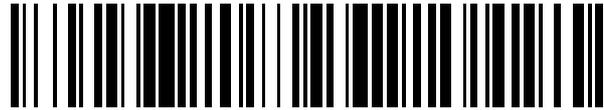


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 535 458**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/5355 (2006.01)
A61K 31/553 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01)
A61P 7/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.04.2009 E 09733899 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.04.2015 EP 2265602**

54 Título: **Dihidropirazonas sustituidas como inhibidores de la HIF-prolil-4-hidroxilasa**

30 Prioridad:

23.04.2008 DE 102008020113

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

11.05.2015

73 Titular/es:

**BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH
(100.0%)
Alfred-Nobel-Strasse 10
40789 Monheim , DE**

72 Inventor/es:

**JESKE, MARIO;
FLAMME, INGO;
STOLL, FRIEDRIKE;
BECK, HARTMUT y
AKBABA, METIN**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 535 458 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

Dihidropirazonas sustituidas como inhibidores de la HIF-prolil-4-hidroxilasa

5 La presente solicitud se refiere a nuevos derivados sustituidos de dihidropirazona, procesos para su preparación, su uso para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, así como su uso para la preparación de medicamentos para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, en particular enfermedades cardiovasculares y hematológicas y enfermedades renales, así como para potenciar la curación de heridas.

10 Una provisión deficiente de oxígeno al organismo humano o sus componentes, que deteriora el funcionamiento regular del organismo o sus componentes debido a su duración y/o su extensión o causa la completa desactivación de su funcionamiento, se denomina hipoxia. Una hipoxia puede ser causada por una reducción del oxígeno disponible en el aire respirado (por ejemplo durante periodos a gran altura), por trastornos de la respiración externa (por ejemplo como resultado de alteraciones del funcionamiento de los pulmones u obstrucción de las vías respiratorias), por una reducción del volumen minuto cardíaco (por ejemplo en el caso de insuficiencia cardíaca, sobrecarga aguda del ventrículo derecho con embolismo pulmonar), por capacidad demasiado baja de transporte de oxígeno por la sangre (por ejemplo como resultado de anemia o intoxicación, por ejemplo con monóxido de carbono), demarcada localmente por reducción del flujo sanguíneo como consecuencia de oclusiones vasculares (estados de isquemia, por ejemplo en general del corazón, las extremidades inferiores o el encéfalo, macro y microangiopatías diabéticas) o también por aumento del requerimiento de oxígeno por los tejidos (por ejemplo como resultado de aumento de la actividad muscular o inflamaciones locales) [Eder, Gedigk (ed.), *Allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie*, 33ª ed., Pringar Verla, Berlín, 1990]

20 El organismo humano es capaz, en grado limitado, de la adaptación aguda y crónica a situaciones de provisión reducida de oxígeno. Además de la respuesta inmediata, que incluye entre otras cosas un incremento del volumen minuto cardíaco y el volumen respiratorio, así como una dilatación local de los vasos sanguíneos a través de mecanismos de control nerviosos vegetativos, la hipoxia genera un cambio en la transcripción de numerosos genes. La función de los productos génicos sirve aquí para compensar la deficiencia de oxígeno. En consecuencia, se incrementa la expresión de varias enzimas de la glucólisis y el transportador de glucosa 1, como resultado de lo cual aumenta la producción anaeróbica de ATP y permite la supervivencia a la deficiencia de oxígeno [Schmidt, Tés (ed.), *Physiologie des Menschen*, 27ª ed., Springer Verlag, Berlín, 1997; Löffler, Petrides (ed.), *Biochemie und Pathobiochemie*, 7ª ed., Springer Verlag, Berlín, 2003].

30 Además, la hipoxia conduce al incremento de la expresión del factor de crecimiento de células endoteliales vasculares, VEGF, como resultado de lo cual se estimula la regeneración de los vasos sanguíneos (angiogénesis) en los tejidos hipóxicos. Por lo tanto, se mejora el flujo sanguíneo a través del tejido isquémico a largo plazo. Esta contrarregulación es evidentemente sólo muy inadecuada en el caso de diversas enfermedades cardiovasculares y enfermedades por oclusión vascular [revisión en: Simons y Ware, *Therapeutic angiogenesis in cardiovascular disease*, Nat. Rev. Drug. Discov. 2 (11), 863-71 (2003)].

35 Además, en los casos de hipoxia sistémica, se incrementa la expresión de la hormona peptídica eritropoyetina formada sobre todo en los fibroblastos intersticiales de los riñones. Por lo tanto, se estimula la formación de eritrocitos sanguíneos en la médula ósea, y en consecuencia se incrementa la capacidad de transporte de oxígeno por la sangre. Este efecto ha sido y es usado por atletas de alto rendimiento en lo que se denomina entrenamiento a gran altura. Un descenso de la capacidad de transporte de oxígeno por la sangre, por ejemplo como resultado de anemia después de una hemorragia, por lo general causa un incremento de la producción de eritropoyetina en el riñón. En ciertas formas de anemia, este mecanismo regulador puede estar alterado, o su valor normal puede estar fijado más bajo. En consecuencia, por ejemplo en pacientes que sufren insuficiencia renal, de hecho la eritropoyetina es producida en el parénquima renal, pero en cantidades significativamente reducidas con respecto de la capacidad de transporte de oxígeno por la sangre, lo que da por resultado lo que se denomina anemia renal. La anemia renal en particular, pero también las anemias causadas por tumores e infección por HIV se tratan convencionalmente por la administración parenteral de eritropoyetina recombinante humana (rhEPO). En la actualidad no existen terapias alternativas disponibles con un medicamento oral para esta terapia de alto costo [revisión en: Eckardt, *The potential of erythropoietin and related strategies to stimulate erythropoiesis*, Curr. Opin. Investig. Drugs 2(8), 1081-5 (2001); Berns, *Should the target hemoglobin for patients with chronic kidney disease treated with erythropoietic replacement therapy be changed?*, Semin. Dial. 18 (1), 22-9 (2005)]. Estudios recientes demuestran que, además de esta acción de incremento de la eritropoyesis, la eritropoyetina también tiene acción protectora (antiapoptótica) independiente sobre el tejido hipóxico, en particular el corazón y el encéfalo. Además, de acuerdo con estudios recientes, una terapia con eritropoyetina reduce la severidad promedio de morbilidad en pacientes con insuficiencia cardíaca [revisión en: Caiola y Cheng, *Use of erythropoietin in heart failure management*, Ann. Pharmacother. 38 (12), 2145-9 (2004); Katz, *Mechanisms and treatment of anaemia in chronic heart failure*, Congest. Heart. Fail. 10 (5), 243-7 (2004)].

60 Los genes antes descritos que son inducidos por la hipoxia tienen la característica común de que el incremento de su expresión en hipoxia es causado por el denominado factor de transcripción inducible por hipoxia (HIF). HIF es un factor de transcripción heterodimérico que comprende una subunidad alfa y una subunidad beta. Se han descrito tres isoformas de HIF alfa, de las cuales HIF-1 alfa y HIF-2 alfa son altamente homólogas y tienen importancia para la expresión génica inducida por hipoxia. Mientras que la subunidad beta (de la que se han descrito 2 isoformas), también denominada ARNT (traslocador nuclear de receptor hidrocarbonado arilo), es de expresión constitutiva, la expresión de la subunidad alfa depende del contenido de oxígeno en la célula. En normoxia, la proteína HIF alfa es poliubiquitinizada y luego degradada en el proteosoma. En hipoxia, esta degradación está inhibida, por lo que HIF alfa se dimeriza con ARNT y puede activar sus genes diana. El dímero de HIF se une aquí a los denominados elementos que responden a la hipoxia (HRE) en las secuencias reguladoras de sus genes dianas. Los HRE se definen mediante una secuencia de consenso. Los HRE funcionales se han

detectado en los elementos reguladores de numerosos genes inducidos por hipoxia [revisión en: Semenza, *Hypoxia-inducible factor 1: oxygen homeostasis and disease pathophysiology*, Trends Mol. Med. 7 (8), 345-50 (2001); Wenger y Gassmann, *Oxygen(es) and the hypoxia-inducible factor-1*, Biol. Chem. 378 (7), 609-16 (1997)].

