazin-3-ilpirimidina-5-carboxamida	384,2, 2,79	
<b>Ejemplo 27</b>	4-hidroxi- <i>N</i> -(1-fenilciclohexil)-2-piridazin-3-ilpirimidina-5-carboxamida	376,1, 1,99	
<b>Ejemplo 28</b>	<i>N</i> -(bifenil-4-ilmetil)-4-hidroxi-2-piridazin-3-ilpirimidina-5-carboxamida	384,2, 2,01	
<b>Ejemplo 29</b>	4-Hidroxi-2-(2-metil-1,3-triazol-4-il)- <i>N</i> -(4-(trifluorometil)bencil]pirimidina-5-carboxamida	395,0 2,89	
<b>Ejemplo 30</b>	<i>N</i> -(bifenil-4-ilmetil)-4-hidroxi-2-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)pirimidina-5-carboxamida	403,0 3,12	
<b>Ejemplo 31</b>	4-Hidroxi-2-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)- <i>N</i> -(4-(trifluorometoxi)bencil]pirimidina-5-carboxamida	411,0 2,96	

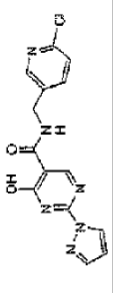
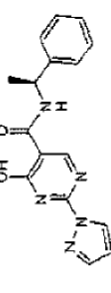
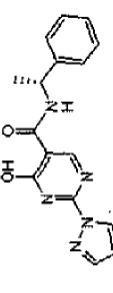
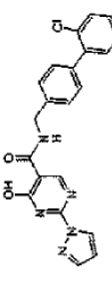
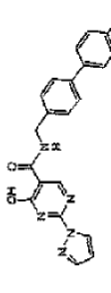
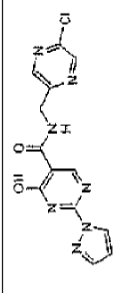
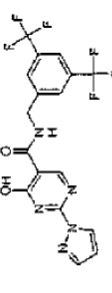
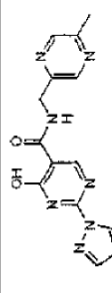
<b>Ejemplo 32</b>	<i>N</i> -[2-(4-fluorofenil)etil]-4-hidroxi-2-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)pirimidina-5-carboxamida	359,1 2,69	
<b>Ejemplo 33</b>	4-Hidroxi- <i>N</i> -(1-metil-1-feniletil)-2-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)pirimidina 5 carboxamida	355,1 2,75	
<b>Ejemplo 34</b>	4-Hidroxi-2-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)- <i>N</i> -[4-(trifluorometil)fenil]pirimidina-5-carboxamida	381,0 3,08	
<b>Ejemplo 35</b>	4-Hidroxi-2-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)- <i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-1-fenilpropil]pirimidina 5 carboxamida	355,1 2,81	
<b>Ejemplo 36</b>	4-Hidroxi-2-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)- <i>N</i> -[(1 <i>R</i> )-1-fenilpropil]pirimidina-5-carboxamida	355,1 2,84	
<b>Ejemplo 37</b>	<i>N</i> -[2-(4-diclorobencil)-4-hidroxi-2-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)pirimidina 5 carboxamida	395,0 2,99	
<b>Ejemplo 38</b>	<i>N</i> -[2-(4-fluorofenil)-4-hidroxi-2-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)pirimidina-5-carboxamida	365,0 2,94	

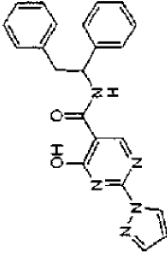
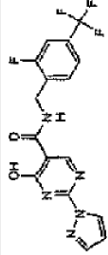
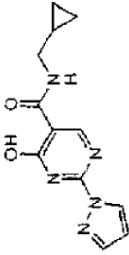
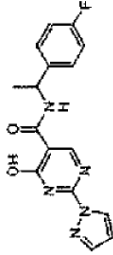
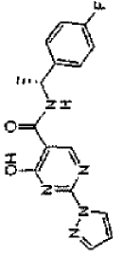
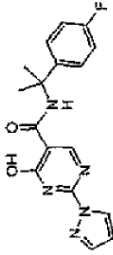
<p><b>Ejemplo 39</b></p>	<p><i>N</i>-(difenilmetil)-4-hidroxi-2-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)pirimidina-5-carboxamida</p>	<p>403,1 3,06</p>	
<p><b>Ejemplo 40</b></p>	<p><i>N</i>-(terc-butil)-4-hidroxi-2-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)pirimidina-5-carboxamida</p>	<p>293,1 2,38</p>	
<p><b>Ejemplo 41</b></p>	<p>4-Hidroxi-2-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-<i>N</i>-[(1<i>S</i>)-1-fenilpropil]pirimidina-5-carboxamida</p>	<p>355,1 2,92</p>	
<p><b>Ejemplo 42</b></p>	<p><i>N</i>-(bifenil-3-ilmetil)-4-hidroxi-2-(2 metil-1,3-tiazol-4-il)pirimidina-5-carboxamida</p>	<p>403,1 3,12</p>	
<p><b>Ejemplo 43</b></p>	<p>4-Hidroxi-<i>N</i>-(1-metil-1-feniletil)-2-(1,3-tiazol-4-il)pirimidina-5-carboxamida</p>	<p>341,2 2,55</p>	
<p><b>Ejemplo 44</b></p>	<p>2-(3,5-Dimetil-1 H-pirazol-1-il)-4-hidoxi-<i>N</i>-[4-(trifluorometoxi)encil]pirimidina-5-carboxamida</p>	<p>408,1 3,20</p>	

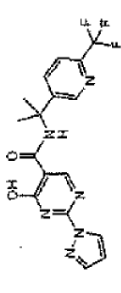
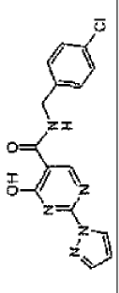
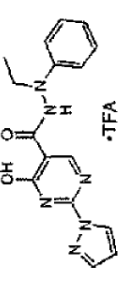
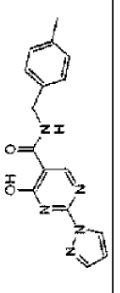
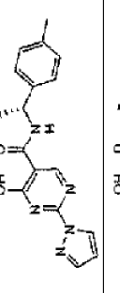
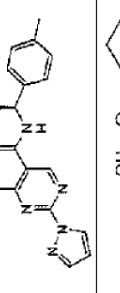
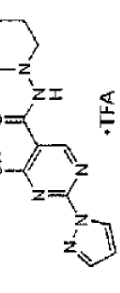
<b>Ejemplo 45</b>	<i>N</i> -(difenilmetil)-4-hidroxi-2-(1 <i>H</i> -pirrol-2-il)pirimidina-5-carboxamida	371,1 2,94	
<b>Ejemplo 46</b>	<i>N</i> -(difenilmetil)-4-hidroxi-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida	373,1 2,73	
<b>Ejemplo 47</b>	4-Hidroxi- <i>N</i> -(1-metil-1-feniletil)-2-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)pirimidina-5-carboxamida	338,1 2,53	
<b>Ejemplo 48</b>	4-Hidroxi- <i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-1-fenilpropil]-2-(1 <i>H</i> -pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida	324,2 2,68	
<b>Ejemplo 49</b>	<i>N</i> -(bifenil-4-ilmetil)-4-hidroxi-2-(1 <i>H</i> -pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida	372,1 3,01	
<b>Ejemplo 50</b>	4-Hidroxi-2-(1 <i>H</i> -pirazol-1-il)- <i>N</i> -[4-(trifluorometoxi)benzil]pirimidina-5-carboxamida	380,1 2,87	
<b>Ejemplo 51</b>	<i>N</i> -(2,4-diclorobencil)-4-hidroxi-2-(1 <i>H</i> -pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida	364,1 2,87	

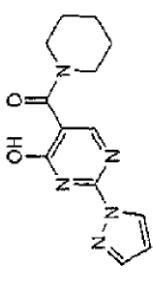
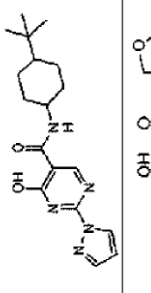
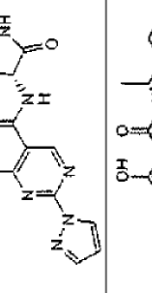
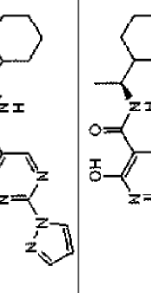
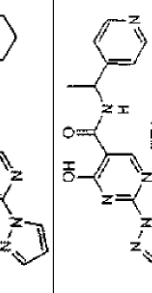
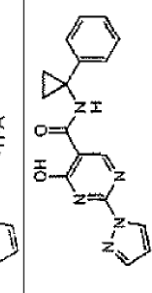

Ejemplo 52	<p><i>N</i>-(difenilmetil)-4-hidroxi-2-(1<i>H</i>-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida</p>	<p>372,2 2,93</p>	
Ejemplo 53	<p><i>N</i>-(bifenil-3-ilmetil)-4-hidroxi-2-(1<i>H</i>-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida</p>	<p>372,2 2,99</p>	
Ejemplo 54	<p>4-Hidroxi-2-(1<i>H</i>-pirazol-1-il)-<i>N</i>-[4-(trifluorometil)benzil]pirimidina-5-carboxamida</p>	<p>3640 2,79</p>	
Ejemplo 55	<p><i>N</i>-(1,3-benzotiazol-2-ilmetil)-4-hidroxi-2-(1<i>H</i>-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida</p>	<p>353,0 2,42</p>	
Ejemplo 56	<p>4-Hidroxi-<i>N</i>-(1-naftilmetil)-2-(1<i>H</i>-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida</p>	<p>346,1 2,78</p>	
Ejemplo 57	<p><i>N</i>-(2,3-dihidro-1<i>H</i>-inden-1-il)-4-hidroxi-2-(1<i>H</i>-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida</p>	<p>322,2 2,62</p>	
Ejemplo 58	<p>4-Hidroxi-<i>N</i>-[fenil(piridin-4-il)metil]-2-(1<i>H</i>-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida</p>	<p>3732 1,85</p>	



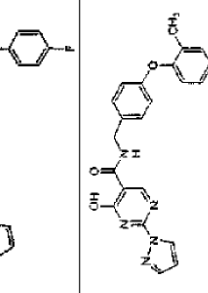

<b>Ejemplo 59</b>	<i>N</i> -[(6-cloropiridin-3-il)metil]-4-hidroxi-2-(1 <i>H</i> -pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida	331,2 2,01	
<b>Ejemplo 60</b>	4-Hidroxi- <i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-1-feniletil]-2-(1 <i>H</i> -pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida	310,1 2,47	
<b>Ejemplo 61</b>	4-hidroxi- <i>N</i> -[(1 <i>R</i> )-1-feniletil]-2-(1 <i>H</i> -pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida	310,1 2,50	
<b>Ejemplo 62</b>	<i>N</i> -[(2-clorobifenil-4-il)metil]-4-hidroxi-2-(1 <i>H</i> -pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida	4062 3,14	
<b>Ejemplo 63</b>	<i>N</i> -[(4-fluorobifenil-4-il)metil]-4-hidroxi-2-(1 <i>H</i> -pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida	390,1 3,05	
<b>Ejemplo 64</b>	<i>N</i> -[(5-cloropirazin-2-il)metil]-4-hidroxi-2-(1 <i>H</i> -pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida	332,2 1,67	
<b>Ejemplo 65</b>	<i>N</i> -[3,5 bis(trifluorometil)encil]-4-hidroxi-2-(1 <i>H</i> -pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida	431,9 3,07	
<b>Ejemplo 66</b>	4-Hidroxi- <i>N</i> -[(5-metilpirazin-2-il)metil]-2-(1 <i>H</i> -pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida	312,1 1,55	

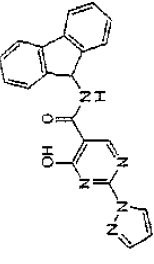
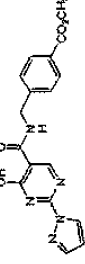
<b>Ejemplo 67</b>	<i>N</i> -(1,2-difeniletil)-4-hidroxi-2-(1 <i>H</i> -pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida	386,1 2,98	
<b>Ejemplo 68</b>	<i>N</i> -[2-fluoro-4-(trifluorometil)encil]-4-hidroxi-2-(1 <i>H</i> -pirazol-1-il)pirimidina-carboxamida	382,0 2,82	
<b>Ejemplo 69</b>	<i>N</i> -(ciclopropilmetil)-4-hidroxi-2-(1 <i>H</i> -pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida	2602 1,80	
<b>Ejemplo 70</b>	<i>N</i> -[1-(4-fluorofenil)etil]-4-hidroxi-2-(1 <i>H</i> -pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida (Racémico)	328,3 2,56	
<b>Ejemplo 71</b>	<i>N</i> -[1 <i>S</i> ]-1-(4-fluorofenil)etil]-4-hidroxi-2-(1 <i>H</i> -pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida	328,1 2,56	
<b>Ejemplo 72</b>	<i>N</i> -[1 <i>R</i> ]-1-(4-fluorofenil)etil]-4-hidroxi-2-(1 <i>H</i> -pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida	328,1 2,56	
<b>Ejemplo 73</b>	<i>N</i> -[1-(4-fluorofenil)-1-metiletil]-4-hidroxi-2-(1 <i>H</i> -pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida	342,1 2,66	

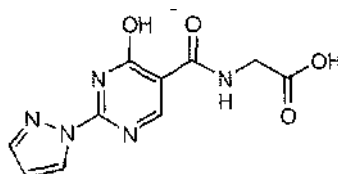
<b>Ejemplo 74</b>	4-Hidroxi-N-[β-(trifluorometil)piridin-3-il]etil]-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida	393,0 2,57	
<b>Ejemplo 75</b>	N-(4-clorobencil)-4-hidroxi-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida	330,0 2,63	
<b>Ejemplo 76</b>	(Sal) de trifluoroacetato de la N'-Etil-4-hidroxi-N'-fenil-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carbohidrazida	325,1 2,44	
<b>Ejemplo 77</b>	4-Hidroxi-N-(4-metilbencil)-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida	310,2 2,58	
<b>Ejemplo 78</b>	4-Hidroxi-N-[(1R)-1-(4-metilbencil)-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida	324,1 27,0	
<b>Ejemplo 79</b>	4-Hidroxi-N-[(1S)-1-(4-metilfenil)etil]-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida	324,1 27,1	
<b>Ejemplo 80</b>	(sal) de trifluoroacetato de la 4-hidroxi-N-piperidin-1-il-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida	289,1 1,33	

<b>Ejemplo 81</b>	5-(Piperidin-1-ilcarbonil)-2-(1 <i>H</i> -pirazol-1-il)pirimidin-4-ol	274,1 1,53	
<b>Ejemplo 82</b>	<i>N</i> -(4-terc-butilciclohexil)-4-hidroxi-2-(1 <i>H</i> -pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida	344,1 3,22	
<b>Ejemplo 83</b>	4-Hidroxi <i>N</i> -[(4 <i>R</i> )-3-oxoisoxazolidin-4-il]-2-(1 <i>H</i> -pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida	291,1 0,57	
<b>Ejemplo 84</b>	<i>N</i> -[(1 <i>R</i> )-1-ciclohexiletil]-4-hidroxi-2-(1 <i>H</i> -pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida	316,1 2,86	
<b>Ejemplo 85</b>	<i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-1-ciclohexiletil]-4-hidroxi-2-(1 <i>H</i> -pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida	316,1 2,85	
<b>Ejemplo 86</b>	(sal) de trifluoroacetato de la 4-hidroxi-2-(1 <i>H</i> -pirazol-1-il)- <i>N</i> -(1-piridin-4-iletil)pirimidina-5-carboxamida	309,2 0,62	
<b>Ejemplo 87</b>	4-Hidroxi- <i>N</i> -(1-fenilciclopropil)-2-(1 <i>H</i> -pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida	322,0 2,45	