El mecanismo molecular sobre el que se basa esta regulación de HIF alfa ha sido aclarado por los trabajos de varios grupos de investigadores independientes. El mecanismo está conservado entre especies: HIF alfa es hidroxilado por una subclase de prolil-4-hidroxilasas dependientes de oxígeno denominada PHD o EGLN, en dos radicales prolil específicos (P402 y P564 de la subunidad HIF-1 alfa humana). Las prolil-4-hidroxilasas HIF son dioxigenasas convertidoras 2-oxoglutarato dependientes de hierro [Epstein et al., *C. elegans EGL-9 and mammalian homologs define a family of dioxygenases that regulate HIF by prolil hydroxylation*, Cell 107 (1), 43-54 (2001); Bruick y McKnight, *A conserved family of prolil-4-hydroxylases that modify HIF*, Science 294 (5545), 1337-40 (2001); Ivan et al., *Biochemical purification and pharmacological inhibition of a mammalian prolil hydroxylase acting on hypoxia-inducible factor*, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 99 (21), 13459-64 (2002)]. Las enzimas fueron registradas como prolilhidroxilasas por primera vez en 2001 [Aravind y Koonin, *The DNA-repair protein AlkB, EGL-9, and leprecan define new families of 2-oxoglutarate- and iron-dependent dioxygenases*, Genome Biol. 2 (3), research0007.1-0007.8, Epub 2001 Feb 19].

La proteína supresora de tumor pVHL, que junto con las elonginas B y C conforma el denominado complejo VBC, que adapta la subunidad HIF alfa a una E3 ubiquitinaligasa, se une a la subunidad de HIF alfa prolilhidroxilada. Dado que la prolil-4-hidroxilación de la subunidad HIF alfa y su posterior degradación ocurre como función de la concentración intracelular de oxígeno, las HIF prolil-4-hidroxilasas también se han denominado sensores de oxígeno celular. Se han identificado tres isoformas de estas enzimas: EGLN1/PHD2, EGLN2/PHD1 y EGLN3/PHD3. Dos de estas enzimas (EGLN2/PHD1 y EGLN3/PHD3) son inducidas por transcripción incluso en hipoxia y posiblemente sean responsables de la reducción de los niveles de HIF alfa que se observan en la hipoxia crónica [revisión en: Schofield y Ratcliffe, *Oxygen sensing by HIF hydroxylases*, Nat. Rev. Mol. Cell. Biol. 5 (5), 343-54 (2004)].

Una inhibición farmacológica selectiva de las HIF prolil-4-hidroxilasas causa el incremento de la expresión génica de los genes diana dependientes de HIF y en consecuencia es beneficiosa para la terapia de numerosos síndromes patológicos. En el caso de enfermedades del sistema cardiovascular en particular, es de esperar un mejoramiento del curso de las enfermedades a partir de la inducción de nuevos vasos sanguíneos y el cambio de la situación metabólica de los órganos isquémicos de la producción de ATP aeróbica a la producción anaeróbica. Un mejoramiento de la vascularización de las heridas crónicas promueve el proceso de la curación, especialmente en el caso de ulcera cruris de mala cicatrización y otras heridas cutáneas crónicas. La inducción de eritropoyetina endógena en ciertas formas de enfermedad, en particular en pacientes con anemia renal, también es un objetivo terapéutico deseado.

Los inhibidores de HIF prolil-4-hidroxilasa descritos hasta ahora en la literatura científica no cumplen con los requisitos impuestos a un medicamento. Son análogos de oxoglutarato competitivos (como por ejemplo N-oxalilglicina), que se caracterizan por su muy baja potencia de acción, y en consecuencia *in vivo* han demostrado no tener acción en el sentido de una inducción de los genes HIF diana. O son agentes que forman complejos con el hierro (quelantes), como desferroxamina, que actúan como inhibidores no específicos de dioxigenasas que contienen hierro, y aunque llevan a cabo una inducción de los genes diana, como por ejemplo eritropoyetina, *in vivo*, evidentemente contraactúan con la eritropoyesis al formar complejos con el hierro disponible.

Las 2-heteroaril-4-aril-1,2-dihidropirazononas que tienen acción bactericida y/o fungicida se divulgan en los documentos EP 165 448 y EP 212 281. El uso de 2-heteroaril-4-aril-1,2-dihidropirazononas como inhibidores de lipoxigenasas para el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias, cardiovasculares e inflamatorias se reivindica en el documento EP 183 159. Las 2,4-difenil-1,2-dihidropirazononas que tienen actividad herbicida se describen en el documento DE 2 651 008. Sobre la preparación y las propiedades farmacológicas de ciertas 2-piridil-1,2-dihidropirazononas se informa en *Helv. Chim. Acta* 49 (1), 272-280 (1966). En los documentos WO 96/12706, WO 00/51989 y WO 03/074550 se reivindican compuestos que tienen la estructura parcial de dihidropirazonona para el tratamiento de diversas enfermedades, y los bipirazoles hidroxilados o alcoxisustituídos para el tratamiento de enfermedades neuropsiquiátricas se divulgan en el documento WO 2006/101903. Los derivados de pirazoles sustituidos con heteroarilo para el tratamiento de dolor y diversas enfermedades del SNC también se describen en los documentos WO 03/051833 y WO 2004/089303. Mientras tanto, en los documentos WO 2006/114213 y WO 2008/067871 se han divulgado 2,4-dipiridil-1,2-dihidropirazononas como inhibidores de HIF prolil 4-hidroxilasas.

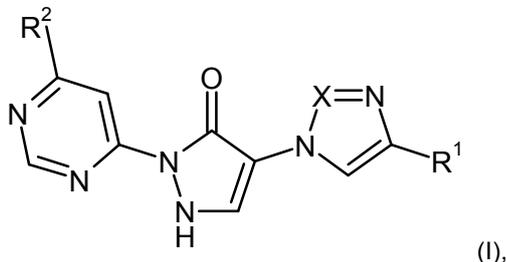
Sobre la estructura cristalina por rayos X del compuesto 3-metil-1-(piridin-2-il)-4-(1-piridin-2-il-3-metil-1H-pirazol-5-il)-2H-3-pirazolin-5(1H)-ona (otro nombre: 5,5'-dimetil-2,2'-dipiridin-2-il-1',2'-dihidro-2H,3'H-3,4'-bipirazol-3'-ona) se informa en *Acta Crystallogr., Section E: Structure Reports Online* E57 (11), o1126-o1127 (2001) [*Chem. Abstr.* 2001:796190]. La síntesis de ciertos derivados 3',5'-dimetil-2-fenil-1'-(1,3-tiazol-2-il)-1'H,2H-3,4'-bipirazol-5'-ol se describe en *Indian J. Heterocyclic Chem.* 3 (1), 5-8 (1993) [*Chem. Abstr.* 1994:323362]. Sobre la preparación y el tautomerismo de derivados individuales 4-(pirazol-5-il)pirazolin-5-ona se informa en *J. Heterocyclic Chem.* 27 (4), 865-870 (1990) [*Chem. Abstr.* 1991:428557]. Hasta el momento no se ha descrito un uso terapéutico para los compuestos mencionados en estas publicaciones. El compuesto 2-terc-butil-1'-[4-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-2-il]-3',5'-dimetil-1'H,2H-3,4'-bipirazol-5'-ol se muestra como ejemplo de prueba en el documento WO 2007/008541.

El objeto de la presente invención consiste en proveer nuevos compuestos que se pueden emplear para el tratamiento de enfermedades, en particular de enfermedades cardiovasculares y hematológicas.

En el contexto de la presente invención, se describen ahora compuestos que actúan como inhibidores específicos

de HIF proli-4-hidroxilasas y sobre la base de este mecanismo de acción específico se genera *in vivo*, después de la administración parenteral u oral, la inducción de genes HIF diana, como por ejemplo eritropoyetina, y los procesos biológicos así obtenidos, como por ejemplo eritropoyesis.

Objeto de la presente invención son compuestos de la fórmula



5 en la que
 X representa N o CH,
 R¹ representa hidrógeno o ciano,
 R² representa piperazin-1-ilo,
 10 donde piperazin-1-ilo está sustituido con un sustituyente, donde el sustituyente está seleccionado del grupo que consiste en cicloalquilo C₃-C₆,
 y sus sales, solvatos y solvatos de sus sales.

15 Los compuestos de acuerdo con la invención son los compuestos de la fórmula (I) y sus sales, solvatos y solvatos de sus sales, así como los compuestos incluidos en la fórmula (I) y mencionados a continuación como ejemplos de las formas de realización y sus sales, solvatos y solvatos de sus sales, donde los compuestos incluidos en la fórmula (I) y mencionados a continuación no son ya sales, solvatos y solvatos de las sales.

20 Los compuestos de acuerdo con la invención pueden existir en formas estereoisoméricas (enantiómeros, diastereómeros), según su estructura. La invención incluye, por ello, los enantiómeros o diastereómeros y sus mezclas particulares. Los constituyentes estereoisoméricamente uniformes se pueden aislar de tales mezclas de enantiómeros y/o diastereómeros de una manera conocida.

Cuando los compuestos de acuerdo con la invención se pueden presentar en formas tautoméricas, la presente invención incluye todas las formas tautoméricas.

25 Como sales en el contexto de la presente invención se prefieren sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de acuerdo con la invención. También están incluidas las sales que no son en sí apropiadas para usos farmacéuticos, que sin embargo se pueden usar, por ejemplo, para aislamiento o purificación de los compuestos de acuerdo con la invención.

30 Las sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de acuerdo con la invención incluyen sales por adición de ácidos de ácidos minerales, ácidos carboxílicos y ácidos sulfónicos, por ejemplo sales de ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metansulfónico, ácido etansulfónico, ácido toluensulfónico, ácido bencensulfónico, ácido naftalendisulfónico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico y ácido benzoico.

35 Las sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de acuerdo con la invención también incluyen sales de bases convencionales como, a modo de ejemplo y preferentemente, sales de metales alcalinos (por ejemplo, sales de sodio y de potasio), sales de metales alcalinotérreos (por ejemplo, sales de calcio y de magnesio) y sales de amonio derivadas de amoníaco o aminas orgánicas con 1 a 16 átomos de C, como, a modo de ejemplo y preferentemente, etilamina, dietilamina, trietilamina, etildiisopropilamina, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, dicitclohexilamina, dimetilaminoetanol, procaína, dibencilamina, N-metilmorfolina, arginina, lisina, etilendiamina y N-metilpiperidina.

40 Como solvatos en el contexto de la invención se describen aquellas formas de los compuestos de acuerdo con la invención que forman un complejo en estado sólido o líquido por coordinación con moléculas de solventes. Los hidratos son una forma específica de solvatos, en la que la coordinación tiene lugar con agua. Como solvatos en el contexto la presente invención se prefieren los hidratos.

45 La presente invención también incluye profármacos de los compuestos de acuerdo con la invención. El término "profármacos" incluye compuestos que en sí pueden ser biológicamente activos o inactivos, pero se convierten (por ejemplo, metabólicamente o hidrolíticamente) en compuestos de acuerdo con la invención durante su tiempo de permanencia en el organismo.

En el contexto de la presente invención, los sustituyentes tienen el siguiente significado, a menos que se especifique lo contrario:

Alquilo per se y "alquilo" en alquilamino representan un radical alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene 1 a 3 átomos de carbono, a modo de ejemplo y preferentemente metilo, etilo, n-propilo, isopropilo.

5 Alquilamino representa un radical alquilamino que tiene uno o dos (seleccionados independientemente entre sí) sustituyentes alquilo, a modo de ejemplo y preferentemente metilamino, etilamino, n-propilamino, isopropilamino, *N,N*-dimetilamino, *N,N*-dietilamino, *N*-etil-*N*-metilamino, *N*-metil-*N*-n-propilamino y *N*-isopropil-*N*-n-propilamino. El alquil C_1 - C_3 -amino, por ejemplo, representa un radical monoalquilamino que tiene 1 a 3 átomos de carbono o representa un radical dialquilamino que tiene 1 a 3 átomos de carbono por cada sustituyente alquilo.

10 Cicloalquilo representa un grupo cicloalquilo monocíclico con en general 3 a 6 átomos de carbono; los radicales cicloalquilo que se pueden mencionar, a modo de ejemplo y preferentemente, son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

15 Un radical heterociclilo saturado de 4 a 7 miembros que está unido a través de un átomo de nitrógeno representa un radical heterocíclico saturado monocíclico que tiene 4 a 7 átomos del anillo que contienen un átomo de nitrógeno a través del cual está unido y hasta 2, preferentemente hasta otro heteroátomo y/o un heterogrupo seleccionado del grupo que consiste en N, O, S, SO, SO₂, donde un átomo de nitrógeno también puede formar un N-óxido. Se prefieren radicales heterociclilo saturados monocíclicos de 4 a 7 miembros que tienen hasta otro heteroátomo del grupo que consiste en O, N y S, a modo de ejemplo y preferentemente, azetidín-1-ilo, pirrolín-1-ilo, piperidín-1-ilo, morfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo, piperazín-1-ilo, 1,2-oxazinan-2-ilo, 1,4-oxazepan-4-ilo, 1,4-tiazepan-4-ilo.

20 Se prefieren compuestos de la fórmula (I), en los que

X representa N o CH,

R¹ representa hidrógeno o ciano,

R² representa piperazín-1-ilo,

25 donde piperazín-1-ilo está sustituido en la posición 4 con un sustituyente, donde el sustituyente está seleccionado del grupo que consiste en cicloalquilo C₃-C₆,

y sus sales, solvatos y solvatos de sus sales.

Se prefieren también compuestos de la fórmula (I) en la que

X representa N o CH,

R¹ representa hidrógeno,

30 R² representa piperazín-1-ilo,

donde piperazín-1-ilo está sustituido en la posición 4 con un sustituyente, donde el sustituyente está seleccionado del grupo que consiste en cicloalquilo C₃-C₆,

y sus sales, solvatos y solvatos de sus sales.

También se prefieren compuestos de la fórmula (I), en la que X representa N.

35 También se prefieren compuestos de la fórmula (I), en la que R¹ representa hidrógeno.

También se prefieren compuestos de la fórmula (I), en la que R¹ representa ciano.

También se prefieren compuestos de la fórmula (I), en la que R² representa 4-ciclobutil-piperazín-1-ilo.

También se prefieren compuestos de la fórmula (I) en la que

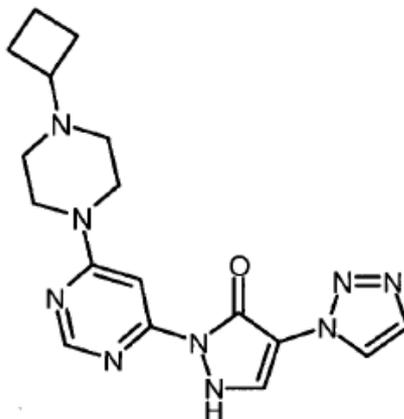
X representa N o CH,

40 R¹ representa hidrógeno o ciano,

R² representa 4-ciclobutil-piperazín-1-ilo,

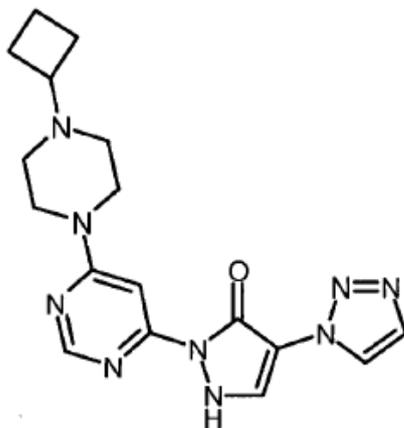
y sus sales, solvatos y solvatos de sus sales.

También se prefiere 2-[6-(4-Ciclobutilpiperazín-1-il)pirimidín-4-il]-4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-1,2-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona con la siguiente fórmula



y sus sales, solvatos y solvatos de sus sales.

También se prefiere 2-[6-(4-Ciclobutilpiperazin-1-il)pirimidin-4-il]-4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-1,2-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona con la siguiente fórmula



5

Las definiciones de los radicales dadas en detalle en las combinaciones particulares o las combinaciones preferentes de radicales también están reemplazadas de la manera deseada por definiciones de radicales de otras combinaciones, independientemente de las combinaciones radicales particulares dadas.

Las combinaciones de dos o más de los rangos preferentes antes mencionados son de muy particular preferencia.

10 O

R^2 representa piperazin-1-ilo,

donde piperazin-1-ilo está sustituido en la posición 4 con un sustituyente, donde el sustituyente está seleccionado del grupo que consiste en cicloalquilo C_3-C_6 ,

o

15 R^2 representa azetidín-1-ilo,

donde azetidín-1-ilo está sustituido en la posición 3 con un sustituyente, donde el sustituyente está seleccionado del grupo que consiste en hidroxicarbonilo, metilo y dimetilamino,

o

R^2 representa 1,2-oxazinan-2-ilo o 1,4-oxazepan-4-ilo,

20 y sus sales, solvatos y solvatos de sus sales.