<b>Ejemplo 88</b>	(sal) de trifluoroacetato de la 4-hidroxi- <i>N,N'</i> -difenil-2-(1 <i>H</i> -pirazol-1- <i>il</i> )pirimidina-5-carbohidrazida	373,1 2,88	
<b>Ejemplo 89</b>	<i>N</i> -[1-(3,4-difluorofenil)-1-metiletil]-4-hidroxi-2-(1 <i>H</i> -pirazol-1- <i>il</i> )pirimidina-5-carboxamida	360,0 2,74	
<b>Ejemplo 90</b>	<i>N</i> -[1-(1 <i>R</i> )-1-[(3 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,7 <i>S</i> )-1-adamantil]etil]-4-hidroxi-2-(1 <i>H</i> -pirazol-1- <i>il</i> )pirimidina-5-carboxamida	368,1 3,21	
<b>Ejemplo 91</b>	<i>N</i> -[1-(1 <i>S</i> )-1-(4-bromofenil)etil]-4-hidroxi-2-(1 <i>H</i> -pirazol-1- <i>il</i> )pirimidina-5-carboxamida	389,8 2,83	
<b>Ejemplo 92</b>	<i>N</i> -[1-(4-bromofenil)-1-metiletil]-4-hidroxi-2-(1 <i>H</i> -pirazol-1- <i>il</i> )pirimidina-5-carboxamida	401,9 (M+), 403,9 (M+3), 2,91	
<b>Ejemplo 93</b>	4-hidroxi- <i>N</i> -(4-fenoxibencil)-2-(1 <i>H</i> -pirazol-1- <i>il</i> )pirimidina-5-carboxamida	388,0, 3,15	
<b>Ejemplo 94</b>	4-hidroxi- <i>N</i> -(1-fenilciclohexil)-2-(1 <i>H</i> -pirazol-1- <i>il</i> )pirimidina-5-carboxamida	364,0, 3,17	

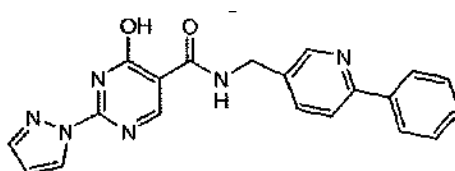
<b>Ejemplo 95</b>	<i>N</i> -(4-benzoilbencil)-4-hidroxi-2-(1 <i>H</i> -pirazol-1- <i>il</i> )pirimidina-5-carboxamida	400,0, 2,90	
<b>Ejemplo 96</b>	<i>N</i> -[bis(4-metoxifenil)metil]-4-hidroxi-2-(1 <i>H</i> -pirazol-1- <i>il</i> )pirimidina-5-carboxamida	431,9, 3,07	
<b>Ejemplo 97</b>	4-hidroxi- <i>N</i> -[4-(4-metilfenoxi)bencil]-2-(1 <i>H</i> -pirazol-1- <i>il</i> )pirimidina-5-carboxamida	402,0, 3,34	
<b>Ejemplo 98</b>	<i>N</i> -(1-etil-1-fenilpropil)-4-hidroxi-2-(1 <i>H</i> -pirazol-1- <i>il</i> )pirimidina-5-carboxamida	352,0, 3,15	
<b>Ejemplo 99</b>	<i>N</i> -[4-(4-fluorofenoxi)bencil]-4-hidroxi-2-(1 <i>H</i> -pirazol-1- <i>il</i> )pirimidina-5-carboxamida	406,0 3,20	
<b>Ejemplo 100</b>	4-hidroxi- <i>N</i> -[4-(2-metilfenoxi)bencil]-2-(1 <i>H</i> -pirazol-1- <i>il</i> )pirimidina-5-carboxamida	402,0, 3,32	
<b>Ejemplo 101</b>	<i>N</i> -(2,3-dihidro-1-benzofuran-5- <i>il</i> metil)-4-hidroxi-2-(1 <i>H</i> -pirazol-1- <i>il</i> )pirimidina-5-carboxamida	338,1 2,48	

<b>Ejemplo 102</b>	N-9H-fluoren-9-yl-4-hidroxi-2-(1H-pirazol-1-yl)pirimidina-5-carboxamida	370,1 3,15	
<b>Ejemplo 103</b>	4-[[[4-hidroxi-2-(1H-pirazol-1-yl)pirimidin-5-yl]carbonil]amino]metil]benzoato de metilo	354,0 2,50	

**Ejemplo 104**5 *N*-[4-hidroxi-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-5-ilcarbonil]glicina

Se disolvió terc-butil *N*-[4-hidroxi-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-5-ilcarbonil]glicinato (140 mg, 0,44 mmol, preparado de manera similar que la de los ejemplos anteriores) en DCM (1 ml) y se añadió TFA (1 ml). La reacción se agitó a ta durante 4 h, se concentró y se disolvió parcialmente en EtOAc y se añadió hexano para precipitar el compuesto deseado. El producto se aisló dando como resultado el compuesto del título HPLC/MS: 264,0 (M+1),  $R_t = 0,65$  min.

10

**Ejemplo 105**15 4-Hidroxi-*N*-([6-fenilpiridin-3-il]metil)-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida

El producto del Ejemplo 59 (200 mg, 0,61 mmol) se disolvió en DME (3,6 ml), agua (0,32 ml) e isopropanol (2,7 ml). Se añadieron una disolución acuosa de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (2 M, 0,9 ml, 1,81 mmol), ácido fenilborónico (133 mg, 1,1 mmol) y tetrakis(trifniflorsina)paladio (0) (34 mg, 0,048 mmol) y se evacuó el matraz y se cargó posteriormente con nitrógeno 3 veces. La mezcla se calentó a 90 °C durante 1 h y se añadió DMA (2 ml). la reacción se calentó 2 h más, se enfrió, se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera ácida para llevar el pH a alrededor de 4. Se secó la capa orgánica ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se concentró. El residuo se disolvió parcialmente en acetona y se añadieron MeOH y hexano para precipitar el compuesto deseado. El residuo se aisló y se enjuagó adicionalmente con MeOH dando como resultado el compuesto del título. HPLC/MS: 373,1 (M+1);  $R_t = 1,78$  min.

20

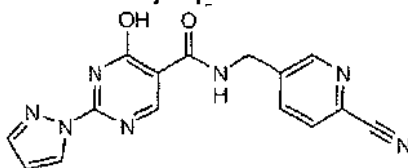
25

Utilizando el procedimiento de acoplamiento de Suzuki descrito en el Ejemplo 105, el material de partida y el ácido borónico adecuados, se obtuvieron los compuestos de los Ejemplos 106 a 109 tal como se muestra en la Tabla 3. Se requirió la purificación en fase inversa para el Ejemplo 107 dando como resultado la sal de TFA.

30

**Tabla 3**

<b>Ejemplo 106</b>	<i>N</i> -[6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]metil]-4-hidroxi-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-5-carboxamida	391,1 2,05	
<b>Ejemplo 107</b>	(sal) de trifluoroacetato de <i>N</i> -[6-(3-fluorofenil)piridin-3-il]metil]-4-hidroxi-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida	391,1 2,17	
<b>Ejemplo 108</b>	<i>N</i> -[6-(4-fluorofenil)piridin-3-il]metil]-4-hidroxi-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-5-carboxamida	391,1 2,00	
<b>Ejemplo 109</b>	<i>N</i> -[5-(4-fluorofenil)pirazin-2-il]metil]-4-hidroxi-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida	392,0 2,61	

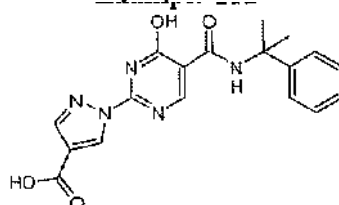
**Ejemplo 110**

35



N-[(6-cianopiridin-3-il)metil]-4-hidroxi-2-(1H-ol-1-il)pirimidina-5-carboxamida

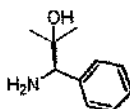
El producto del Ejemplo 59 (150 mg, 0,45 mmol) se disolvió en DMF (5 ml). Se añadieron  $Zn(CN)_2$  (53 mg, 0,45 mmol),  $Pd_2(dba)_3$  (21 mg, 0,023 mmol), y dppf (33 mg, 0,06 mmol) y se evacuó el matraz y se cargó posteriormente con nitrógeno 3 veces. La mezcla se calentó a 110 °C durante la noche. La reacción se enfrió y se repartió entre DCM y HCl (2M) y se secó la capa orgánica ( $Na_2SO_4$ ), se filtró y se concentró. El residuo se purificó en una columna C18 en fase inversa eluyendo con 0 a 70% de MeCN/agua. La concentración de las fracciones deseadas dio como resultado el compuesto del título. HPLC/MS: 322,0 (M+1);  $R_t = 1,76$  min.

**Ejemplo 111**Ácido 1-(4-Hidroxi-5-(f(1-metil-1-feniletíl)aminolcarbonil)pirimidin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico Etapa A: 4-Hidroxi-2-(4-yodo-1H-pirazol-1-il)-N-(1-metil-1-feniletíl)pirimidina-5-carboxamida

Se disolvió el producto del Ejemplo 112 (0,75 g, 2,32 mmol) se disolvió en MeCN (30 ml) y se añadieron  $I_2$  (0,38 g, 1,5 mmol) y CAN (1,78 g, 3,25 mmol) y la reacción se calentó a 85 °C durante 6 h. la disolución se enfrió, se diluyó con EtOAc y se lavó con agua que contenía unos pocos trozos de tiosulfato sódico. Se lavó la capa orgánica con  $NaHSO_4$  (disolución acuosa al 5 %) y salmuera, la disolución se secó ( $Na_2SO_4$ ), se filtró y se concentró dando como resultado el compuesto del título que se utilizó sin purificación adicional.

Etapa B: Ácido 1-(4-Hidroxi-5-(f(1-metil-1-feniletíl)aminolcarbonil)pirimidin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico

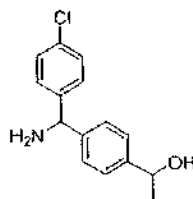
El producto bruto de la Etapa A (0,675 g, 1,5 mmol) se disolvió en DMSO (15 ml) y se añadieron dppf (166 mg, 0,3 mmol) y  $Pd(OAc)_2$  (17 mg, 0,075 mmol). La mezcla de reacción se purgó, se cargó posteriormente con monóxido de carbono 3 veces, y se agitó con un globo de monóxido de carbono a 80 °C durante 4 h. La reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua ácida, se secó ( $Na_2SO_4$ ), se filtró y se concentró. El residuo se purificó en una columna C18 en fase inversa eluyendo con 0 a 90 % de MeCN/agua. Las fracciones deseadas se concentraron y se disolvieron parcialmente en EtOAc y se añadió hexano para precipitar el compuesto deseado. El producto se aisló dando como resultado el compuesto del título. HPLC/MS: 368,0 (M+1);  $R_t = 2,49$  min.

**Compuesto intermedio 12**(1R)-1-Amino-2-metil-1-fenilpropan-2-ol.

Etapa A: (2R)-fenil[(trifluoroacetil)aminolacetato de metilo. El clorhidrato de (2R)-amino(fenil)acetato de metilo (2,10 g, 10,4 mmol) se disolvió en EtOAc y se extrajo con salmuera, que contenía  $NaHCO_3$ . La capa orgánica se aisló y se secó con  $Na_2SO_4$ , se filtró y se concentró. La base exenta de éster metílico se disolvió en THF (20 ml) y se enfrió a -78 °C. Se añadieron  $NEt_3$  (1,7 ml, 12,5 mmol) y anhídrido trifluoroacético (1,8 ml, 12,5 mmol) y la reacción se envejeció durante 3 h dejándola llegar a la vez a ta. Se añadió EtOAc y la mezcla se lavó con salmuera ácida. Se recogió la capa orgánica y se lavó con  $NaHCO_3$  (sat), se secó con  $Na_2SO_4$ , se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea en gradiente de gel de sílice eluyendo con 0-15% de EtOAc/hexano dando como resultado el compuesto del título. HPLC/MS: 262,0 (M+1);  $R_t = 2,83$  min.

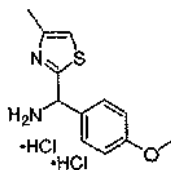
Etapa B: 2.2.2-Trifluoro-N-r(1R)-2-hidroxi-2-metil-1-fenilpropilacetamida. El producto de la Etapa A (2,04g, 7,81 mmol) se disolvió en THF (10 ml) y se añadió bromuro de metilmagnesio (13,95 ml, 19,53 mmol. 1.4 M en THF) se añadió a ta. la reacción se agitó a ta durante 2,5 h. se concentró y disolvió en EtOAc y se lavó con HCl 2M (ac). Se recogió la capa orgánica. se secó con  $Na_2SO_4$ . Se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea en gradiente de gel de sílice eluyendo con 0-15% de EtOAc/hexano dando como resultado el compuesto del título. HPLC/MS: 262,1 (M+1);  $R_t = 2,71$  min.

Etapa C: (1R)-1-Amino-2-metil-1-fenilpropan-2-ol. El producto de la Etapa B (1,07g, 4,10 mmol) se disolvió en MeOH (5 ml) y se añadió KOH (0,460 g, 8,19 mmol, 1 ml de MeOH) a ta. La reacción se agitó durante la noche. Se concentró. Se diluyó en EtOAc y se lavó con agua DI. Se secó la capa orgánica con  $Na_2SO_4$ . Se filtró y se concentró. Se usó el producto como es. HPLC/MS: 166,2 (M+1);  $R_t = 0,68$  min.

**Compuesto intermedio 13**5 1-(4-[Amino(4-clorofenil)metil]fenil)etanol.

Etapa A: 4-(1-Hidroxietil)benzonitrilo. Se disolvió 4-acetilbenzonitrilo (3 g, 20,67 mmol) en THF (5 ml) y se añadió MeOH (5 ml) y se enfrió a 0 °C. NaBH<sub>4</sub> (0,782 g, 20,67 mmol) lentamente. La reacción envejeció a ta durante 30 min y se concentró. Se añadió una disolución acuosa de HCl 2M y se extrajo la disolución con EtOAc. Se lavó la capa orgánica con agua. se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. se filtró y se concentró para proporcionar el producto.

Etapa B: 1-(4-[Amino(4-clorofenil)metil]fenil)etanol. el producto de la Etapa A (1,47 g, 10 mmol) se disolvió en THF (20 ml). Se enfrió en un baño con hielo y se añadió bromuro de 4-clorofenilmagnesio (21,00 ml, 21,00 mmol, 1 M en THF). La reacción envejeció a 50 °C durante 4 h y a continuación se enfrió a ta durante la noche. El disolvente se había evaporado durante la noche y el producto se capturó en 2-metiltetrahidrofurano (20 ml) y se añadió 1 eq adicional de bromuro de 4-clorofenilmagnesio. La reacción envejeció a ta durante 3 h y se concentró. La reacción se diluyó con 15 ml de MeOH. Se añadió NaBH<sub>4</sub> (378 mg, 10,00 mmol) y la reacción envejeció durante 1 h. La reacción se concentró. Se diluyó con HCl 2M (ac) y se extrajo con EtOAc. Se recogió la capa orgánica. se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Se filtró y se concentró. El residuo se purificó algo mediante cromatografía instantánea en gradiente de gel de sílice eluido con 0-10 % de MeOH/EtOAc dando como resultado el compuesto del título. HPLC/MS: 244,9 (M-NH<sub>2</sub>)<sup>+</sup>; R<sub>t</sub> = 2,09 min.