También se prefieren compuestos de la fórmula (I) en la que

X representa N o CH,

- R¹ representa hidrógeno o ciano,
 R² representa un radical heterociclilo saturado de 4 a 7 miembros que está unido a través de un átomo de nitrógeno,
 donde el radical heterociclilo está sustituido con 1 a 4 sustituyentes de flúor,
 5 y sus sales, solvatos y solvatos de sus sales.
 También se prefieren compuestos de la fórmula (I) en la que
 X representa N o CH,
 R¹ representa hidrógeno o ciano,
 R² representa azetidín-1-ilo, pirrolín-1-ilo o piperidín-1-ilo,
 10 donde azetidín-1-ilo, pirrolín-1-ilo y piperidín-1-ilo están sustituidos con 1 a 4 sustituyentes de flúor,
 y sus sales, solvatos y solvatos de sus sales.
 También se prefieren compuestos de la fórmula (I) en la que
 X representa N o CH,
 R¹ representa hidrógeno o ciano,
 15 R² representa azetidín-1-ilo, pirrolín-1-ilo o piperidín-1-ilo,
 donde azetidín-1-ilo, pirrolín-1-ilo y piperidín-1-ilo están sustituidos con 2 sustituyentes de flúor, donde estos sustituyentes están unidos al mismo átomo de carbono,
 y sus sales, solvatos y solvatos de sus sales.
 También se prefieren compuestos de la fórmula (I) en la que
 20 X representa N o CH,
 R¹ representa hidrógeno o ciano,
 R² representa piperazín-1-ilo,
 donde piperazín-1-ilo está sustituido con un sustituyente, donde el sustituyente está seleccionado del grupo que consiste en cicloalquilo C₃-C₆,
 25 y sus sales, solvatos y solvatos de sus sales.
 También se prefieren compuestos de la fórmula (I) en la que
 X representa N o CH,
 R¹ representa hidrógeno o ciano,
 R² representa piperazín-1-ilo,
 30 donde piperazín-1-ilo está sustituido en la posición 4 con un sustituyente, donde el sustituyente está seleccionado del grupo que consiste en cicloalquilo C₃-C₆,
 y sus sales, solvatos y solvatos de sus sales.
 También se prefieren compuestos de la fórmula (I) en la que
 X representa N o CH,
 35 R¹ representa hidrógeno o ciano,
 R² representa azetidín-1-ilo,
 donde azetidín-1-ilo está sustituido con un sustituyente, donde el sustituyente está seleccionado del grupo que consiste en hidroxicarbonilo, alquilo C₁-C₃, alquil C₁-C₃-amino y cicloalquilo C₃-C₆,
 y sus sales, solvatos y solvatos de sus sales.
 40 También se prefieren compuestos de la fórmula (I) en la que
 X representa N o CH,

R¹ representa hidrógeno o ciano,

R² representa azetidín-1-ilo,

donde azetidín-1-ilo está sustituido con un sustituyente, donde el sustituyente está seleccionado del grupo que consiste en hidroxicarbonilo, metilo y dimetilamino,

5 y sus sales, solvatos y solvatos de sus sales.

También se prefieren compuestos de la fórmula (I) en la que

X representa N o CH,

R¹ representa hidrógeno o ciano,

R² representa azetidín-1-ilo,

10 donde azetidín-1-ilo está sustituido en la posición 3 con un sustituyente, donde el sustituyente está seleccionado del grupo que consiste en hidroxicarbonilo, metilo y dimetilamino,

y sus sales, solvatos y solvatos de sus sales.

También se prefieren compuestos de la fórmula (I) en la que

X representa N o CH,

15 R¹ representa hidrógeno o ciano,

R² representa 1,2-oxazinan-2-ilo o 1,4-oxazepan-4-ilo.

También se prefieren compuestos de la fórmula (I) en la que X representa N.

También se prefieren compuestos de la fórmula (I) en la que R¹ representa hidrógeno.

También se prefieren compuestos de la fórmula (I) en la que R¹ representa ciano.

20 También se prefieren compuestos de la fórmula (I) en la que R² representa 4-ciclobutil-piperazín-1-ilo.

También se prefieren compuestos de la fórmula (I) en la que

X representa N o CH,

R¹ representa ciano,

25 R² representa un radical heterociclilo saturado de 4 a 7 miembros que está unido a través de un átomo de nitrógeno,

donde el radical heterociclilo está sustituido con un sustituyente, donde el sustituyente está seleccionado del grupo que consiste en hidroxí, hidroxicarbonilo, alquilo C₁-C₃, alquil C₁-C₃-amino y cicloalquilo C₃-C₆,

o

donde el radical heterociclilo está sustituido con 1 a 4 sustituyentes de flúor,

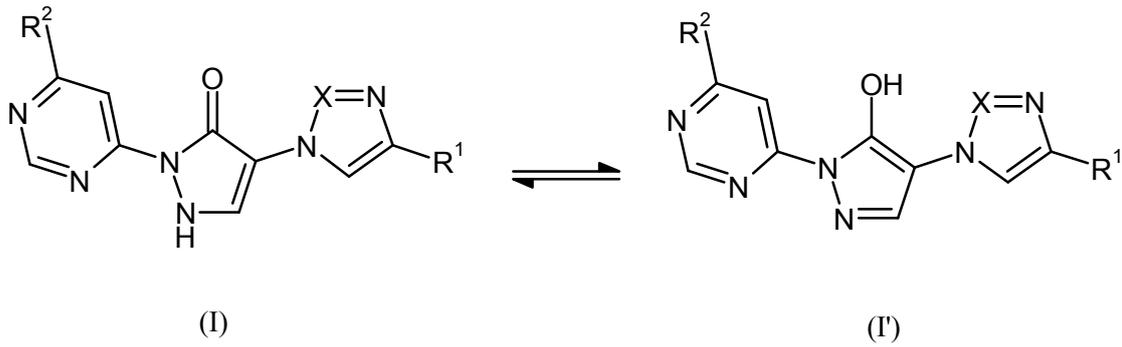
30 y sus sales, solvatos y solvatos de sus sales.

Las definiciones de los radicales dadas en detalle en las combinaciones particulares o las combinaciones preferentes de radicales también están reemplazadas de la manera deseada por definiciones de radicales de otras combinaciones, independientemente de las combinaciones radicales particulares dadas.

Las combinaciones de dos o más de los rangos preferentes antes mencionados son de muy particular preferencia.

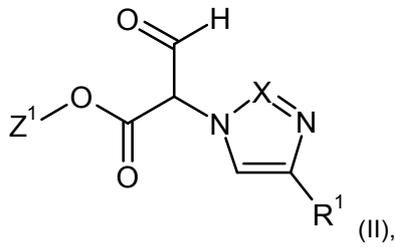
35 Los derivados de 1,2-dihidropirazol-3-ona de la fórmula (I) de acuerdo con la invención también pueden estar en forma tautomérica de 1*H*-pirazol-5-ol (I') (véase el siguiente Esquema 1); las dos formas tautoméricas están expresamente incluidas en la presente invención.

Esquema 1



Objeto de la invención es también un proceso para la preparación de los compuestos de la fórmula (I) o sus sales, solvatos y solvatos de sus sales, en donde, de acuerdo con el proceso

[A] los compuestos de la fórmula

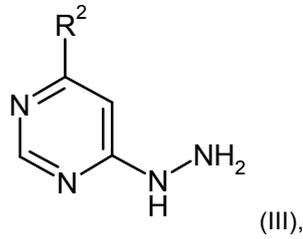


5

en la que R¹ tiene el significado dado con anterioridad, y

Z¹ representa metilo o etilo,

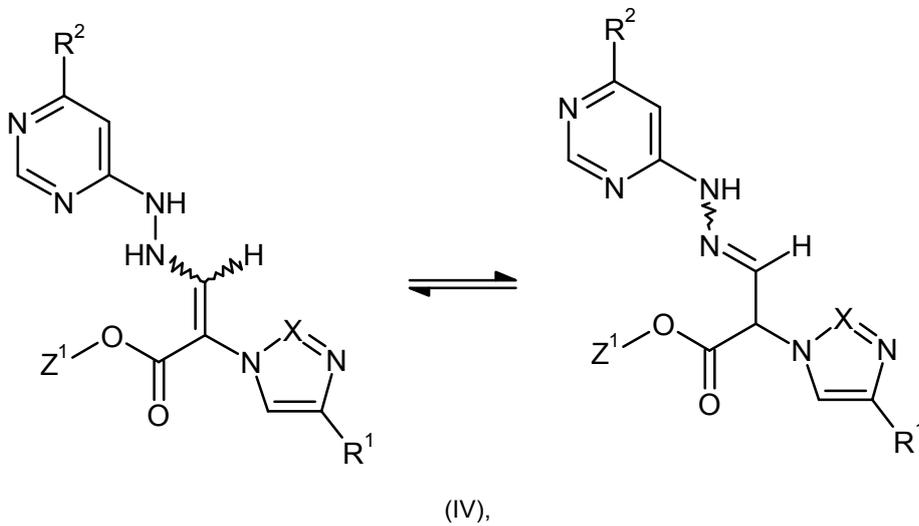
se hacen reaccionar en un solvente inerte, dado el caso, en presencia de un ácido, con un compuesto de la fórmula



10

en la que R² tiene el significado dado con anterioridad,

para dar compuestos de la fórmula



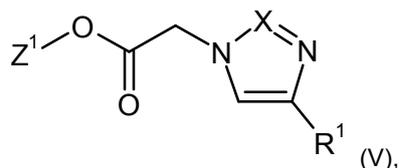
en la que Z^1 , R^1 y R^2 tienen el significado dado con anterioridad,

que, ya en las condiciones de esta reacción o en una etapa de reacción posterior bajo la influencia de una base, se ciclan para dar los compuestos de la fórmula (I),

5 y los compuestos de la fórmula (I) se convierten, dado el caso, con (i) los solventes y/o (ii) las bases o los ácidos correspondientes, en sus sales, sus solvatos o los solvatos de sus sales,

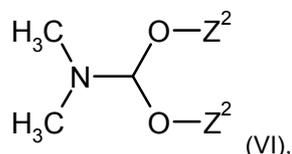
o

[B] los compuestos de la fórmula



en la que Z^1 y R^1 tienen el significado dado con anterioridad,

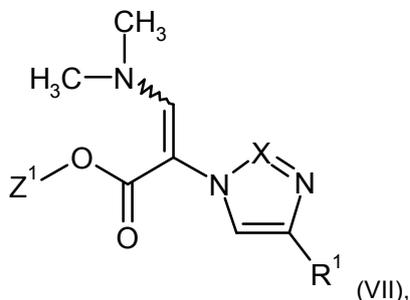
10 se condensan con un compuesto de la fórmula



en la que

Z^2 representa metilo o etilo,

para dar compuestos de la fórmula



15

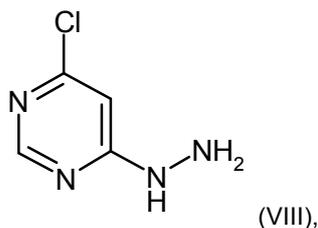
en la que Z^1 y R^1 tienen el significado dado con anterioridad,

y luego se hacen reaccionar en presencia de un ácido con un compuesto de la fórmula (III) para dar compuestos de la fórmula (IV), que, ya en las condiciones de esta reacción o en una etapa de reacción posterior bajo la influencia de una base, se ciclan para dar los compuestos de la fórmula (I),

20 y los compuestos de la fórmula (I) se convierten, dado el caso, con (i) los solventes y/o (ii) las bases o los ácidos adecuados, en sus sales, sus solvatos o los solvatos de sus sales,

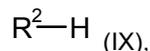
o

[C] el compuesto de la fórmula



25 se hace reaccionar inicialmente, en agua como solvente de un proceso en un solo recipiente, con compuestos de la

fórmula



en la que R^2 tiene el significado dado con anterioridad,

y luego con compuestos de la fórmula (VII) para dar compuestos de la fórmula (I),

- 5 y los compuestos de la fórmula (I) se convierten, dado el caso, con (i) los solventes y/o (ii) las bases o ácidos adecuados, en sus sales, sus solvatos o los solvatos de sus sales.

La base libre de las sales se puede obtener haciendo reaccionar las sales de los compuestos o solvatos de las sales de los compuestos con una base.

- 10 Las bases apropiadas son hidróxidos de metales alcalinos tales como, por ejemplo, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, carbonatos de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de calcio o carbonato de cesio o solución acuosa de amoníaco.

En un proceso alternativo, la base libre de las sales se puede obtener, por ejemplo, por cromatografía en columna de fase inversa usando un gradiente de acetonitrilo/agua con adición de una base, en particular usando una columna RP18 Phenomenex Luna C₁₈(2) y la base dietilamina.

- 15 Objeto de la invención es también un proceso para preparar los compuestos de la fórmula (I) o sus solvatos donde las sales de los compuestos o solvatos de las sales de los compuestos se convierten por reacción con una base o por cromatografía con adición de una base en los compuestos.

- 20 Otros compuestos de acuerdo con la invención también se pueden preparar dado el caso por conversiones de los grupos funcionales de sustituyentes individuales, en particular aquellos enumerados en R^1 y R^2 , partiendo de los compuestos de la fórmula (I) obtenidos por medio de los procesos anteriores. Estas conversiones se llevan a cabo por medio de procedimientos convencionales conocidos por los expertos en la técnica e incluyen, por ejemplo, reacciones tales como sustitución nucleofílica o electrofílica, oxidación, reducción, hidrogenación, reacciones de acoplamiento catalizados por metales de transición, alquilación, acilación, aminación, esterificación, clivaje de éster, eterificación, clivaje de éter, formación de carboxamidas, sulfonamidas, carbamatos y ureas y la introducción y eliminación de grupos protectores temporarios.

- 25 Los solventes inertes correspondientes para las etapas de proceso (II) + (III) → (IV), (VII) + (III) → (IV) y (IV) → (I) son en particular éteres, tales como éter dietílico, éter terc-butilmetílico, 1,2-dimetoxietano, tetrahydrofurano y dioxano o alcoholes como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol y terc-butanol o agua o mezclas de solventes o una mezcla de un solvente con agua. Preferentemente se usan metanol, etanol, tetrahydrofurano o agua.

- 30 La etapa de proceso (V) + (VI) → (VII) se lleva a cabo preferentemente en el solvente dimetilformamida o incluso en presencia de un exceso de (VI) sin otro solvente. Dado el caso, la reacción también se puede llevar a cabo de una manera ventajosa bajo irradiación de microondas. La reacción se lleva a cabo en general en un rango de temperatura de +20 °C a +150 °C, preferentemente de +80 °C a +120 °C [comp. también J. P. Bazureau et al., *Synthesis* 1998, 967; *ibid.* 2001 (4), 581].

- 35 Dado el caso, las etapas de proceso (II) + (III) → (IV) y (VII) + (III) → (IV) se pueden llevar a cabo de una manera ventajosa con adición de un ácido. Son correspondientes para este fin los ácidos inorgánicos u orgánicos convencionales tales como, por ejemplo, cloruro de hidrógeno, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metan-sulfónico, ácido p-toluensulfónico o ácido canfor-10-sulfónico. Preferentemente se usan ácido acético o en particular ácido trifluoroacético o ácido p-toluensulfónico.

La reacción (II) + (III) → (IV) se lleva a cabo en general en un rango de temperaturas de 0 °C a +100 °C, preferentemente de +10 °C a +50 °C. La reacción (VII) + (III) → (IV) se lleva a cabo, en general, en un rango de temperaturas de +20 °C a +120 °C, preferentemente de +50 °C a +100 °C.

- 45 Las secuencias de proceso (II) + (III) → (IV) → (I) y (VII) + (III) → (IV) → (I) se pueden llevar a cabo como una reacción de dos etapas o incluso como una reacción en un solo recipiente, sin aislamiento del intermediario (IV). Es especialmente apropiada para la última variante la reacción de los componentes bajo irradiación de microondas; aquí, la reacción se lleva a cabo, en general, en un rango de temperaturas de +50 °C a +200 °C, preferentemente de +100 °C a +180 °C.

- 50 Puede haber un cierre parcial del anillo en (I) incluso durante la preparación de (IV); en este caso, la ciclación se puede efectuar, si se requiere, hasta compleción tratando la mezcla de reacción *in situ* con una base.