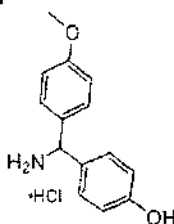
**Compuesto intermedio 14**25 Diclorhidrato de 1-(4-metoxifenil)-1-(4-metil-1.3-tiazol-2-il)metanamina.

Etapa A: (R)-2-Metil-N-f(4-metil-1.3-tiazol-2-il)metilenpropano-2-sulfonamida Un RBF de 3 bocas configurado con un condensador a reflujo. Una entrada de nitrógeno. un termómetro y un agitador mecánico se cargó con 4-metil-1.3-tiazol-2- carbaldehído (25 g, 197 mmol) y (R)-(+)-2-metil-2-propanosulfonamida (25 g, 206 mmol). Los sólidos se disolvieron en cloroformo (0,5 l) y p-toluenosulfonato de piridinio (2,5 g, 10 mmol). Se añadieron sulfato de magnesio (47,3 g, 393 mmol) y sulfato de cobre(II) (62,8 g, 393 mmol). La mezcla se envejeció a reflujo durante aproximadamente 7 h y a continuación a ta durante 2 días. La reacción se filtró a través de una almohadilla Solka Floc y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea en gradiente de gel de sílice eluido con DCM y a continuación con 0-50% de EtOAc en heptano para dar como resultado el compuesto del título. HPLC/MS: 231,19 (M+1); R<sub>t</sub> = 2,58 min.

Etapa B: (R)-N-(4-metoxifenil)(4-metil-1,3-tiazol-2-il)metil]-2-metilpropano-2-sulfonamida. Un RBF de 3 bocas configurado con un termómetro, una entrada de nitrógeno, un embudo de adición y una barra agitadora magnética se cargó con el producto de la etapa A (46 g, 200 mmol) y se disolvió en tolueno (1l). la reacción se enfrió en un baño con hielo seco/acetona a -68 °C y la disolución se volvió turbia. Se añadió bromo(4-metoxifenil)magnesio (479 ml, 240 mmol, 0,5 M en THF) gota a gota para mantener la temperatura por debajo de - 65 °C. La reacción se envejeció durante 4 h a -65 °C y a continuación se dejó que alcanzara la ta durante la noche. La reacción se inactivó rápidamente con una disolución saturada acuosa de NH<sub>4</sub>Cl y se extrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera, se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron el aceite resultante se purificó mediante cromatografía instantánea en gradiente del gel de sílice eluido con 50 %-100 % de EtOAc/heptano, seguido por 5 %-15 % de acetona/EtOAc, dando como resultado una porción pequeña de un diastereómero puro que se eluyó lentamente y una porción más grande de diastereómeros que se mezclaron rápidamente y que se eluyeron lentamente. La porción mixta de diastereómeros se volvió a purificar mediante cromatografía instantánea en gradiente de gel de sílice eluido con 50 %-100 % de EtOAc/heptano, seguido por 0 %-10 % de MeOH/EtOAc dando como resultado una porción mayor de diastereómero que se eluyó lentamente y una porción menor de diastereómero que se eluyó rápidamente. Elución principal, Isómero mayor HPLC/MS: 339,3 (M+1); R<sub>t</sub> = 2,98 min. Elución rápida, Isómero menor HPLC/MS: 339,2 (M+1); R<sub>t</sub> = 2,96 min.

**Etapa C: Diclorhidrato de 1-(4-metoxifenil)-1-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)metanamina.** El diastereómero de elución lenta procedente de la etapa B (58,7 g, 173 mmol) se disolvió en DCM (600 ml). Se añadió HCl en dioxano (4 M) para mantener la temperatura por debajo de 35 °C. Se añadió MeOH (110 ml) para mantener el producto en disolución y se envejeció la reacción a ta durante 2 h. Se concentró el producto y se volvió a disolver en tolueno y MeOH y se concentró. Se añadió EtOAc y el sólido se filtró y se lavó con EtOAc seguido por heptano dando como resultado el compuesto del título. HPLC/MS: 218,3 (M- NH<sub>2</sub>)<sup>+</sup>; R<sub>t</sub> = 2,06 min. El diastereómero de elución rápida procedente de la Etapa B se trató tal como se ha descrito anteriormente dando como resultado el compuesto del título. HPLC/MS: 218,3 (M-NH<sub>2</sub>)<sup>+</sup>; R<sub>t</sub> = 2,06 min.

10

**Compuesto intermedio 15**

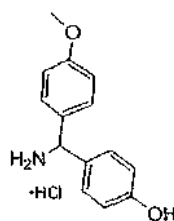
Clorhidrato de 4-[amino(4-metoxifenil)metil]fenol.

**Etapa A: (S)-N-f(4-hidroxifenil)metilidenl-2-metilpropano-2-sulfinamida** Al 4-hidroxibenzaldehído (2,015 g, 16,5 mmol) y se añadió (S)-(-)-2-metil-2-propanosulfinamida (2,00 g, 16,5 mmol) a tolueno (70 ml), p-toluenosulfonato de piridinio (0,207 g, 0,825 mmol), sulfato de magnesio (9,93 g, 83 mmol) y sulfato de cobre(II) (5,27 g, 33 mmol). la mezcla se calentó a reflujo durante aproximadamente 20 h y se envejeció aproximadamente 2 días a ta. la mezcla se filtró a través de Celite® y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea en gradiente de gel de sílice eluido con DCM y a continuación con 0-30% de EtOAc en DCM para dar como resultado el compuesto del título. HPLC/MS: 226, 1,1 (M+1); R<sub>t</sub> = 2,88 min.

**Etapa B: (S)-N-f(4-hidroxifenil)(4-metoxifenil)metil-2-metilpropano-2-sulfinamida.** Al producto de la Etapa A (2,05 g, 9.10 mmol) en tolueno (80 ml) y THF (35 ml) a aproximadamente 5 °C se añadió bromuro de 4-metoxifenilmagnesio (36 ml, 18,2 mmol, 0,5 M en THF) gota a gota. La reacción se envejeció durante 40 min y se retiró el baño de enfriamiento. La reacción envejeció una hora antes de que se añadiera una porción adicional de bromuro de 4-metoxifenilmagnesio (6 ml, 3,0 mmol, 0,5 M en THF). La reacción envejecida aproximadamente 2 h, se concentró parcialmente, se inactivó rápidamente con disolución saturada acuosa de NH<sub>4</sub>Cl y se extrajo con EtOAc dos veces. Las porciones orgánicas combinadas se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea en gradiente de gel de sílice eluyendo con 0-90 % de EtOAc/ en DCM para dar como resultado el producto que era el isómero mayor. isómero mayor HPLC/MS: 334,1 (M+1); R<sub>t</sub> = 3,01 min. isómero menor HPLC/MS: 334,1 (M+1); R<sub>t</sub> = 3,17 min.

**Etapa C: clorhidrato de 4-famino(4-metoxifenil)metil]fenol.** El isómero mayor de la etapa B (1,00 g, 3,00 mmol) se combinó con DCM (12 ml). MeOH (12 ml) y HCl en dietil éter (2,25 ml, 4,50 mmol), 2 M). La reacción envejeció a ta durante 2,5 h y se concentró. Los sólidos se lavaron con dietil éter para dar como resultado el compuesto del título. HPLC/MS: 213,1 (M-NH<sub>2</sub>)<sup>+</sup>; R<sub>t</sub> = 2,04 min.

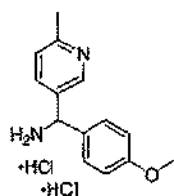
35

**Compuesto intermedio 16**

Clorhidrato de 4-ramino(4-metoxifenil)metil]fenol.

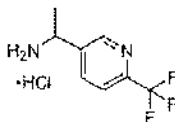
El compuesto del título se preparó de manera similar al compuesto intermedio 15 excepto que se utilizó (R)-(+)-2-metil-2-propanosulfinamida en vez de (S)-(-)-2-metil-2-propanosulfinamida en la Etapa A. HPLC/MS: 213,1 (M-NH<sub>2</sub>)<sup>+</sup>; R<sub>t</sub> = 2,04 min.

45

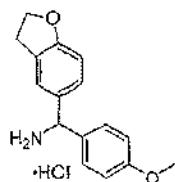
**Compuesto intermedio 17**

Dicloruro de 5-[amoni(4-metoxifenil)metil]-2-metilpiridinio.

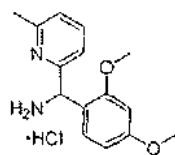
Utilizando un procedimiento similar al descrito para el compuesto intermedio 14 y materiales de partida adecuados, sustituyendo la (R)-(+)-2-metil-2-propanosulfonamida con (S)-(-)-2-metil-2-propanosulfonamida dio como resultado el diastereómero que se eluyó rápidamente y el diastereómero que se eluyó lentamente. Los diastereómeros separados se trataron individualmente con HCl como anteriormente dando como resultado el compuesto del título. HPLC/MS: 229,1 (M+1);  $R_t = 0,72$  min.

**Compuesto intermedio 18**Clorhidrato de 1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]etanamina.

Utilizando un procedimiento similar al descrito para el compuesto intermedio 14 y materiales de partida adecuados, sustituyendo el bromuro de 4-metoxifenilmagnesio con bromuro de metilmagnesio dio como resultado el diastereómero de dilución lenta como el producto mayor. No se recogió el diastereómero de elución rápida. El diastereómero de elución lenta se trató con HCl como anteriormente dando como resultado el compuesto del título. HPLC/MS: 295,0 (M+1);  $R_t = 2,52$  min.

**Compuesto intermedio 19**Cloruro de 2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il(4-metoxifenil)metanamina.

Utilizando un procedimiento similar al descrito para el compuesto intermedio 14 y materiales de partida adecuados, dio como resultado lo que pareció ser un diastereómero principal, sin embargo, no se determinó la pureza óptica. El producto se trató con HCl como anteriormente dando como resultado el compuesto del título. HPLC/MS: 239,0 (M-NH<sub>2</sub>)<sup>+</sup>;  $R_t = 2,08$  min.

**Compuesto intermedio 20**Clorhidrato de 1-(2,4-dimetoxifenil)-1-(6-metilpiridin-2-il)metanamina.

**Etapa A:** (2,4-Dimetoxifenil)(6-metilpiridin-2-il)metanona. Se disolvió 6-metilpiridina-2-carbonitrilo (4,88 g, 41,3 mmol) en THF (50 ml), se enfrió a 0 °C y se añadió bromuro de 2,4-dimetoxifenilmagnesio (20,5 ml, 10,24 mmol, 0,5 M en THF). La reacción envejeció a ta durante 3 h y se inactivó rápidamente con HCl (45,4 ml, 91 mmol, dietil éter 2 M). La reacción se concentró y se extrajo con EtOAc, La capa acuosa se basificó a pH 10 y se extrajo con EtOAc. Las porciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea en gradiente del gel de sílice eluido con 0 % a 50 % de EtOAc/hexano, dando como resultado el compuesto del título. HPLC/MS: 258,3 (M+1);  $R_t = 1,96$  min.

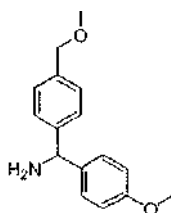
**Etapa B:** N-(1Z)-(2,4-Dimetoxifenil)(6-metilpiridin-2-il)metilen]-2-metilpropano-2-sulfonamida. El producto de la Etapa A (9,81 g, 38,1 mmol) se disolvió en THF (100 ml) y se añadieron R-2-metilpropano-2-sulfonamida (4,2 g, 34,7 mmol) y tetraetanolato de titanio (15,81 g, 14,4 ml, 69,3 mmol). La reacción envejeció a 60 °C durante 24 h. la mezcla se concentró y disolvió en EtOAc. La disolución se agitó a la vez que se añadía salmuera (40 ml) lentamente y la disolución resultante se agitó durante 20 min. La reacción se filtró a través de un tapón de celite® y se enjuagó con EtOAc. El filtrado se transfirió en un embudo separador y se aisló la capa orgánica, se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea en gradiente del gel de sílice eluido con 0 % a 40 % de EtOAc/hexano, dando como resultado el compuesto del título. HPLC/MS: 361,1 (M+1);  $R_t = 2,60$  min.

**Etapa C:** *N*-[(2,4-dimetoxifenil)(6-metilpiridin-2-il)metil]-2-metilpropano-2-sulfínamida. El producto de la Etapa B (2,41 g, 6,69 mmol) se disolvió en MeOH (60 ml), se enfrió a 0 °C, y se añadió NaBH<sub>4</sub> (0,51 g, 13,37 mmol) por partes. La reacción se envejeció durante 45 min y se inactivó rápidamente con disolución saturada acuosa de NH<sub>4</sub>Cl. La reacción se concentró. La pasta resultante se diluyó en EtOAc y se lavó con salmuera. Se aisló la parte orgánica, se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea en gradiente del gel de sílice eluido con 0 % a 100 % de EtOAc/hexano, dando como resultado una mezcla de dos diastereómeros.

Una parte del conjunto de diastereómeros se disolvió en *Z*-propanol/heptano y se purificó en una columna quiral Chiracel OD eluyendo con 13% de EtOH/heptano. de esta manera, los isómeros se aislaron dando como resultado el diastereómero de elución rápida en la columna OD, HPLC/MS: 363,2 (M+1); R<sub>t</sub> = 2,24 min y el diastereómero de elución lenta en la columna OD, HPLC/MS: 363,2 (M+1); R<sub>t</sub> = 2,16 min.

**Etapa D:** clorhidrato de 1-(2,4-dimetoxifenil)-1-(6-metilpiridin-2-il)metanamina. El diastereómero de elución rápida (columna OD) de la Etapa C (0,99 g, 2,73 mmol) se disolvió en DCM (20 ml) y se añadió HCl (3 ml, 6 mmol, 2 M en dietil éter). La reacción se envejeció a ta durante 15 min y se concentró para como resultado el compuesto del título. HPLC/MS: 242,1 (M-NH<sub>2</sub>)<sup>+</sup>; R<sub>t</sub> = 2,08 min.

#### Compuesto intermedio 21



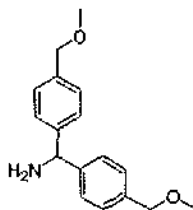
1-[4-(Metoximetil)fenil]-1-(4-metoxifenil)metanamina.

**Etapa A:** 4-(Metoximetil)benzonitrilo. A una disolución de 4-(hidroximetil)benzonitrilo (5 g, 37,6 mmol) en DMF (100 ml) se añadió yodometano (7,03 ml, 113 mmol) y NaH (1,502 g, 37,6 mmol). La reacción envejeció a ta durante 2 h y a continuación se repartió entre EtOAc y H<sub>2</sub>O. La capa orgánica se separó y lavó con H<sub>2</sub>O (2x), salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea en gradiente de gel de sílice eluyendo con 0-20% de EtOAc/hexano para dar como resultado el compuesto del título, HPLC/MS: 148,1 (M+1); R<sub>t</sub> = 2,28 min.

**Etapa B:** 1-[4-(Metoximetil)fenil]-1-(4-metoxifenil)metanamina. Al producto de la Etapa A (1,5 g, 10,19 mmol) in THF (15 ml) se añadió bromuro de 4-metoxifenilmagnesio (11,21 ml, 11,21 mmol, 1,0 M). La reacción envejeció a ta durante 3,5 h y se concentró. El residuo se disolvió en MeOH (20 ml) y a continuación se trató lentamente con NaBH<sub>4</sub> (0,386 g, 10,19 mmol). La reacción se agitó a ta durante la noche, se concentró y se trató con una disolución acuosa de HCl (15 ml, 30 mmol, 2,0 M). Se extrajo la parte acuosa con EtOAc (2x) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con una disolución 1:1 acuosa de NaOH 2,0 M/salmuera, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea en gradiente de gel de sílice eluyendo con 0-100% de EtOAc/hexano para dar como resultado el compuesto del título, HPLC/MS: 241,0 (M-NH<sub>2</sub>)<sup>+</sup>; R<sub>t</sub> = 1,91 min.