- 55 Las bases apropiadas para dicha etapa de ciclación separada (IV) → (I) son bases inorgánicas u orgánicas convencionales. Incluyen en particular hidróxidos de metales alcalinos como, por ejemplo, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, carbonatos de metales alcalinos o carbonatos de metales alcalinotérreos como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de calcio o carbonato de cesio, alcóxidos de metales alcalinos como metóxido de sodio o metóxido de potasio, etóxido de sodio o etóxido de potasio o terc-butóxido de sodio o terc-butóxido de potasio o hidruros de metales alcalinos como hidruro de sodio. Preferentemente se usan metanolato de sodio o etanolato de sodio.

La reacción inducida por la base (IV) \rightarrow (I) se lleva a cabo, en general, en un rango de temperaturas de 0 °C a +60 °C, preferentemente de 0 °C a +30 °C.

5 La reacción (VIII) + (IX) + (VII) \rightarrow (I) se lleva a cabo, en general, usando de 1,1 a 2,0 equivalentes de (IX) por equivalente de (VIII), dado el caso, en presencia de 1,1 a 2,0 equivalentes de una base. Se prefiere la reacción con 1,1 a 1,5 equivalentes de (IX).

Las bases apropiadas para la reacción (VIII) + (IX) + (VII) \rightarrow (I) son bases inorgánicas u orgánicas convencionales. Incluyen en particular hidróxidos de metales alcalinos como, por ejemplo, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio o bases de amina como, por ejemplo, *N*-etil-*N*-(propan-2-il)propan-2-amina. Se prefiere la *N*-etil-*N*-(propan-2-il)propan-2-amina.

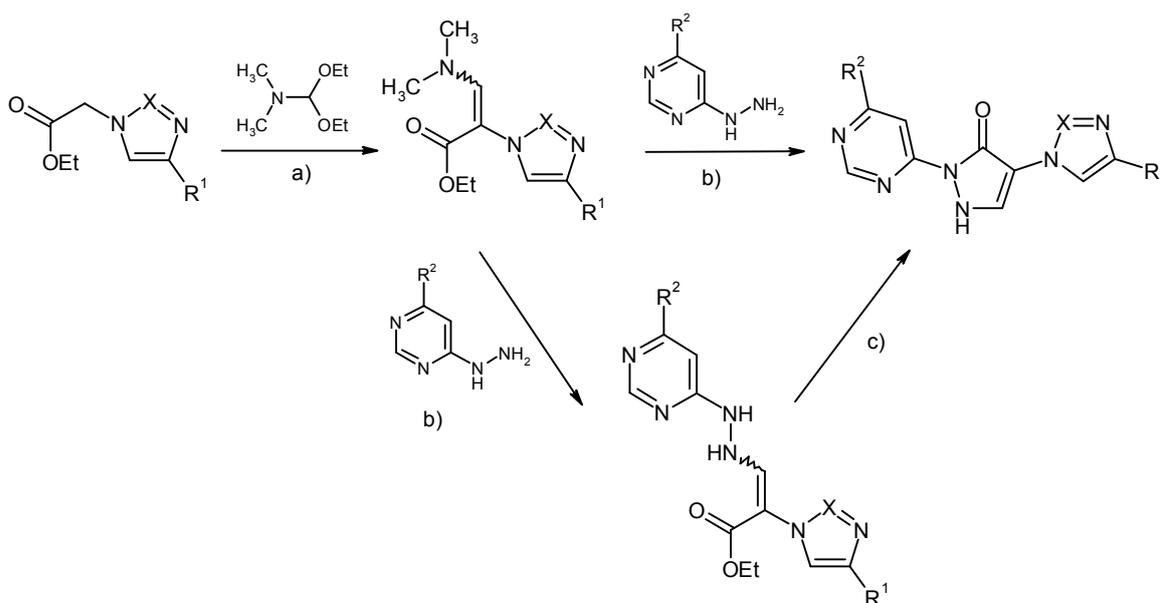
10 La reacción (VIII) + (IX) + (VII) \rightarrow (I) se lleva a cabo, en general, en un rango de temperaturas de +20 °C a +100 °C, preferentemente de +70 °C a +100 °C.

Todas las etapas de proceso se pueden llevar a cabo a presión atmosférica, elevada o reducida (por ejemplo, de 0,5 a 5 bar). En general, las reacciones se llevan a cabo a presión atmosférica.

15 Los compuestos de la fórmula (II) se pueden preparar a partir de compuestos de la fórmula (V) por procedimientos usados convencionalmente en la literatura por C-acilación de ésteres carboxílicos. Los compuestos de las fórmulas (III), (V), (VI), (VIII) y (IX) están disponibles en comercios, se conocen de la literatura o se pueden preparar análogamente a procesos descritos en la literatura.

La preparación de los compuestos de acuerdo con la invención se puede ilustrar por medio del siguiente esquema de reacción 2:

20 Esquema 2



[a): DMF, 16 h, +100 °C; b): etanol, ácido trifluoroacético, +78 °C; c): NaOEt, etanol, 1 h, TA].

Los compuestos de acuerdo con la invención muestran un valioso espectro de acción farmacológico imprevisible.

25 En consecuencia, son correspondientes para usar como medicamentos para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades en seres humanos y animales.

Los compuestos de acuerdo con la invención se distinguen como inhibidores específicos de HIF proli-4-hidroxilasas.

30 Sobre la base de sus propiedades farmacológicas, los compuestos de acuerdo con la invención se pueden emplear para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades cardiovasculares, en particular insuficiencia cardíaca, enfermedad de las arterias coronarias, angina de pecho, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, arteriosclerosis, hipertensión esencial, pulmonar y maligna y enfermedad oclusiva arterial periférica.

35 Los compuestos de acuerdo con la invención también son adecuados para el tratamiento y/o la prevención de trastornos de la formación de la sangre, como por ejemplo anemias idiopáticas, anemia renal y anemias que acompañan una enfermedad tumoral (en particular una anemia inducida por quimioterapia), una infección (en particular infección por HIV) u otra enfermedad inflamatoria, como por ejemplo artritis reumatoidea. Los compuestos de acuerdo con la invención además son adecuados para sostener el tratamiento de anemias como resultado de pérdida de sangre, anemia por deficiencia de hierro, anemia por deficiencia de vitaminas (por ejemplo

como resultado de deficiencia de vitamina B12 o como resultado de deficiencia de ácido fólico), anemia hipoplásica y aplásica o anemia hemolítica, o para sostener el tratamiento de anemias como resultado de trastornos del uso de hierro (anemia sideroacrésica) o anemias como resultado de otros trastornos endocrinos (por ejemplo, hipotiroidosis).

- 5 Los compuestos también son adecuados para incrementar el hematocrito con la finalidad de obtener sangre para autodonación de sangre antes de intervenciones quirúrgicas.

Los compuestos de acuerdo con la invención también se pueden usar para el tratamiento y/o la prevención de estados relacionados con cirugías y los síntomas consecutivos después de intervenciones quirúrgicas, en particular intervenciones del corazón que usan una máquina corazón-pulmón (por ejemplo operaciones de bypass, implantes de válvulas cardíacas), intervenciones de las arterias carotídeas, intervenciones de la aorta e intervenciones con apertura instrumental o penetración del cráneo. Los compuestos también son adecuados para el tratamiento general y/o la prevención en el caso de intervenciones quirúrgicas con la finalidad de acelerar la curación de heridas y acortar el tiempo de convalecencia.

- 10 Los compuestos también son adecuados para el tratamiento y prevención de síntomas consecutivos de estados isquémicos agudos o prolongados del encéfalo (por ejemplo accidente cerebrovascular, asfixia de parto).

Los compuestos también se pueden emplear para el tratamiento y/o la prevención de cáncer y para el tratamiento y/o la prevención del deterioro del estado de salud que ocurre en el curso del tratamiento de cáncer, en particular después de la terapia con citostáticos, antibióticos e irradiaciones.

- 15 Los compuestos también son adecuados para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades de tipo reumático y otras formas de enfermedad que se cuentan como enfermedades autoinmunes, y en particular para el tratamiento y/o la prevención de un deterioro del estado de salud que ocurre en el curso del tratamiento medicamentoso de dichas enfermedades.

Los compuestos de acuerdo con la invención también se pueden emplear para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades del ojo (por ejemplo glaucoma), el encéfalo (por ejemplo enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, demencia, sensación de dolor crónico), de enfermedades renales crónicas, insuficiencia renal e insuficiencia renal aguda y para potenciar la curación de heridas.

- 20 Los compuestos también son adecuados para el tratamiento y/o la prevención de debilidad física general, hasta caquexia, en particular que ocurra en grado extendido en una edad más avanzada.