El producto racémico de la Etapa B se resolvió en sus enantiómeros separados utilizando una SFC preparativa Berger SFC II con una columna ChiralPak AD-H 250 x 30 mm I. D. eluyendo con 70:30 de SFC CO<sub>2</sub>: (EtOH + DMA al 0,1%) @ 50 ml/min. se llevó a cabo la SFC analítica en una SFC analítica Thar SFC que utilizaba una columna ChiralPak AD-3, 150x4.6mm I. D. eluyendo con una SFC con un 70% de CO<sub>2</sub> y un 30% de EtOH que contenía un 0,1% de dietilamina a 2,4 ml/min detectando a 220 nm. Enantiómero de elución rápida R<sub>t</sub> = 2,93 min y el enantiómero de elución lenta R<sub>t</sub> = 3,14 min.

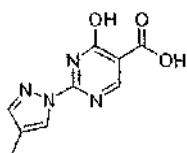
#### Compuesto intermedio 22



**1,1-bis[4-(metoximetil)fenil]metanamina.** A una disolución de éster metílico de 4-bromobencilo (0,975 ml, 6,79 mmol, d = 1,401 g/ml) en THF (20 ml) a -78 °C se añadió *n*-BuLi (2,85 ml, 7,13 mmol), 2,5 M en hexano) y la reacción se envejeció durante 1 h. El recipiente de reacción se retiró del baño de enfriamiento y se añadió una disolución del compuesto intermedio 21, etapa A (1,00 g, 6,79 mmol) en THF (10 ml) se añadió. La reacción se envejeció a ta durante

1 h y a continuación se concentró. El residuo se disolvió en MeOH (20 ml) y se trató lentamente con NaBH<sub>4</sub> (0,257 g, 6,79 mmol). La reacción se agitó a ta durante 1,5 h, se concentró y se trató con una disolución acuosa de HCl (15 ml, 30 mmol), 2,0 M). La disolución se ajustó a pH = 7 utilizando una disolución acuosa de NaOH (5,0 M) y se extrajo con EtOAc. La capa acuosa se ajustó a continuación a pH = 14 utilizando una disolución acuosa de NaOH (5,0 M) y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea en gradiente de gel de sílice eluyendo con 0-100% de EtOAc/hexano para dar como resultado el compuesto del título, HPLC/MS: 255,0 (M-NH<sub>2</sub>)<sup>+</sup>; R<sub>t</sub> = 1,98 min.

### Compuesto intermedio 23

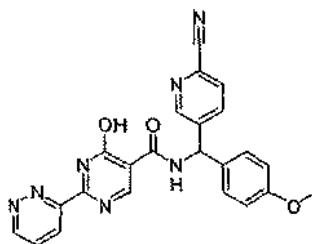


Ácido 4-hidroxi-2-(4-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxílico.

**Etapa A:** clorhidrato de 4-metil-1H-pirazol-1-carboximidamida. A un 4-metil-1H-pirazolo (4,9 g, 60 mmol) se añadió cianamida (2,5 g, 60 mmol), HCl (5,6 ml, 62 mmol), 4 M en dioxano) y dioxano (60 ml). La reacción se calentó a 110 °C y se envejeció durante 9 h. esta se envejeció a continuación a ta durante la noche. La mezcla se diluyó con Et<sub>2</sub>O y se agitó durante 10 min. El producto se aisló mediante filtración y se lavó con Et<sub>2</sub>O para dar como resultado el compuesto del título.

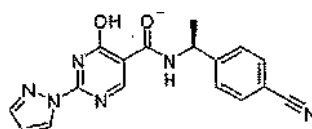
**Etapa B:** Ácido 4-hidroxi-2-(4-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxílico. El producto de la Etapa A (9 g, 46,8 mmol), NaOMe (16,0 ml, 70,2 mmol, 25 % en peso de MeOH) y etoximetilmalonato de dietilo (9,55 ml, 46,8 mmol) se disolvió en EtOH (100 ml). La reacción se calentó durante 1 h a 78 °C y se volvió muy espesa. La mezcla se enfrió ligeramente y se añadió KOH (5,25 g, 94 mmol, 4,5 M en agua) y la reacción se convirtió en una torta. Se añadió EtOH (20 ml) y la reacción se volvió a calentar a 78 °C durante 90 min. Se añadieron más KOH (0,88 g, 15,7 mmol, 1 M en agua) y EtOH (15 ml) y la reacción se calentó 1 h. La mezcla se enfrió y se añadió HCl (20,9 ml, 265 mmol, 12 N) lentamente y la suspensión se diluyó lentamente con Et<sub>2</sub>O. se filtraron los sólidos, se suspendieron en HCl (0,6 M) y se volvieron a filtrar. El producto se lavó con Et<sub>2</sub>O:EtOH (1:1) y a continuación el hexano dio como resultado el compuesto del título. HPLC/MS: 221,1 (M+1); R<sub>t</sub> = 1,41 min.

### Ejemplo 112



N-[(6-cianopiridin-3-il)(4-metoxifenil)metil]-4-hidroxi-2-piridazin-3-ilpirimidina-5-carboxamida. El producto del Ejemplo 169 (250 mg, 0,56 mmol) se disolvió en DMF (5 ml). Se añadieron Zn(CN)<sub>2</sub> (131 mg, 1,12 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (26 mg, 0,028 mmol), y dppf (40 mg, 0,072 mmol) y se evacuó el matraz y se cargó posteriormente con N<sub>2</sub> 3 veces. La mezcla se calentó a 110 °C durante la noche. La reacción se enfrió y se repartió entre DCM y una disolución acuosa de HCl (2M) y se secó la capa orgánica (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El residuo se purificó en una columna C18 en fase inversa eluyendo con 0 a 60 % de MeCN/agua + v 0,1% de TFA: La concentración de las fracciones deseadas dio como resultado el compuesto del título. HPLC/MS: 440,3 (M+1); R<sub>t</sub> = 2,60 min.

### Ejemplo 113

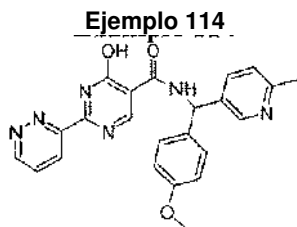


N-[(1S)-1-(4-cianofenil)etil]-4-hidroxi-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida:

El producto del Ejemplo 91 (113 mg, 0,29 mmol) se disolvió en dioxano (2 ml). se añadieron NaCN (22 mg, 0,44 mmol), tetrakis (170 mg, 0,15 mmol) y 18-corona-6 (116 mg, 0,44 mmol) y se evacuó el matraz y se cargó posteriormente con

N<sub>2</sub> 3 veces. La mezcla se calentó a 100 °C durante 6 h. La reacción se enfrió y se repartió entre EtOAc y una disolución acuosa de HCl (2 M) y la capa orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El sólido se lavó con MeOH/EtOAc y se aisló mediante filtración para dar como resultado el compuesto del título. HPLC/MS: 335,1 (M+1); R<sub>t</sub> = 2,38 min.

5



**4-Hidroxi-N-[(4-metoxifenil)(6-metilpiridin-3-il)metil]-2-piridazin-3-ilpirimidina-5-carboxamida**

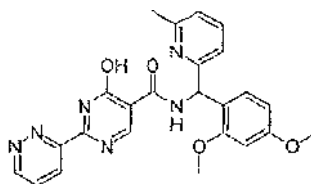
10

El producto del compuesto intermedio 8 (14 g, 64,2 mmol) y CDI (12 g, 73,8 mmol) en DMF (300 ml) se calentó a 120 °C durante 90 min. Se dejó que la reacción llegara a la ta y se añadieron el producto del compuesto intermedio 17 (21,2 g, 70,6 mmol) y NEt<sub>3</sub> (26 g, 257 mmol, 36,1 ml). La reacción se calentó a 80 °C durante 5 h y a continuación se enfrió a ta durante la noche. la reacción se concentró y se disolvió en cloroformo y agua. El pH se ajustó a aproximadamente pH 5 con una disolución acuosa de HCl (2 M). La parte orgánica se lavó con agua y las porciones acuosas combinadas se volvieron a extraer con cloroformo. Las porciones orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. Se suspendió el sólido en EtOAc y se calentó a 80 °C. La mezcla envejeció a ta durante la noche. El sólido se aisló mediante filtración y se lavó con 50 % de EtOAc/hexano, dando como resultado el compuesto del título. HPLC/MS: 429,2 (M+1); R<sub>t</sub> = 1,99 min.

15

20

**Ejemplo 115**



**N-[(2,4-Dimetoxifenil)(6-metilpiridin-2-il)metil]-4-hidroxi-2-piridazin-3-ilpirimidina-5-carboxamida**

25

El producto del **Compuesto intermedio 8** (0,50 g, 2,29 mmol) y CDI (0,43 g, 2,64 mmol) en DMF (10 ml) se calentó a 120 °C durante 1h. Se dejó que la reacción alcanzara la ta y se añadieron el producto del compuesto intermedio 20 (0,91 g, 2,75 mmol) y NEt<sub>3</sub> (0,71 g, 7,1 mmol, 1 ml). La reacción se calentó a 70 °C durante 3 h y a continuación se envejeció a ta durante la noche. La reacción se concentró y se disolvió en cloroformo y agua. El pH se ajustó a aproximadamente pH 5 con una disolución acuosa de HCl (2 M) la parte orgánica se lavó con agua y las porciones acuosas combinadas se extrajeron posteriormente con cloroformo. Las porciones orgánicas combinadas se lavaron con agua. Se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El sólido se suspendió en EtOAc y se calentó a 80 °C. Se añadió hexano para precipitar el producto y la mezcla se enfrió y permaneció a ta durante 20 min. Se aisló el sólido mediante filtración lavando con 50% de EtOAc/hexano dando como resultado el compuesto del título HPLC/MS. 459,2 (M+1); R<sub>t</sub> = 2,08 min.

30

35

Utilizando procedimientos similares al **Ejemplo 114** y utilizando el compuesto intermedio 12 o las aminas comercialmente disponibles, se prepararon los compuestos de los Ejemplos 107 a 140 tal como se muestra en la Tabla 4

40

**Tabla 4**

Ejemplo	Nombre	HPLC/MS m/z (M+1) R <sub>t</sub> (min)	Estructura
<b>Ejemplo 116</b>	4-hidroxi-N-[(1S)-1-(4-metoxifenil)etil]-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida	340,1, 2,64,	

<b>Ejemplo 117</b>	clorhidrato de 4-hidroxi- <i>N</i> -[1-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)etil]2-(1 <i>H</i> -pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida	331,1, 2,15,	
<b>Ejemplo 118</b>	4-hidroxi 2-(1 <i>H</i> -pirazol-1-il)- <i>N</i> -[1-(piridin-2-il)etil]pirimidina-5 carboxamida	311,2, 0,50,	
<b>Ejemplo 119</b>	<i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-1-il]-4 hidroxi-2-(1 <i>H</i> -pirazol-1-il)pirimidina-5 carboxamida	322,0, 2,75,	
<b>Ejemplo 120</b>	4-hidroxi- <i>N</i> -[(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> )-2-hidroxi-1,2-difeniletíl]2-(1 <i>H</i> -pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida	402,0, 2,73,	
<b>Ejemplo 121</b>	4-hidroxi- <i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-1-(naftaleno-2-il)etil]2-(1 <i>H</i> -pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida	360,0, 3,07,	
<b>Ejemplo 122</b>	4-hidroxi- <i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-2-hidroxi-1-feniletíl]2-(1 <i>H</i> -pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida	326,2, 1,97,	
<b>Ejemplo 123</b>	4-hidroxi- <i>N</i> -[(1 <i>R</i> )-2-hidroxi-1-feniletíl]2-(1 <i>H</i> -pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida	326,1, 2,06,	
<b>Ejemplo 124</b>	ácido (2 <i>R</i> )-({[4-hidroxi-2-(1 <i>H</i> -pirazol-1-il)pirimidin-5-il]carbonil}amino)(fenil)etanoico	3400, 2,13,	
<b>Ejemplo 125</b>	(sal) de trifluoroacetato de 4-hidroxi- <i>N</i> -[fenil(piridin-2-il)metíl]2-(1 <i>H</i> -pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida	373,0, 2,21,	
<b>Ejemplo 126</b>	4-hidroxi- <i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-1-(3-metoxifenil)etil]2-(1 <i>H</i> -pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida	3400, 2,67,	
<b>Ejemplo 127</b>	4-hidroxi- <i>N</i> -[(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> )-2-hidroxi-1,2-difeniletíl]2-(1 <i>H</i> -pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida	4020, 2,72,	
<b>Ejemplo 128</b>	4-hidroxi- <i>N</i> -[(1 <i>R</i> )-2-hidroxi-2-metil-1-fenilpropil]2-(1 <i>H</i> -pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida	354,1, 2,38,	



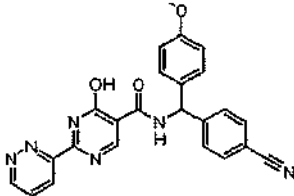
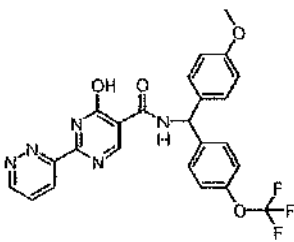
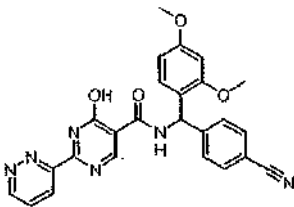
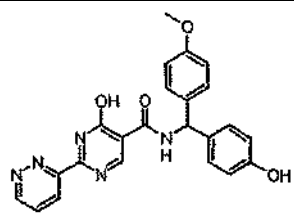
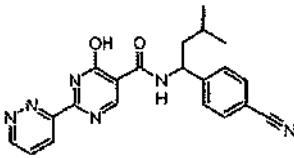
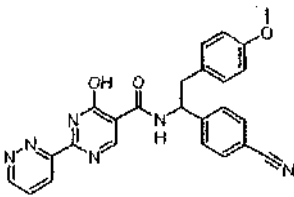
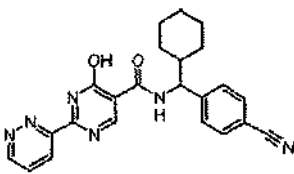
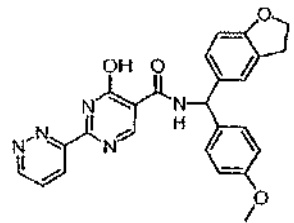
<b>Ejemplo 129</b>	4-hidroxi- <i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-1-(4-fenoxifenil)etil]-2-(1- <i>H</i> -pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida	402,0, 3,27,	
<b>Ejemplo 130</b>	4- hidroxi-2-(1 <i>H</i> -pirazol-1-il)- <i>N</i> -{[5-(trifluorometil)piridin-2-il]metil}pirimidina-5-carboxamida	365,0, 2,52,	
<b>Ejemplo 131</b>	4-hidroxi- <i>N</i> -(2-metil-1-fenilpropil)-2-(1 <i>H</i> -pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida	338,1, 3,00,	
<b>Ejemplo 132</b>	<i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)etil]-4-hidroxi-2-(1 <i>H</i> -pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida	368,0, 2,61,	
<b>Ejemplo 133</b>	4-hidroxi-2-(4-metil-1 <i>H</i> -pirazol-il)- <i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-1-fenilpropil]pirimidina-5-carboxamida	338,0, 30,3,	
<b>Ejemplo 134</b>	4-hidroxi- <i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-1-(4-metoxifenil)etil]-2-(4-metil-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida	354,1, 2,86,	
<b>Ejemplo 135</b>	<i>N</i> -ciclohexil-4-hidroxi-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida	300,2 0,89 (Básico)	
<b>Ejemplo 136</b>	(sal) de trifluoroacetato de 4-hidroxi- <i>N</i> -[fenil(piridin-2-il)metil]-2-piridazin-3-ilpirimidina-5-carboxamida	385,0, 2,07,	
<b>Ejemplo 137</b>	4-hidroxi- <i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-1-(4-fenoxifenil)etil]-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida	414,0, 3,11,	
<b>Ejemplo 138</b>	4-hidroxi- <i>N</i> -[(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> )-2-hidroxi-1,2-difeniletíl]-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida	414,0, 2,57,	
<b>Ejemplo 139</b>	4-hidroxi- <i>N</i> -[(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> )-2-hidroxi-1,2-difeniletíl]-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida	414,0, 2,58,	