Los compuestos también son adecuados para el tratamiento y/o la prevención de la disfunción sexual.

- 25 Los compuestos también son adecuados para el tratamiento y/o la prevención de diabetes mellitus y sus síntomas consecutivos, tales como por ejemplo macro y microangiopatía diabética, nefropatía y neuropatía diabética.

Los compuestos de acuerdo con la invención también son adecuados para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades fibróticas por ejemplo del corazón, los pulmones y el hígado.

- 30 En particular, los compuestos de acuerdo con la invención también son adecuados para la prevención y el tratamiento de retinopatías en niños prematuros (*retinopathia prematurorum*).

También es objeto de la presente invención el uso de los compuestos de acuerdo con la invención para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, en particular las enfermedades antes mencionadas.

- 35 También es objeto de la presente invención el uso de los compuestos de acuerdo con la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, en particular las enfermedades antes mencionadas.

Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden emplear por sí solos o, si se requiere, en combinación con otros principios activos. También es objeto de la presente invención medicamentos que comprenden al menos uno de los compuestos de acuerdo con la invención y uno o más de otros principios activos, en particular para el tratamiento y/o la prevención de las enfermedades antes mencionadas. Los principios activos adecuados en la combinación que se pueden mencionar a modo de ejemplo y preferentemente son: inhibidores de ACE, antagonistas de receptor de angiotensina II, bloqueadores de receptor beta, antagonistas de calcio, inhibidores de PDE, antagonistas de receptores de mineralocorticoides, diuréticos, aspirina, suplementos de hierro, suplementos de vitamina B12 y ácido fólico, estatinas, derivados de digitalis (digoxina), agentes quimioterapéuticos antitumorales y antibióticos.

- 40 En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de ACE, tal como, a modo de ejemplo y preferentemente, enalapril, captopril, lisinopril, ramipril, delapril, fosinopril, quinopril, perindopril otrandopril.

En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un antagonista de angiotensina AII, tal como, a modo de ejemplo y preferentemente, losartano, candesartano, valsartano, telmisartano o embusartano.

- 45 En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un bloqueador de receptores beta, tal como, a modo de ejemplo y preferentemente, propranolol, atenolol, timolol, pindolol, alprenolol, oxprenolol, penbutolol, bupranolol, metipranolol, nadolol,

mepindolol, carazalol, sotalol, metoprolol, betaxolol, celiprolol, bisoprolol, carteolol, esmolol, labetalol, carvedilol, adaprolol, landiolol, nebivolol, epanolol o bucindolol.

5 En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un antagonista de calcio, como, a modo de ejemplo y preferentemente, nifedipina, amlopidina, verapamilo o diltiazem.

En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de fosfodiesterasa (PDE), tal como, a modo de ejemplo y preferentemente, milrinona, amrinona, pimobendano, cilostazol, sildenafilo, vardenafilo o tadalafilo.

10 En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un antagonista de receptor de mineralocorticoides, como, a modo de ejemplo y preferentemente, espironolactona, eplerenona, canrenona o canrenoato de potasio.

15 En una forma de realización preferente de la invención los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un diurético, como, a modo de ejemplo y preferentemente, furosemida, bumetanida, torsemida, bendroflumetiazida, clortiazida, hidroclortiazida, hidroflumetiazida, meticlotiazida, politiazida, triclormetiazida, clortalidona, indapamida, metolazona, quinetazona, acetazolamida, diclorfenamida, metazolamida, glicerina, isosorbida, manitol, amilorida o triamtereno.

20 En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de HMG-CoA-reductasa de la clase de las estatinas, como, a modo de ejemplo y preferentemente, lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, rosuvastatina, cerivastatina o pitavastatina.

25 En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un agente quimioterapéutico antitumoral, a modo de ejemplo y preferentemente, proveniente del grupo que consiste en complejos de platino, como por ejemplo cisplatino y carboplatino, los agentes alquilantes, como por ejemplo ciclofosfamida y clorambucilo, los antimetabolitos como por ejemplo 5-fluorouracilo y metotrexato, los inhibidores de topoisomerasa, como por ejemplo etopósido y camptotecina, los antibióticos como por ejemplo doxorubicina y daunorrubicina, o los inhibidores de cinasa, como por ejemplo sorafenib y sunitinib.

30 En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un antibiótico, a modo de ejemplo y preferentemente proveniente del grupo que consiste en penicilinas, cefalosporinas o quinolonas, como por ejemplo ciprofloxacina y moxifloxacina.

También es objeto de la presente invención medicamentos que comprenden al menos un compuesto de acuerdo con la invención, convencionalmente junto con una o más sustancias adyuvantes farmacéuticamente adecuadas inertes, no tóxicas, y su uso para los objetivos antes mencionados.

35 Los compuestos de acuerdo con la invención pueden actuar en forma sistémica y/o local. Se pueden administrar en forma adecuada para este fin, tal como por ejemplo en forma oral, parenteral, pulmonar, nasal, sublingual, lingual, bucal, rectal, dérmica, transdérmica, conjuntival, ótica o como implante o prótesis endovascular.

Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden administrar en formas de administración adecuadas para estas vías de administración.

40 Las formas de administración que funcionan de acuerdo con el estado de la técnica, liberan los compuestos de acuerdo con la invención en forma rápida y/o de manera modificada y que comprenden los compuestos de acuerdo con la invención en forma cristalina y/o amorfa y/o disuelta son adecuadas para la administración oral como, por ejemplo, comprimidos (comprimidos no recubiertos o recubiertos, por ejemplo con recubrimientos que son resistentes a los jugos gástricos o que se disuelven en forma retardada o que son insolubles y controlan la liberación del compuesto de acuerdo con la invención), comprimidos o películas/oblas, películas/liofilizados o cápsulas que se desintegran rápidamente en la cavidad oral (por ejemplo cápsulas de gelatina dura o blanda), comprimidos recubiertos de azúcar, gránulos, pellet, polvos, emulsiones, suspensiones, aerosoles o soluciones.

50 La administración parenteral se puede efectuar al superar una etapa de la absorción (por ejemplo por vía intravenosa, intraarterial, intracardiaca, intraespinal o intralumbal) o con inclusión de una absorción (por ejemplo por vía intramuscular, subcutánea, intracutánea, percutánea o intraperitoneal). Las formas de administración que son adecuadas para la administración parenteral son, entre otras cosas, formulaciones para inyección y infusión en la forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, liofilizados o polvos estériles.

55 Para las demás vías de administración, son adecuadas por ejemplo las formas de medicamento para inhalación (entre otros inhaladores de polvo, nebulizadores), gotas nasales, soluciones o rocíos, comprimidos, películas/oblas o cápsulas para la administración lingual, sublingual o bucal, supositorios, preparaciones oculares u óticas, cápsulas vaginales, suspensiones acuosas (lociones, mezclas para agitar), suspensiones lipofílicas, ungüentos, cremas, sistemas terapéuticos transdérmicos (por ejemplo parches), leches, pastas, espumas, polvos para rociar, implantes o prótesis endovasculares.

Se prefiere la administración oral o parenteral, en particular la administración oral e intravenosa.

60 Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden convertir en las formas de administración mencionadas. Esto se puede efectuar en una forma conocida *per se* por mezclado con sustancias adyuvantes inertes, no

5 tóxicas, farmacéuticamente adecuadas. Estas sustancias adyuvantes incluyen entre otras cosas sustancias portadoras (por ejemplo celulosa microcristalina, lactosa, manitol), solventes (por ejemplo polietilenglicoles líquidos), agentes emulsionantes y dispersantes o humectantes (por ejemplo dodecilsulfato de sodio, oleato de polioxisorbitano), aglutinantes (por ejemplo polivinilpirrolidona), polímeros sintéticos y naturales (por ejemplo albúmina), estabilizantes (por ejemplo antioxidantes, tal como, por ejemplo, ácido ascórbico), colorantes (por ejemplo pigmentos inorgánicos tales como, por ejemplo, óxidos de hierro) y saborizantes y/o correctores del olor.

10 En general, se ha demostrado la ventaja en el caso de la administración parenteral, de administrar cantidades desde aproximadamente 0,001 hasta 1 mg/kg, con preferencia aproximadamente 0,01 a 0,5 mg/kg de peso corporal a fin de obtener resultados efectivos. En el caso de la administración oral, la dosis es desde aproximadamente 0,01 hasta 100 mg/kg, con preferencia aproximadamente 0,01 hasta 20 mg/kg y con muy particular preferencia 0,1 hasta 10 mg/kg de peso corporal.