<b>Ejemplo 140</b>	<i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)etil]-4-hidroxi-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida	380,0, 3,79,	
--------------------	---	--------------	--

Utilizando procedimientos similares a los descritos en el **Ejemplo 114**, y procedimientos para preparar aminas quirales similares a los descritos para el **Compuesto intermedio 14**, **Compuesto intermedio 15**, **Compuesto intermedio 16**, **Compuesto intermedio 17**, **Compuesto intermedio 18**, **Compuesto intermedio 19**, **Compuesto intermedio 20** y **Compuesto intermedio 21**, junto con los materiales de partida adecuados se prepararon los siguientes compuestos, Se prepararon los Ejemplos 141 a 164 tal como se muestra en la Tabla 5, Se ha descrito la síntesis asimétrica de las diarilmetilaminas por Plobeck, N.; Powell, D Tetrahedron: Asymmetry, 2002, 13, 303-310. La preparación de las *N*-terc-butanosulfonimidinas a partir de aldehídos y cetonas que pueden a su vez convertirse en aminas ópticamente puras se ha descrito elegantemente por Lui, G, Cogan, D. A, Owens T D, Tang, T. P, Ellman, J A J Org Chem, 1999, 64, 1278-1284.

Tabla 5

Ejemplo	Nombre	HPLC /MS <i>m/z</i> (M+1) <i>R<sub>t</sub></i> (min)	Estructura
<b>Ejemplo 141</b> Enantiómero 1	4-hidroxi-2-(1 <i>H</i> -pirazol-1-il)- <i>N</i> -[1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]etil]pirimidina-5-carboxamida	379,0 2,45	
<b>Ejemplo 142</b> Enantiómero 1 <b>Ejemplo 143</b> Enantiómero 2	4-hidroxi- <i>N</i> -[fenil[6-(trifluorometil)piridin-3-il]metil]-2-(1 <i>H</i> -pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida	440,9 3,14	
<b>Ejemplo 144</b> Enantiómero 1 <b>Ejemplo 145</b> Enantiómero 2	4-hidroxi- <i>N</i> -[(4-metoxifenil)(4-metil-1,3-tiazol-2-il)metil]-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida	435,1 2,63	
<b>Ejemplo 146</b> Enantiómero 1	4-hidroxi- <i>N</i> -[(4-metoxifenil)(6-metilpiridin-3-il)metil]-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida	429,2 1,97	
<b>Ejemplo 147</b> Enantiómero 1 <b>Ejemplo 148</b> Enantiómero 2	<i>N</i> -[(3-cianofenil)(4-metoxifenil)metil]-4-hidroxi-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida	439,2 2,76	
<b>Ejemplo 149</b> Enantiómero 1	<i>N</i> -[(2,4-dimetoxifenil)(6-metilpiridin-2-il)metil]-4-hidroxi-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida	459,2 2,08	

<b>Ejemplo 150</b> Enantiómero 1 <b>Ejemplo 151</b> Enantiómero 2	<i>N</i> -[(4-cianofenil)(4-metoxifenil)metil]-4-hidroxi-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida	439,1 3,11 3,15	
<b>Ejemplo 152</b> enantiómero 1 <b>Ejemplo 153</b> Enantiómero 2	4-hidroxi- <i>N</i> -{(4-metoxifenil)[4-(trifluorometoxi)fenil]metil}-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida	498,2 3,53 3,54	
<b>Ejemplo 154</b> Enantiómero 1 <b>Ejemplo 155</b> Enantiómero 2	<i>N</i> -[(4-cianofenil)(2,4-dimetoxifenil)metil]-4-hidroxi-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida	469,4 2,80 2,84	
<b>Ejemplo 156</b> enantiómero 1 <b>Ejemplo 157</b> Enantiómero 2	4-hidroxi- <i>N</i> -[(4-hidroxifenil)(4-metoxifenil)metil]-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida	430,2 2,75 430,2 2,75	
<b>Ejemplo 158</b> Enantiómero 1 <b>Ejemplo 159</b> Enantiómero 2	<i>N</i> -[1-(4-cianofenil)-3-metilbutil]-4-hidroxi-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida	389,1 2,88	
<b>Ejemplo 160</b> Enantiómero 1 <b>Ejemplo 161</b> Enantiómero 2	<i>N</i> -[1-(4-cianofenil)-2-(4-metoxifenil)etil]-4-hidroxi-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida	453,1 2,84	
<b>Ejemplo 162</b> enantiómero 1 <b>Ejemplo 163</b> Enantiómero 2	<i>N</i> -[(4-cianofenil)(ciclohexil)metil]-4-hidroxi-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida	415,1 3,07 3,08	
<b>Ejemplo 164</b> Enantiómero 1	<i>N</i> -[2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il(4-metoxifenil)metil]-4-hidroxi-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida		

Utilizando procedimientos similares a los descritos en el **Ejemplo 114** y los procedimientos descritos para el **Compuesto intermedio 13**, y el **Compuesto intermedio 21** y los materiales de partida adecuados, los siguientes compuestos, de los ejemplos 165 a 179 se prepararon tal como se muestra en la Tabla 6. Se ha descrito la preparación de homo y heterobiarilmetilaminas en forma racémica por Terrason, V, Marque, S, Scarpacci, A, Prim, D Synthesis,

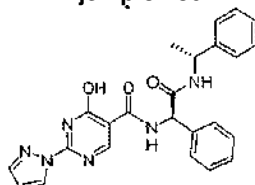
2006, 11, 1858-1862.

Tabla 6

Ejemplo	Nombre	HPLC/M S m/z (M+1) R <sub>t</sub> (min)	Estructura
<b>Ejemplo 165</b>	<i>N</i> -[1-(bifenil-4-il)butil]-4-hidroxi-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida	414,0 36,1	
<b>Ejemplo 166</b>	4-hidroxi- <i>N</i> -[(4-metoxifenil)(pirazin-2-il)metil]-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida	404,1 2,48	
<b>Ejemplo 167</b>	(sal) de trifluoroacetato 4-hidroxi- <i>N</i> -[(4-metoxifenil)(6-metoxipiridin-3-il)metil]-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida	433,0 2,77	
<b>Ejemplo 168</b>	4-hidroxi- <i>N</i> -[(4-metoxifenil)[4-(metilsulfanil)fenil]metil]-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida	448,1 3,23	
<b>Ejemplo 169</b>	<i>N</i> -[(6-cloropiridin-3-il)(4-metoxifenil)metil]-4-hidroxi-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida	448,9 2,77	
<b>Ejemplo 170</b>	4-hidroxi- <i>N</i> -[(4-metoxifenil)(6-metoxipiridin-3-il)metil]-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida	445,0 2,58	
<b>Ejemplo 171</b>	4-hidroxi- <i>N</i> -[(4-metoxifenil)(quinolin-2-il)metil]-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida	465,0 2,66	

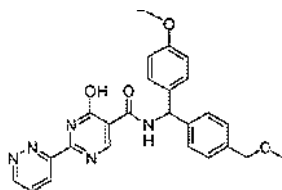
<b>Ejemplo 172</b>	4-hidroxi- <i>N</i> -[(4-metoxifenil)(6-metoxiquinolin-2-il)metil]-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida	495,0 2,66	
<b>Ejemplo 173</b>	<i>N</i> -[1,3-benzotiazol-2-il(4-metoxifenil)metil]-4-hidroxi-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida	471,1 2,98	
<b>Ejemplo 174</b>	<i>N</i> -[bis(2,4-dimetoxifenil)metil]-4-hidroxi-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida	504,2 3,16	
<b>Ejemplo 175</b>	<i>N</i> -[bis(4-metoxi-2-metilfenil)metil]-4-hidroxi-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida	472,1 3,09	
<b>Ejemplo 176</b>	<i>N</i> -[(2,4-dimetoxifenil)(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida	462,0 2,95	
<b>Ejemplo 177</b>	<i>N</i> -[(2,6-dimetoxipiridin-3-il)(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida	463,1 3,05	
<b>Ejemplo 178</b>	4-hidroxi- <i>N</i> -{(4-metoxifenil)[4-(metilsulfanil)fenil]metil}-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida	460,1 3,09	

<b>Ejemplo 179</b>	<i>N</i> -{(4-clorofenil)[4-(1-hidroxietil)fenil]metil}-4-hidroxi-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida	462,1 2,82	
--------------------	--	---------------	--

**Ejemplo 180**5 **4-Hidroxi-*N*-((1R)-2-oxo-1-fenil-2-((1R)-1-feniletil)amino)etil)-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida**

Al producto del **Ejemplo 124** (100 mg, 0,3 mmol), DIPEA (57 g, 0,44 mmol), (1*R*)-1-feniletanamina (36 mg, 0,3 mmol) y HOBt (45 mg, 0,3 mmol) en 1.4 ml de DMF se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC) (59 mg, 0,31 mmol). La mezcla envejecida durante 2 días a ta. La reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con una disolución acuosa de HCl (1 M) y agua (2x). Se secó la fase orgánica con (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron. Se suspendieron los sólidos en EtOAc y hexano (6:4) y se aislaron mediante filtración. El producto se lavó con 10% de EtOAc/hexano. HPLC/MS: 443,0 (M+1); R<sub>t</sub> = 2,90 min.

15

**Ejemplo 181**20 **4-Hidroxi-*N*-((4-metoximetil)fenil(4-metoxifenil)metil)-2-piridazin-3-ilpirimidina-5-carboxamida. (racémico)**

Al producto del **Compuesto intermedio 8** (0,200 g, 0,917 mmol) se añadió CDI (0,149 g, 0,917 mmol) y DMF (3 ml). La reacción se calentó en un microondas durante 10 min a 120 °C y se enfrió posteriormente a ta. Se añadió el producto racémico del Compuesto intermedio 21 (0,212 g, 0,825 mmol). La reacción se calentó en un microondas durante 10 min a 100 °C, se enfrió a ta y se repartió entre CHCl<sub>3</sub> y H<sub>2</sub>O. Se separó la capa orgánica, se lavó con H<sub>2</sub>O (2x) y se concentró. el residuo se cristalizó utilizando EtOAc para dar como resultado el compuesto del título. HPLC/MS: 458,1 (M+1); R<sub>t</sub>= 2,82 min.

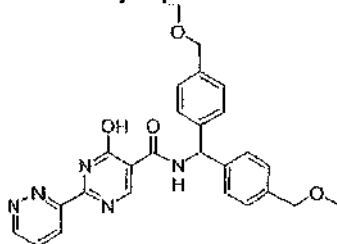
Utilizando un procedimiento similar al del Ejemplo 181 y las aminas ópticamente puras del Compuesto intermedio 21, se prepararon los siguientes dos compuestos, de los Ejemplos 182 a 183 tal como se muestra en la Tabla 7,

30

**Tabla 7**

Ejemplo	Nombre	HPLC/MS m/z (M+1) R <sub>t</sub> (min)	Estructura
<b>Ejemplo 182</b> enantiómero 1 <b>Ejemplo 183</b> Enantiómero 2	4-Hidroxi- <i>N</i> -[[4-(metoximetil)fenil](4-metoxifenil)metil]-2-piridazin-3-ilpirimidina-5-carboxamida	458,0 2,84 458,1 2,82	

## Ejemplo 184

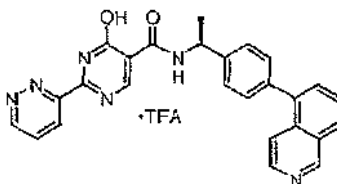
N-[(4-(metoximetil)fenil)metil]-4-hidroxi-2-piridazin-3-ilpirimidina-5-carboxamida:

5

Al producto del compuesto intermedio 8 (0,175 g, 0,802 mmol) se añadió CDI (0,130 g, 0,802 mmol) y DMF (2 ml). La reacción se calentó en un microondas durante 10 min a 120 °C y se enfrió posteriormente a ta. El producto del Compuesto intermedio 22 (0,202 g, 0,744 mmol) en DMF (2 ml) se añadió seguido por NEt<sub>3</sub> (0,111 ml, 0,802 mmol, d = 0,73 g/ml). La reacción se calentó en un microondas durante 10 min a 100 °C, se enfrió a ta y se repartió entre CHCl<sub>3</sub> y H<sub>2</sub>O. Se separó la capa orgánica, se lavó con H<sub>2</sub>O (2x) y se concentró. El compuesto del título se cristalizó a partir del residuo utilizando EtOAc y hexano. El sólido se aisló por filtración y se enjuagó con EtOAc seguido por EtOH. HPLC/MS: 472,1 (M+1); R<sub>t</sub> = 2,81 min.

10

## Ejemplo 185



15

4-hidroxi-N-[(1S)-1-(4-isoquinolin-5-ilfenil)etil]-2-piridazin-3-ilpirimidina-5-carboxamida

20

Una mezcla del **Ejemplo 25** (0,103 g, 0,257 mmol), ácido 5-isoquinolinaborónico (0,093 g, 0,540 mmol) y Tetrakis (0,030 g, 0,026 mmol) en NMP/IPA/H<sub>2</sub>O (1,2/0,9/0,1 ml) se trató con una disolución acuosa de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,257 ml, 0,515 mmol, 2,0 M) seguido por la evacuación de la atmósfera y la sustitución con N<sub>2</sub> (3x). La reacción se calentó en un microondas durante 30 min a 150 °C, se enfrió a ta y se diluyó con MeCN/H<sub>2</sub>O. La disolución se purificó en una columna C-18 de fase inversa con una elución en gradiente de 20-80% de MeCN/H<sub>2</sub>O + v 0.1% de TFA. La concentración de las fracciones deseadas dio como resultado el compuesto del título HPLC/MS: 449,0 (M+1), R<sub>t</sub> = 2,15 min.

25

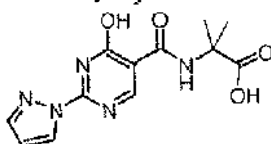
Utilizando procedimientos similares a los descritos en el **Ejemplo 185** y los materiales de partida adecuados, se prepararon los siguientes compuestos, de los Ejemplos 186 y 187 tal como se muestra en la Tabla 8,

30

Tabla 8

Ejemplo	Nombre	HPLC/MS m/z (M+1) R <sub>t</sub> (min)	Estructura
<b>Ejemplo 186</b>	(sal) de trifluoroacetato de N-[(1S)-1-[4-(6-fluoropiridin-3-il)fenil]etil]-4-hidroxi-2-piridazin-3-ilpirimidina-5-carboxamida	417,0 2,72	
<b>Ejemplo 187</b>	(sal) de trifluoroacetato de 4-hidroxi-2-piridazin-3-il-N-[(1S)-1-(4-piridin-3-ilfenil)etil]pirimidina-5-carboxamida	399,0 1,72	

## Ejemplo 188



35

N-[4-hidroxi-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-5-il]carboxi]-2-metilalaninaEtapa A: N-[4-hidroxi-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-5-il]carbonil]-2-metilalaninato de terc-butilo

5 El producto del compuesto intermedio 10 (5,50 g, 26,7 mmol) se combinó con CDI (5,13 g, 30,7 mmol) y DMF (90 ml). La reacción se envejeció a 110 °C durante 30 min y se enfrió a aproximadamente 45 °C. Terc-butil 2-metilalaninato (4,25 g, 26,7 mmol) y NEt<sub>3</sub> (11,16 ml, 80 mmol) se añadieron y la reacción se envejeció a 55 °C 4 h más. La reacción se concentró y a continuación se diluyó con DCM y se lavó con una disolución acuosa de HCl (30 ml, 2 M) en agua (400 ml). La parte acuosa se extrajo posteriormente con DCM y las porciones orgánicas combinadas se lavaron con agua.

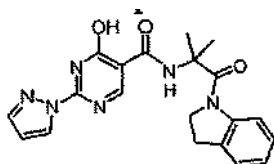
10 La parte orgánica se concentró y suspendió en EtOAc (50 ml) y a continuación hexano (70 ml). La mezcla se envejeció a 40 °C durante aproximadamente 15 min antes de que se añadiera hexano (aproximadamente 250 ml). La mezcla se envejeció 25 min más a 40 °C y el producto se aisló mediante filtración. El sólido se lavó a continuación con 10% de EtOAc/90% de hexano seguido por hexano para dar como resultado el producto. HPLC/MS: 370,25 (M+Na)<sup>+</sup>; R<sub>t</sub> = 2,71 min.

15

Etapa B: N-[4-hidroxi-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-5-il]carbonil]-2-metilalanina

El producto de la Etapa A (3,0 g, 8,64 mmol) se combinó con DCM (18 ml) y TFA (2,5 ml). La reacción se envejeció a reflujo durante aproximadamente 5 h y a continuación se concentró. A continuación se trató el producto con Et<sub>2</sub>O, se aisló mediante filtración, y se lavó con hexano para dar como resultado el compuesto del título. HPLC/MS: 292,0 (M+1); R<sub>t</sub> = 1,42 min.

20

**Ejemplo 189**

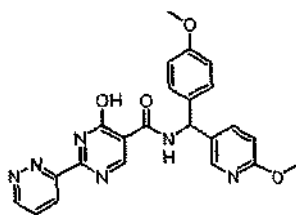
25

N-[1-(2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-metil-1-oxopropan-2-il]-4-hidroxi-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida

Al producto del Ejemplo 188 (100 mg, 0,343 mmol), DIPEA (0,15 ml, 0,86 mmol), 2,3-dihidro-1H-indol (0,04 ml, 0,36 mmol) y HOBt (55,2 mg, 0,36 mmol) en 1,4 ml de DMF se añadió EDC (69,1 mg, 0,36 mmol). La reacción se envejeció a ta durante 3,5 h. La reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con una disolución acuosa de HCl (2 M) y agua. La parte orgánica se concentró parcialmente y el producto se dejó cristalizar. La mezcla se diluyó con 80% de EtOAc/20% de hexano antes de que se aislara el producto mediante filtración. A continuación se lavó con 80% de EtOAc/20% de hexano para dar como resultado el compuesto del título. HPLC/MS: 393,0 (M+1); R<sub>t</sub> = 2,63 min.

30

35

**Ejemplo 190** (enantiómero de elución rápida) **Ejemplo 191** (enantiómero de elución lenta)

40

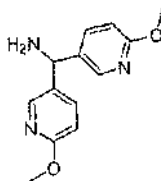
4-hidroxi-N-[1-(4-metoxifenil)(6-metoxipiridin-3-il)metil]-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida

El producto racémico del **Ejemplo 170** se resolvió en sus enantiómeros separados utilizando una SFC preparativa Berger SFC II con una columna ChiralPak AS-H 250 x 20 mm I. D. eluyendo con 65:35 de CO<sub>2</sub>: (2-propanol) de SFC @ 40 ml/min. Se disolvió la muestra en MeOH a 8 mg/ml. se utilizaron inyecciones de 1 ml por inyección. Se llevó a cabo la SFC analítica en una SFC analítica Thar utilizando una columna ChiralPak ASH, 250x4,6mm I. D. eluyendo con 70% de CO<sub>2</sub> y 30% de 2-Propanol de SFC que contenía dietilamina al 0,05% a 2,4 ml/min detectando a 220 nm.

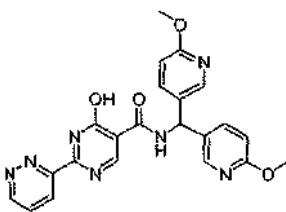
45

Enantiómero de elución rápida R<sub>t</sub> = 3.52 min y el enantiómero de elución lenta R<sub>t</sub> = 4,22 min.



**Compuesto intermedio 24**1,1-bis(6-metoxipiridin-3-il)metanamina

5 A la 5-bromo-2-metoxipiridina (1,00 g, 5,32 mmol) en THF (20 ml) a -78 °C se añadió n-butilitio (3,13 ml, 7,83 mmol, 2,5 M en hexano). La reacción se envejeció a -78 °C durante aproximadamente 25 min en cuyo momento se retiró el baño frío. Se añadió 6-metoxipiridina-3-carbonitrilo (1,00 g, 7,46 mmol) en THF (10 ml) y la reacción envejeció durante aproximadamente 40 min calentando a ta en cuyo momento la reacción se concentró. El residuo se diluyó con MeOH (20 ml) y se añadió NaBH<sub>4</sub> (0,282g 7,46 mmol). La reacción envejeció aproximadamente 90 min a ta. La reacción se concentró y diluyó con EtOAc y una disolución acuosa de HCl (15 ml, 2 M). La parte acuosa se extrajo dos veces con EtOAc antes de añadir una disolución acuosa de NaOH (20 ml, 2M). A continuación se extrajo la parte acuosa con EtOAc. Se concentró la parte orgánica combinada y se purificó el residuo mediante cromatografía instantánea en un gradiente de gel de sílice eluido con 0-100% de EtOAc/hexano seguido por 0-20% de MeOH (que contenía 1,5% de trietilamina)/EtOAc dando como resultado el compuesto del título. HPLC/MS: 246 (M+1); R<sub>t</sub> = 1,61 min.

**Ejemplo 192**N-[bis(6-metoxipiridin-3-il)metil]-4-hidroxi-2il-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida

20 El producto del **Compuesto intermedio 8** (0,298 g, 1,367 mmol) se combinó con CDI (0,286 g, 1,654 mmol) y DMF (4 ml). La reacción se envejeció a aproximadamente 115 °C durante 45 min y se enfrió a aproximadamente 72 °C. Se añadieron el producto del Compuesto intermedio 24 (0,335 g, 1,37 mmol) y NEt<sub>3</sub> (0,286 ml, 2,05 mmol) y la reacción se envejeció a 72 °C durante aproximadamente 18 h más. La reacción se diluyó con CHCl<sub>3</sub> y se lavó con agua y suficiente disolución acuosa de HCl para ajustar el pH a aproximadamente 4-5. La parte acuosa se lavó 3x con agua. La parte orgánica se concentró, se trató con EtOAc y se mantuvo a reflujo durante unos pocos minutos. La mezcla se diluyó además con 1/1 de EtOAc/Hexano y el sólido se aisló mediante filtración. A continuación se lavó el sólido con 1/1 de EtOAc/Hexano seguido por EtOH. se consiguió la purificación adicional suspendiendo el sólido en EtOH y manteniendo a reflujo durante unos pocos minutos. A continuación se filtró la mezcla enfriada para dar como resultado el compuesto del título. HPLC/MS: 446,0 (M+1); R<sub>t</sub> = 2,30 min.

**Ensayos Biológicos**

35 Se ha encontrado que los compuestos ejemplificados, los Ejemplos 1 a 192 de la presente invención, inhiben la interacción entre PHD2 y un péptido HIF y presentan valores de CI<sub>50</sub> que varían entre 0,1 nanomolar a 10 micromolar. Ejemplos no limitantes de ensayos que pueden ser útiles para detectar la actividad favorable se describen en las siguientes publicaciones: Oehme, F., et al., Anal. Biochem. 330:74-80 (2004); Hirsila, M. et al., J. Bio. Chem. 278 (33). 30772:-30780 (2005); Hyunju, C., et al., Biochem. Biophys. Res. Comm. 330 (2005) 275-280; y Hewitson, K. S., et al., Methods in Enzymology. (Oxygen Biology and Hypoxia); Editorial Elsevier (2007). pg. 25-42 (ISSN: 0076-6879).

Se puede evaluar la actividad biológica de los presentes compuestos utilizando los ensayos descritos en el presente documento a continuación:

45 A cada pocillo de una placa de 96 pocillos se añadió 1 µl del compuesto de ensayo en DMSO y 20 µl de tampón de ensayo (Tris 50 mM pH 7,4/Tween-20 al 0,01%/0,1 mg/ml de albúmina de suero bovino/sulfato ferroso 10 µM/ ascorbato de sodio 1 mM/20 µg/ml de catalasa) que contenía 0,15 µg/ml de PHD2 de longitud completa etiquetado con FLAG expresada y purificada en células Sf9 infectadas por baculovirus. Después de 30 min de preincubación a temperatura ambiente, se iniciaron las reacciones enzimáticas mediante la adición de 4 µl de sustratos (concentraciones finales de 0,2 µM de 2-oxoglutarato y 0,5 µM del péptido HIF-1α biotinil-DLDLEMLAPYIPMD-DDFQL). Después de 2 h a temperatura ambiente, las reacciones finalizaron y las señales se revelaron mediante la adición de una mezcla de inactivación/detección de 25 µl de orto-fenantrolina hasta una concentración final de 1 mM, EDTA 0,1 mM, 0,5 nM de reactivo anti-(His)<sub>6</sub> LANCE (Perkin-Elmer Life Sciences), 100 nM de estreptavidina marcada

con AF647 (Invitrogen), y 2µ g/ml de complejo (His)<sub>6</sub>-VHL (S Tan (2001) Proteína Expr Punf 21,224-234) y se determinó la relación de señales de fluorescencia resueltas en el tiempo a 665 y 620 nm, y se calculó el porcentaje de inhibición con respecto a la muestra del control sin inhibir que se desarrolla en paralelo.

5 Se puede determinar de forma similar la actividad catalítica de HIF-PHD1 e HIF-PHD3.

**Tabla 9** relaciona la actividad de unión de PHD2 expresada como CI<sub>50</sub> (nM), para los compuestos de la presente invención descritos en el Ejemplo 1 a Ejemplo 192

10

**Tabla 9**

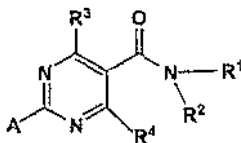
Actividad de unión de PHD2 para los ejemplos relacionados expresados como CI <sub>50</sub> (nM):					
+= ≤ 10					
++ => 10 a ≤ 100					
+++ => 100 nM a ≤ 1.000					
++++ =>1.000 a ≤ 10.000					
Ejemplo	Actividad de PHD2	Ejemplo	Actividad de PHD2	Ejemplo	Actividad de PHD2
1	++	65	+++	129	+
2	+	66	+++	130	++
3	++	67	+	131	+
4	++	68	++	132	+
5	+	69	+++	133	+
6	+	70	+	134	+
7	+++	71	+	135	++
8	+	72	+	136	+
9	+	73	+	137	+
10	++	74	+	138	+
11	++++	75	+	139	+
12	++	76	++	140	+
13	++	77	++	141	+
14	+	78	++	142	+
15	+++	79	+	143	+
16	+++	80	++	144	+
17	+++	81	++++	145	+
18	+++	82	++	146	+
19	++	83	+++	147	+
20	++	84	++	148	+
21	+++	85	++	149	+
22	+++	86	+	150	+
23	+++	87	+	151	+
24	++	88	+	152	+
25	+	89	+	153	
26	+	90	++	154	+
27	+	91	+	155	+
28	+	92	+	156	+
29	++	93	+	157	+
30	++	94	+	158	+
31	+++	95	+	159	++
32	+++	96	+	160	++
33	++	97	+	161	+
34	++++	98	+	162	+++
35	++	99	+	163	+
36	++	100	+	164	+
37	++	101	+	165	+
38	+++	102	+	166	+
39	++	103	++	167	+
40	+++	104	++++	168	+
41	+++	105	+	169	+
42	++	106	+	170	+
43	++	107	+	171	+
44	+++	108	+	172	+
45	+++	109	++	173	+
46	+++	110	++	174	+

ES 2 524 883 T3

47	+++	111	+	175	+
48	+	112	+	176	+
49	+	113	+	177	+
50	+	114	+	178	+
51	+	115	+	179	+
52	+	116	+	180	++
53	+	117	+	181	+
54	+	118	++	182	+
55	+	119	++	183	+
56	++	120	+	184	+
57	++	121	+	185	+
58	+	122	++	186	+
59	++	123	+	187	+
60	+	124	+	188	+++
61	+	125	+	189	+
62	+	126	+	190	+
63	+	127	+	191	+
64	++	128	+	192	+

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables



I

**A** es heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes **R<sup>9</sup>**;

**R<sup>1</sup>** se selecciona entre alquilo-C<sub>1-10</sub>, alquilo-C<sub>0-10</sub> cicloalquilo-C<sub>3-10</sub>, alquenilo-C<sub>2-10</sub>, alquilo-C<sub>0-10</sub> cicloalquilo-C<sub>5-10</sub>, alquinilo-C<sub>2-10</sub>, alquilarilo-C<sub>0-10</sub>, alquilheterociclilo-C<sub>0-10</sub>; -NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, y alquil-C<sub>0-10</sub>heterocicloalquilo C<sub>3-10</sub>, en donde en **R<sup>1</sup>** dichos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquenilo, arilo, heterocicloalquilo, heterociclilo y cicloalquilo se sustituyen cada uno opcionalmente con uno o más sustituyentes de sustituyentes **R<sup>8</sup>**, opcionalmente dos **R<sup>8</sup>** se pueden unir juntos para formar un anillo de 3 a 8 miembros;

**R<sup>2</sup>** se selecciona entre hidrógeno, alquilo-C<sub>1-10</sub>, alquilarilo-OC<sub>1-10</sub>, arilo, -cicloalquilo C<sub>3-C10</sub> y heterociclilo, en donde alquilo C<sub>1-C10</sub>, -cicloalquilo C<sub>3-C10</sub>, arilo y heterociclilo están no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, hidroxilo, alquilo C<sub>1-10</sub>, y -O alquilo C<sub>1-10</sub>;

**R<sup>3</sup>** es hidroxilo;

**R<sup>4</sup>** es hidrógeno;

o **R<sup>1</sup>** y **R<sup>2</sup>**, se unen entre sí para formar un anillo de 5 a 8 átomos opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes **R<sup>9</sup>**;

**R<sup>8</sup>** se selecciona entre halógeno, hidroxilo, alquilo-C<sub>1-10</sub>, alquenilo-C<sub>1-10</sub>, alquinilo-C<sub>1-10</sub>, alquilarilo-OC<sub>1-10</sub>, arilo, heterociclilo, cicloalquilo-C<sub>3-10</sub>, heterocicloalquilo-C<sub>3-10</sub>, ciano, oxo, -O alquilo C<sub>1-10</sub>, alquilaminocarbonilamino C<sub>2-6</sub>, alquiloxicarbonilamino C<sub>0-10</sub> alquilo C<sub>0-6</sub>, alquilcarbonilamino C<sub>0-10</sub> alquilo C<sub>0-6</sub>, alquilaminosulfonilamino C<sub>2-6</sub> alquilo C<sub>0-4</sub>, alquilsulfonilamino C<sub>2-6</sub> alquilo C<sub>0-4</sub>, alquilsulfonilo-C<sub>1-4</sub>, arilsulfonilo, alquilaminosulfonilo-C<sub>1-10</sub>, alquilaminocarbonilo C<sub>1-10</sub>, -(C=O)N(alquilo C<sub>0-6</sub>)<sub>2</sub>, difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, -SR<sup>a</sup> y NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup> en donde dichos alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados entre hidroxilo, -CO<sub>2</sub>H, halógeno, -O alquilo C<sub>1-10</sub>, y alquilo C<sub>1-6</sub>;

**R<sup>9</sup>** se selecciona entre halógeno, hidroxilo, oxo, arilo, heterociclilo, alquilo-C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo-C<sub>3-10</sub>, heterocicloalquilo-C<sub>3-10</sub>, -(alquil C<sub>1-10</sub>)arilo, -(alquil C<sub>0-10</sub>)heterociclilo, -cicloalquenilo C<sub>5-10</sub>, -alquinilo C<sub>2-10</sub>, -alcoxi C<sub>1-6</sub>, ariloxi, heterocicliloxi, -CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -CONR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, - OCONR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -NR<sup>d</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -NR<sup>d</sup>CONR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -SR<sup>a</sup> y -S(O)<sub>n</sub>R<sup>d</sup>, en donde dichos arilo, heterociclilo, alcoxi, ariloxi, heterocicliloxi están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes **R<sup>10</sup>**;

**R<sup>10</sup>** se selecciona entre arilo, heterociclilo, halógeno, alquilo-C<sub>1-6</sub>, -alcoxi C<sub>1-6</sub>, CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, ciano, O(C=O) alquilo C<sub>1-6</sub>, NO<sub>2</sub>, difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, -O<sub>(0-1)</sub> perfluoroalquilo (C<sub>1-10</sub>), alquilaminocarbonilamino C<sub>0-10</sub>, alquiloxicarbonilamino C<sub>0-10</sub> alquilo C<sub>0-10</sub>, alquilcarbonilamino C<sub>0-10</sub> alquilo C<sub>0-10</sub>, alquilaminocarbonilo C<sub>0-10</sub>, alquilaminosulfonilamino C<sub>0-10</sub> alquilo C<sub>0-10</sub>, alquilsulfonilamino C<sub>0-10</sub> alquilo C<sub>0-10</sub>, alquilsulfonilo C<sub>0-10</sub>, alquilaminosulfonilo C<sub>0-10</sub>, -(C=O)N(alquilo C<sub>0-6</sub>)<sub>2</sub>, -S(alquilo C<sub>0-6</sub>) y NH<sub>2</sub>;

**n** es 1 o 2;

**R<sup>a</sup>** se selecciona entre hidrógeno; alquilo-C<sub>1-10</sub>, -(alquil C<sub>1-6</sub>) cicloalquilo C<sub>3-8</sub>; y -(alquil C<sub>1-6</sub>) fenilo; y

**R<sup>b</sup>**, **R<sup>c</sup>** y **R<sup>d</sup>** se seleccionan cada uno de manera independiente entre hidrógeno, alquilo-C<sub>1-10</sub>, cicloalquilo-C<sub>3-10</sub>, heterocicloalquilo-C<sub>3-10</sub>, arilo y heterociclilo, en donde dichos alquilo, cicloalquilo, arilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes **R<sup>10</sup>**;

en donde arilo es fenilo, naftilo o bifenilenilo;

heterociclilo es (i) un anillo monocíclico estable de 4 a 8 miembros, saturado o insaturado, o (ii) un sistema de anillo bicíclico estable de 7 a 12 miembros, el cual anillo o sistema de anillo contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre N, O y S; y

heteroarilo es un anillo aromático monocíclico de 5 o 6 miembros o un anillo bicíclico de 7 a 12 miembros en el que uno o más heteroátomos se seleccionan entre N, O y S;

para utilización en un método para prevenir la anemia o la isquemia.

2. Un compuesto para utilización de acuerdo con la reivindicación 1 en el que **R<sup>1</sup>** se selecciona entre alquilo-C<sub>1-10</sub>, alquilo-C<sub>0-10</sub> cicloalquilo-C<sub>3-10</sub>, alquilarilo C<sub>0-10</sub>, alquilheterociclilo-C<sub>0-10</sub>; -NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup> y alquil-C<sub>0-10</sub>heterocicloalquilo C<sub>3-10</sub>, en donde **R<sup>1</sup>** se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes **R<sup>8</sup>** y dos **R<sup>8</sup>** se pueden unir juntos para formar un anillo de 3 a 8 miembros.

3. Un compuesto para utilización de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2 en el que **R<sup>2</sup>** se selecciona entre hidrógeno, alquilo-C<sub>1-10</sub>, arilo y heterociclilo, en donde alquilo C<sub>1-10</sub>, arilo y heterociclilo están no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, hidroxilo, alquilo C<sub>1-10</sub> y -O alquilo C<sub>1-10</sub>.

4. Un compuesto para utilización de acuerdo con las reivindicaciones 1, 2 o 3 en el que en el heterociclilo de **A**, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes **R**<sup>9</sup> se selecciona entre azabencimidazol, benzoimidazolilo, benzofurilo, benzofurazanilo, benzopirazolilo, benzotiazolilo, benzotienilo, benzotriazolilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cinolinilo, furanilo, imidazolilo, indolinilo, indolilo, indolazinilo, indazolilo, isobenzofurilo, isocromanilo, isoindolilo, isoquinolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, naftiridinilo, oxadiazolilo, oxazolilo, oxazolina, isoxazolina, oxetanilo, piranilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridopiridinilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolilo, quinoxalinilo, tetrahidropiranilo, tetrazolilo, tetrazolopiridilo, tiadiazolilo, tiazolilo, tienilo, triazolilo, azetidino, aziridinilo, 1,4-dioxanilo, hexahidroazepinilo, piperazinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, dihidrobenzoimidazolilo, dihidrobenzofurilo, dihidrobenzotiofenilo, dihidrobenzoxazolilo, dihidrofurilo, dihidroimidazolilo, dihidroindolilo, dihidroisooxazolilo, dihidroisotiazolilo, dihidrooxadiazolilo, dihidrooxazolilo, dihidropirazinilo, dihidropirazolilo, dihidropiridinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, dihidropirimidinilo, dihidropirrolilo, dihidroquinolinilo, dihidrotetrazolilo, dihidrotiadiazolilo, dihidrotiazolilo, dihidrotienilo, dihidrotiazolilo, dihidroazetidino, metilendioxiobenzoilo, tetrahidrofurilo, tetrahidrotienilo, tetrahidroquinolinilo, 2,3-dihydrobenzofurilo, 2,3-dihydrobenzo-1,4-dioxinilo, imidazo(2,1-b)(1,3)tiazol y benzo-1,3-dioxolilo.

5. Un compuesto para utilización de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en el que A se selecciona entre: piridazinilo, pirimidilo, pirrolilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, benzotiazolilo, oxazolilo, quinolilo, benzotienilo, pirazolilo, pirazinilo y piridinilo y A está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes **R**<sup>9</sup>.

6. Un compuesto para utilización de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre:

2-((4-Bromopiridin-2-il)-4-hidroxi-*N*-(1-metil-1-feniletil)pirimidina-5-carboxamida;  
 Ácido 2-((4-Hidroxi-5-[[1-metil-1-feniletil]amino]carbonil)pirimidin-2-il)isonicotínico;  
 Ácido 6-((5-[[4-fluorobencil]amino]carbonil)-4-hidroxi)pirimidin-2-il)nicotínico;  
 4-Hidroxi-*N*-(1-metil-1-feniletil)-2-piridazin-3-ilpirimidina-5-carboxamida;  
*N*-[bis(4-metoxifenil)metil]-4-hidroxi-2-piridazin-3-ilpirimidina-5-carboxamida;  
 Sal de *N*-[bis(4-metoxifenil)metil]-4-hidroxi-2-piridazin-3-ilpirimidina-5-carboxamida  
 1,3-dihidroxi-2-(hidroximetil)propan-2-amonio;  
 Sal potásica de *N*-[bis(4-metoxifenil)metil]-4-hidroxi-2-piridazin-3-ilpirimidina-5-carboxamida;  
*N*-[bis(4-hidroxifenil)metil]-4-hidroxi-2-piridazin-3-ilpirimidina-5-carboxamida;  
*N*-(4-fluorobencil)-4-hidroxi-2-piridin-2-ilpirimidina-5-carboxamida;  
 4-Hidroxi-*N*-(1-metil-1-feniletil)-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
*N*-(4-bromobencil)-4-hidroxi-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 4-Hidroxi-2-(1H-pirazol-1-il)-*N*-[[6-(trifluorometil)piridin-3-il]metil]pirimidina-5-carboxamida;  
*N*-(4-fluorobencil)-4-hidroxi-2-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]pirimidina-5-carboxamida;  
*N*-[1-(4-fluorofenil)etil]-4-Hidroxi-2-piridin-2-ilpirimidina-5-carboxamida;  
 4-Hidroxi-*N*-(1-metil-1-feniletil)-2-piridin-2-ilpirimidina-5-carboxamida;  
*N*-[bis(4-metoxifenil)metil]-4-hidroxi-2-piridin-2-ilpirimidina-5-carboxamida;  
*N*-(bifenil-4-ilmetil)-4-hidroxi-2-(6-metilpiridin-2-il)pirimidina-5-carboxamida;  
*N*-(2-cloro-4-fluorofenil)-4-hidroxi-2-(6-metilpiridin-2-il)pirimidina-5-carboxamida;  
*N*-(2,4-diclorobencil)-4-hidroxi-2-(6-metilpiridin-2-il)pirimidina-5-carboxamida;  
*N*-(4-fluorobencil)-4-hidroxi-2-pirazin-2-ilpirimidina-5-carboxamida;  
 4-Hidroxi-*N*-(1-metil-1-feniletil)-2-pirazin-2-ilpirimidina-5-carboxamida;  
 4-Hidroxi-2-pirazin-2-il-*N*-[4-(trifluorometil)bencil]pirimidina-5-carboxamida  
*N*-(4-fluorobencil)-4-hidroxi-2,2'-bipirimidina-5-carboxamida;  
 4-Hidroxi-*N*-(1-metil-1-feniletil)-2,2'-bipirimidina-5-carboxamida;  
 4-Hidroxi-*N*-[4-(trifluorometil)bencil]-2,2'-bipirimidina-5-carboxamida;  
*N*-(2-clorobencil)-4-hidroxi-2-piridazin-3-ilpirimidina-5-carboxamida;  
*N*-[(1S)-1-(4-bromofenil)etil]-4-hidroxi-2-piridazin-3-ilpirimidina-5-carboxamida;  
*N*-(difenilmetil)-4-hidroxi-2-piridazin-3-ilpirimidina-5-carboxamida;  
 4-Hidroxi-*N*-(1-fenilciclohexil)-2-piridazin-3-ilpirimidina-5-carboxamida;  
*N*-(bifenil-4-ilmetil)-4-hidroxi-2-piridazin-3-ilpirimidina-5-carboxamida;  
 4-Hidroxi-2-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)-*N*-[4-(trifluorometil)bencil]pirimidina-5-carboxamida;  
*N*-(bifenil-4-ilmetil)-4-hidroxi-2-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 4-Hidroxi-2-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)-*N*-[4-(trifluorometoxi)bencil]pirimidina-5-carboxamida;  
*N*-[2-(4-fluorofenil)etil]-4-hidroxi-2-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 4-Hidroxi-*N*-(1-metil-1-feniletil)-2-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 4-Hidroxi-2-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)-*N*-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidina-5-carboxamida;  
 4-Hidroxi-2-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)-*N*-[(1S)-1-fenilpropil]pirimidina-5-carboxamida;  
 4-Hidroxi-2-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)-*N*-[(1R)-1-fenilpropil]pirimidina-5-carboxamida;  
*N*-(2,4-diclorobencil)-4-Hidroxi-2-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)pirimidina-5-carboxamida;  
*N*-(2-cloro-4-fluorofenil)-4-hidroxi-2-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)pirimidina-5-carboxamida;  
*N*-(difenilmetil)-4-hidroxi-2-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)pirimidina-5-carboxamida;  
*N*-(terc-butil)-4-hidroxi-2-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)pirimidina-5-carboxamida  
 4-Hidroxi-2-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-*N*-[(1S)-1-fenilpropil]pirimidina-5-carboxamida;

*N*-(bifenil-3-ilmetil)-4-hidroxi-2-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 4-hidroxi-*N*-(1-metil-1-feniletil)-2-(1,3-tiazol-4-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 2-((3,5-Dimetil-1H-pirazol-1-il)-4-hidroxi--*N*-[4-(trifluorometoxi)bencil]pirimidina-5-carboxamida;  
 5 *N*-(difenilmetil)-4-hidroxi-2-(1H-pirrol-2-il)pirimidina-5-carboxamida;  
*N*-(difenilmetil)-4-hidroxi-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 4-hidroxi-*N*-(1-metil-1-feniletil)-2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 4-hidroxi-*N*-[(1S)-1-fenilpropil]-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
*N*-(bifenil-4-ilmetil)-4-hidroxi-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 4-hidroxi-2-(1H-pirazol-1-il)-*N*-[4-(trifluorometoxi)bencil]pirimidina-5-carboxamida;  
 10 *N*-(2,4-dichlorobencil)-4-hidroxi-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
*N*-(difenilmetil)-4-hidroxi-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
*N*-(bifenil-3-ilmetil)-4-hidroxi-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 4-hidroxi-2-(1H-pirazol-1-il)-*N*-[4-(trifluorometil)bencil]pirimidina-5-carboxamida;  
 15 *N*-(1,3-benzotiazol-2-ilmetil)-4-hidroxi-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 4-hidroxi-*N*-(1-naftilmetil)-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
*N*-(2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-4-hidroxi-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 4-hidroxi-*N*-[fenil(piridin-4-il)metil]-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
*N*-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-4-hidroxi-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 4-hidroxi-*N*-[(1S)-1-feniletil]-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 20 4-hidroxi-*N*-[(1R)-1-feniletil]-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
*N*-[(2'-clorobifenil-4-il)metil]-4-hidroxi-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
*N*-[(4'-flurobifenil-4-il)metil]-4-hidroxi-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
*N*-[(5-cloropirazin-2-il)metil]-4-hidroxi-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
*N*-[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-4-hidroxi-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 25 4-Hidroxi-*N*-[(5-metilpirazin-2-il)metil]-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
*N*-(1,2-difeniletil)-4-hidroxi-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
*N*-[2-fluoro-4-(trifluorometil)bencil]-4-hidroxi-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
*N*-(ciclopropilmetil)-4-hidroxi-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
*N*-[1-(4-fluorofenil)etil]-4-hidroxi-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 30 *N*-[(1S)-1-(4-fluorofenil)etil]-4-hidroxi-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
*N*-[(1R)-1-(4-fluorofenil)etil]-4-hidroxi-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
*N*-[1-(4-fluorofenil)-1-metiletil]-4-hidroxi-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 4-Hidroxi-*N*-{1-metil-1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]etil}-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-carboxamida,  
*N*-(4-clorobencil)-4-hidroxi-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 35 Trifluoroacetato de *N*'-etil-4-hidroxi-*N*'-fenil-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 4-hidroxi-*N*-(4-metilbencil)-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 4-hidroxi-*N*-[(1R)-1-(4-metilfenil)etil]-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 4-hidroxi-*N*-[(1S)-1-(4-metilfenil)etil]-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 trifluoroacetato de 4-hidroxi-*N*-piperidin-1-il-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 40 5-((Piperidin-1-ilcarbonil)-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-ol);  
*N*-(4-terc-butilciclohexil)-4-hidroxi-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 4-Hidroxi-*N*-[(4R)-3-oxoisoxazolidin-4-il]-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
*N*-[(1R)-1-ciclohexiletil]-4-hidroxi-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
*N*-[(1S)-1-ciclohexiletil]-4-hidroxi-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 45 trifluoroacetato de 4-hidroxi-2-(1H-pirazol-1-il)-*N*-(1-piridin-4-iletil)pirimidina-5-carboxamida;  
 4-Hidroxi--*N*-(1-fenilciclopropil)-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 trifluoroacetato de 4-hidroxi-*N*',*N*'-difenil-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
*N*-[1-(3,4-difluorofenil)-1-metiletil]-4-hidroxi-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
*N*-[(1R)-1-[(3S,5S,7S)-1-adamantil]etil]-4-hidroxi-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 50 *N*-[(1S)-1-(4-bromofenil)etil]-4-hidroxi-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
*N*-[4-hidroxi-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-5-il]carbonil]glicina;  
 4-hidroxi-*N*-[(6-fenilpiridin-3-il)metil]-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
*N*-[[6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]metil]-4-hidroxi-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 trifluoroacetato de *N*-[[6-(3-fluorofenil)piridin-3-il]metil]-4-hidroxi-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 55 *N*-[[6-(4-fluorofenil)piridin-3-il]metil]-4-hidroxi-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
*N*-[[5-(4-fluorofenil)pirazin-2-il]metil]-4-hidroxi-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
*N*-[(6-cianopiridin-3-il)metil]-4-hidroxi-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 ácido 1-((4-Hidroxi-5-[(1-metil-1-feniletil)amino]carbonil)pirimidina-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico ;  
*N*-[1-(4-bromofenil)-1-metiletil]-4-hidroxi-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 60 4-hidroxi-*N*-(4-fenoxibencil)-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 4-hidroxi-*N*-(1-fenilciclohexil)-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
*N*-(4-benzoilbencil)-4-hidroxi-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
*N*-[bis(4-metoxifenil)metil]-4-hidroxi-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 4-hidroxi-*N*-[4-(4-metilfenoxi)bencil]-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
 65 *N*-(1-etil-1-fenilpropil)-4-hidroxi-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
*N*-[4-(4-fluorofenoxi)bencil]-4-hidroxi-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;

- 4-hidroxi-*N*-[4-(2-metilfenoxi)bencil]-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
*N*-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-ilmetil)-4-hidroxi-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
*N*-9H-fluoren-9-il-4-hidroxi-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;
- 5 4-[[[4-hidroxi-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-5-il]carbonil]amino]metil]benzoato de metilo;  
*N*-[(6-cianopiridin-3-il)(4-metoxifenil)metil]-4-hidroxi-2-piridazin-3-ilpirimidina-5-carboxamida;  
*N*-[(1S)-1-(4-cianofenil)etil]-4-hidroxi-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
4-hidroxi-*N*-[(4-metoxifenil)(6-metilpiridin-3-il)metil]-2-piridazin-3-ilpirimidina-5-carboxamida;  
*N*-[(2,4-Dimetoxifenil)(6-metilpiridin-2-il)metil]-4-hidroxi-2-piridazin-3-ilpirimidina-5-carboxamida;
- 10 4-hidroxi-*N*-[(1S)-1-(4-metoxifenil)etil]-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
clorhidrato de 4-hidroxi-*N*-[1-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)etil]-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
4-hidroxi-2-(1H-pirazol-1-il)-*N*-[1-(piridin-2-il)etil]pirimidina-5-carboxamida;  
*N*-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-4-hidroxi-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
4-hidroxi-*N*-[(1R,2S)-2-hidroxi-1,2-difeniletil]-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;
- 15 4-hidroxi-*N*-[(1S)-1-(naftalen-2-il)etil]-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
4-hidroxi-*N*-[(1S)-2-hidroxi-1-feniletil]-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
4-hidroxi-*N*-[(1R)-2-hidroxi-1-feniletil]-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
ácido (2R)-[4-hidroxi-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-5-il]carbonil]amino)(fenil)etanoico;  
trifluoroacetato de 4-hidroxi-*N*-[fenil(piridin-2-il)metil]-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;
- 20 4-hidroxi-*N*-[(1S)-1-(3-metoxifenil)etil]-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
4-hidroxi-*N*-[(1R,2R)-2-hidroxi-1,2-difeniletil]-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
4-hidroxi-*N*-[(1R)-2-hidroxi-2-metil-1-fenilpropil]-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
4-hidroxi-*N*-[(1S)-1-(4-fenoxifenil)etil]-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;
- 25 4-hidroxi-2-(1H-pirazol-1-il)-*N*-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]pirimidina-5-carboxamida;  
4-hidroxi-*N*-(2-metil-1-fenilpropil)-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
*N*-[(1S)-1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)etil]-4-hidroxi-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
4-hidroxi-2-(4-metil-1H-pirazol-1-il)-*N*-[(1S)-1-fenilpropil]pirimidina-5-carboxamida;  
4-hidroxi-*N*-[(1S)-1-(4-metoxifenil)etil]-2-(4-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;
- 30 *N*-ciclohexil-4-hidroxi-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida;  
trifluoroacetato de 4-hidroxi-*N*-[fenil(piridin-2-il)metil]-2-piridazin-3-ilpirimidina-5-carboxamida;  
4-hidroxi-*N*-[(1S)-1-(4-fenoxifenil)etil]-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida;
- 35 4-hidroxi-*N*-[(1R,2S)-2-hidroxi-1,2-difeniletil]-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida;  
4-hidroxi-*N*-[(1R,2R)-2-hidroxi-1,2-difeniletil]-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida;  
*N*-[(1S)-1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)etil]-4-hidroxi-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida;  
4-hidroxi-2-(1H-pirazol-1-il)-*N*-[(1S)-1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]etil]pirimidina-5-carboxamida;
- 40 4-hidroxi-2-(1H-pirazol-1-il)-*N*-[(1S)-1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]etil]pirimidina-5-carboxamida;  
4-hidroxi-2-(1H-pirazol-1-il)-*N*-[1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]etil]pirimidina-5-carboxamida;  
4-hidroxi-*N*-[fenil[6-(trifluorometil)piridin-3-il]metil]-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;
- 45 4-hidroxi-*N*-[(S)-fenil[6-(trifluorometil)piridin-3-il]metil]-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
4-hidroxi-*N*-[(R)-fenil[6-(trifluorometil)piridin-3-il]metil]-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;
- 40 4-hidroxi-*N*-[(4-metoxifenil)(4-metil-1,3-tiazol-2-il)metil]-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida;  
4-hidroxi-*N*-[(S)-(4-metoxifenil)(4-metil-1,3-tiazol-2-il)metil]-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida;
- 45 4-hidroxi-*N*-[(R)-(4-metoxifenil)(4-metil-1,3-tiazol-2-il)metil]-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida;  
4-hidroxi-*N*-[(4-metoxifenil)(6-metilpiridin-3-il)metil]-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida;  
4-hidroxi-*N*-[(S)-(4-metoxifenil)(6-metilpiridin-3-il)metil]-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida;
- 50 4-hidroxi-*N*-[(S)-(4-metoxifenil)(6-metilpiridin-3-il)metil]-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida;  
*N*-[(3-cianofenil)(4-metoxifenil)metil]-4-hidroxi-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida;  
*N*-[(S)-(3-cianofenil)(4-metoxifenil)metil]-4-hidroxi-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida;
- 55 4-hidroxi-2-(4-metoxifenil)(6-metilpiridin-2-il)metil]-4-hidroxi-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida;  
*N*-[(R)-(2,4-dimetoxifenil)(6-metilpiridin-2-il)metil]-4-hidroxi-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida;
- 60 4-hidroxi-2-(4-metoxifenil)(6-metilpiridin-2-il)metil]-4-hidroxi-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida;  
*N*-[(4-cianofenil)(4-metoxifenil)metil]-4-hidroxi-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida;
- 65 4-hidroxi-2-(4-cianofenil)(4-metoxifenil)metil]-4-hidroxi-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida;  
*N*-[(R)-(4-cianofenil)(4-metoxifenil)metil]-4-hidroxi-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida;  
4-hidroxi-*N*-[(4-hidroxi)fenil(4-metoxifenil)metil]-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida;
- 4-hidroxi-*N*-[(S)-(4-hidroxi)fenil(4-metoxifenil)metil]-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida;  
4-hidroxi-*N*-[(R)-(4-hidroxi)fenil(4-metoxifenil)metil]-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida;
- 4-hidroxi-*N*-[(4-cianofenil)-3-metilbutil]-4-hidroxi-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida;  
*N*-[(S)-1-(4-cianofenil)-3-metilbutil]-4-hidroxi-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida;
- 4-hidroxi-*N*-[(R)-1-(4-cianofenil)-3-metilbutil]-4-hidroxi-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida;

- N*-[1-(4-cianofenil)-2-(4-metoxifenil)etil]-4-hidroxi-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida;  
*N*-[(*S*)-1-(4-cianofenil)-2-(4-metoxifenil)etil]-4-hidroxi-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida;  
*N*-[(*R*)-1-(4-cianofenil)-2-(4-metoxifenil)etil]-4-hidroxi-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida;  
*N*-[(4-cianofenil)(ciclohexil)metil]-4-hidroxi-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida;  
5 *N*-[(*S*)-(4-cianofenil)(ciclohexil)metil]-4-hidroxi-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida;  
*N*-[(*R*)-(4-cianofenil)(ciclohexil)metil]-4-hidroxi-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida;  
*N*-[2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il(4-metoxifenil)metil]-4-hidroxi-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida;  
*N*-[(*S*)-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il(4-metoxifenil)metil]-4-hidroxi-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida;  
10 *N*-[(*R*)-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il(4-metoxifenil)metil]-4-hidroxi-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida;  
*N*-[1-(bifenil-4-il)butil]-4-hidroxi-2-(1*H*-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
4-hidroxi-*N*-[(4-metoxifenil)(pirazin-2-il)metil]-2-(1*H*-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
trifluoroacetato de  
4-hidroxi-*N*-[(4-metoxifenil)(6-metoxipiridin-3-il)metil]-2-(1*H*-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
4-hidroxi-*N*-{(4-metoxifenil)[4-(metilsulfanil)fenil]metil}-2-(1*H*-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
15 *N*-[(6-chloropiridin-3-il)(4-metoxifenil)metil]-4-hidroxi-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida;  
4-hidroxi-*N*-[(4-metoxifenil)(6-metoxipiridin-3-il)metil]-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida;  
4-hidroxi-*N*-[(4-metoxifenil)(quinolin-2-il)metil]-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida;  
4-hidroxi-*N*-[(4-metoxifenil)(6-metoxiquinolin-2-il)metil]-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida;  
20 *N*-[1,3-benzothiazol-2-il(4-metoxifenil)metil]-4-hidroxi-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida;  
*N*-[bis(2,4-dimetoxifenil)metil]-4-hidroxi-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida;  
*N*-[bis(4-metoxi-2-metilfenil)metil]-4-hidroxi-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida;  
*N*-[(2,4-dimetoxifenil)(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida;  
*N*-[(2,6-dimetoxipiridin-3-il)(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida;  
4-hidroxi-*N*-{(4-metoxifenil)[4-(metilsulfanil)fenil]metil}-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida;  
25 *N*-[(4-chlorofenil)[4-(1-hidroxi)etil]fenil]metil]-4-hidroxi-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida;  
4-Hidroxi-*N*-[(1*R*)-2-oxo-1-fenil-2-[(1*R*)-1-feniletil]amino]etil]-2-(1*H*-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida;  
4-Hidroxi-*N*-[[4-(metoximetil)fenil](4-metoxifenil)metil]-2-piridazin-3-ilpirimidina-5-carboxamida;  
4-Hidroxi-*N*-[(*S*)-4-(metoximetil)fenil](4-metoxifenil)metil]-2-piridazin-3-ilpirimidina-5-carboxamida;  
4-Hidroxi-*N*-[(*S*)-4-(metoximetil)fenil](4-metoxifenil)metil]-2-piridazin-3-ilpirimidina-5-carboxamida;  
30 4-Hidroxi-*N*-[(*R*)-4-(metoximetil)fenil](4-metoxifenil)metil]-2-piridazin-3-ilpirimidina-5-carboxamida;  
*N*-[bis[4-(metoximetil)fenil]metil]-4-hidroxi-2-piridazin-3-ilpirimidina-5-carboxamida;  
4-hidroxi-*N*-[(1*S*)-1-(4-isoquinolin-5-ilfenil)etil]-2-piridazin-3-ilpirimidina-5-carboxamida;  
Trifluoroacetato de *N*-[(1*S*)-1-[4-(6-fluoropiridin-3-il)fenil]etil]-4-hidroxi-2-piridazin-3-ilpirimidina-5-carboxamida;  
35 trifluoroacetato de 4-hidroxi-2-piridazin-3-il-*N*-[(1*S*)-1-(4-piridin-3-ilfenil)etil]pirimidina-5-carboxamida;  
*N*-[4-hidroxi-2-(1*H*-pirazol-1-il)pirimidin-5-il]carbonil]-2-metilalanina;  
*N*-[1-(2,3-dihidro-1*H*-indol-1-il)-2-metil-1-oxopropan-2-il]-4-hidroxi-2-(1*H*-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida  
4-hidroxi-*N*-[(*S*)-(4-metoxifenilo)(6-metoxipiridin-3-il)metil]-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida;  
4-hidroxi-*N*-[(*R*)-(4-metoxifenil)(6-metoxipiridin-3-il)metil]-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida;  
40 *N*-[bis(6-metoxipiridin-3-il)metil]-4-hidroxi-2-(piridazin-3-il)pirimidina-5-carboxamida; y

40 sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

45 7. El compuesto para utilización de acuerdo con la reivindicación 1 que es *N*-[bis(4-metoxifenil)metil]-4-hidroxi-2-piridazin-3-ilpirimidina-5-carboxamida o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

8. El compuesto para utilización de acuerdo con la reivindicación 6 que es *N*-[bis(4-metoxifenil)metil]-4-hidroxi-2-piridazin-3-ilpirimidina-5-carboxamida.

50 9. El compuesto para utilización de acuerdo con la reivindicación 1 que es 4-hidroxi-*N*-(1-metil-1-feniletil)-2-(1*H*-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

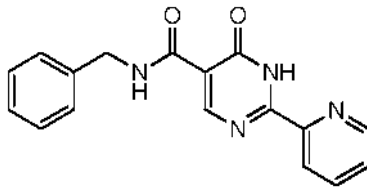
55 10. El compuesto para utilización de acuerdo con la reivindicación 8 que es 4-hidroxi-*N*-(1-metil-1-feniletil)-2-(1*H*-pirazol-1-il)pirimidina-5-carboxamida.

60 11. La utilización de un compuesto tal como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, para la preparación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de la anemia o la isquemia.

12. Una combinación de un compuesto tal como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables y uno o más fármacos diferentes para la administración simultánea.

65 13. Un compuesto de fórmula I tal como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables con la excepción de





14. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 13 o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

5

15. Un compuesto de la reivindicación 13 o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables para la utilización en un método de tratamiento mediante el tratamiento del cuerpo humano o animal.