15 No obstante, puede ser necesario desviarse de las cantidades mencionadas, y en particular según el peso corporal, la vía de administración, el comportamiento individual respecto del principio activo, la naturaleza de la formulación y el punto temporal o intervalo en que se realiza la administración. Así en algunos casos puede ser suficiente manejarse con menos de la cantidad mínima antes mencionada, mientras que en otros casos se debe superar el límite superior antes mencionado. En el caso en que se administran cantidades relativamente grandes, puede ser recomendable distribuir las en varias dosis individuales durante el día.

Los siguientes ejemplos de formas de realización ilustran la invención. La invención no está limitada a los ejemplos.

20 Los datos porcentuales de las siguientes pruebas y ejemplos son porcentajes en peso, a menos que se establezca lo contrario; las partes son partes en peso. Las proporciones de solventes, proporciones de dilución y datos de concentración de soluciones líquido/líquido en cada caso se refieren al volumen.

A. Ejemplos

Abreviaturas:

| | |
|----------------|---|
| ac. | solución acuosa |
| cat. | catalítico |
| d | día(s) |
| DCI | ionización química directa (en MS) |
| DMF | dimetilformamida |
| DMSO | dimetilsulfóxido |
| EI | ionización por impacto de electrones (en MS) |
| ESI | ionización por electronebulización (en MS) |
| Et | etilo |
| GC-MS | espectroscopia de masa acoplada con cromatografía gaseosa |
| h | hora(s) |
| HPLC | cromatografía líquida de alta presión, alto rendimiento |
| conc. | concentrado |
| LC-MS | espectroscopia de masa acoplada con cromatografía líquida |
| Proc. | procedimiento |
| min | minuto(s) |
| MS | espectroscopia de masa |
| RMN | espectroscopia por resonancia magnética nuclear |
| R _t | tiempo de retención (en HPLC) |
| TA | temperatura ambiente |
| TFA | ácido trifluoroacético |
| THF | tetrahidrofurano |

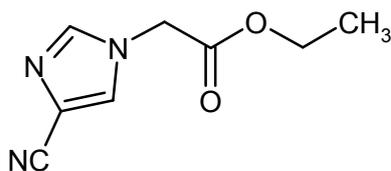
25 **Procedimientos de LC-MS, GC-MS y HPLC:**

- Procedimiento 1 (LC-MS):** instrumento: Micromass Platform LCZ con HPLC Agilent serie 1100; columna: Thermo Hypersil GOLD 3 μ , 20 mm x 4 mm; fase móvil A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, fase móvil B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min 100 % de A \rightarrow 0,2 min 100 % de A \rightarrow 2,9 min 30 % de A \rightarrow 3,1 min 10 % de A \rightarrow 5,5 min 10 % A; horno: 50 °C; tasa de flujo: 0,8 ml/min; detección UV: 210 nm.
- 5 **Procedimiento 2 (LC-MS):** instrumento de tipo MS: Micromass ZQ; instrumento de tipo HPLC: Waters Alliance 2795; columna: Phenomenex Synergi 2 μ Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm; fase móvil A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, fase móvil B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min 90 % de A \rightarrow 2,5 min 30 % de A \rightarrow 3,0 min 5 % de A \rightarrow 4,5 min 5 % de A; tasa de flujo: 0,0 min 1 ml/min \rightarrow 2,5 min/3,0 min/4,5 min 2 ml/min; horno: 50 °C; detección UV: 210 nm.
- 10 **Procedimiento 3 (LC-MS):** instrumento de tipo MS: Micromass ZQ; instrumento de tipo HPLC: Waters Alliance 2795; columna: Phenomenex Synergi 2,5 μ MAX-RP 100A Mercury 20 mm x 4 mm; fase móvil A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, fase móvil B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min 90 % de A \rightarrow 0,1 min 90 % de A \rightarrow 3,0 min 5 % de A \rightarrow 4,0 min 5 % de A \rightarrow 4,01 min 90 % de A; tasa de flujo: 2 ml/min; horno: 50 °C; detección UV: 210 nm.
- 15 **Procedimiento 4 (LC-MS):** instrumento: Micromass Quattro Micro MS con HPLC Agilent serie 1100; columna: Thermo Hypersil GOLD 3 μ 20 mm x 4 mm; fase móvil A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, fase móvil B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min 100 % de A \rightarrow 3,0 min 10 % de A \rightarrow 4,0 min 10 % de A \rightarrow 4,01 min 100 % de A (tasa de flujo 2,5 ml/min) \rightarrow 5,00 min 100 % A; horno: 50 °C; tasa de flujo: 2 ml/min; detección UV: 210 nm.
- 20 **Procedimiento 5 (LC-MS):** instrumento: Micromass QuattroPremier con Waters UPLC Acquity; columna: Thermo Hypersil GOLD 1,9 μ 50 mm x 1 mm; fase móvil A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, fase móvil B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min 90 % de A \rightarrow 0,1 min 90 % de A \rightarrow 1,5 min 10 % de A \rightarrow 2,2 min 10 % A; tasa de flujo: 0,33 ml/min; horno: 50 °C; detección UV: 210 nm.
- 25 **Procedimiento 6 (HPLC):** instrumento: HP 1100 con detección DAD; columna: Kromasil 100 RP-18, 60 mm x 2,1 mm, 3,5 μ m; fase móvil A: 5 ml de ácido perclórico (al 70 %) / litro de agua, fase móvil B: acetonitrilo; gradiente: 0 min 2 % de B \rightarrow 0,5 min 2 % de B \rightarrow 4,5 min 90 % de B \rightarrow 6,5 min 90 % de B \rightarrow 6,7 min 2 % de B \rightarrow 7,5 min 2 % B; tasa de flujo: 0,75 ml/min; temperatura de la columna: 30 °C; detección UV: 210 nm.
- 30 **Procedimiento 7 (GC-MS):** instrumento: Micromass GCT, GC₆890; columna: Restek RTX-35, 15 m x 200 μ m x 0,33 μ m; flujo constante de helio: 0,88 ml/min; horno: 70 °C; entrada: 250 °C; gradiente: 70 °C, 30 °C/min \rightarrow 310 °C (mantenido durante 3 min).
- Procedimiento 8 (HPLC preparativa):** columna: Kromasil 100 C₁₈ 5 μ m, 250 mm x 20 mm; fase móvil A: agua Milli-Q, fase móvil B: ácido trifluoroacético acuoso al 0,1 %, fase móvil C: acetonitrilo; gradiente: 0,0 min 76 % de A, 5 % de B, 19 % de C \rightarrow 15 min 4 % de A, 95 % de B, 1 % C \rightarrow 15,1 min 76 % de A, 5 % de B, 19 % de C \rightarrow 20 min 76 % de A, 5 % de B, 19 % de C; horno: 40 °C; tasa de flujo: 25 ml/min; detección UV: 210 nm.
- 35 **Procedimiento 9 (HPLC preparativa):** columna: Sunfire C₁₈ 5 μ m, 19 mm x 150 mm; fase móvil A: ácido trifluoroacético acuoso al 0,2 %, fase móvil B: acetonitrilo; gradiente: 0,0 min 95 % de A \rightarrow 8 min 50 % de A \rightarrow 8,01 min 95 % de A \rightarrow 12 min 95 % de A; TA; tasa de flujo: 25 ml/min; detección UV: 210 nm.
- Procedimiento 10 (HPLC preparativa):** columna: Sunfire C₁₈ 5 μ m, 19 mm x 150 mm; fase móvil A: ácido trifluoroacético acuoso al 0,2 %, fase móvil B: acetonitrilo; 0 min 90 % de A \rightarrow 13 min 90 % de A; horno: 40 °C; tasa de flujo: 25 ml/min; detección UV: 210 nm.
- 40 **Procedimiento 11 (HPLC preparativa):** columna: XBridge C₁₈ 5 μ m, 19 mm x 150 mm; fase móvil A: ácido fórmico acuoso al 0,2 %, fase móvil B: acetonitrilo; 0 min 75 % de A \rightarrow 6 min 75 % de A; TA; tasa de flujo: 25 ml/min; detección UV: 210 nm.
- Procedimiento 12 (HPLC preparativa):** columna: XBridge C₁₈ 5 μ m, 19 mm x 150 mm; fase móvil A: ácido fórmico acuoso al 0,2 %, fase móvil B: acetonitrilo; 0 min 93 % de A \rightarrow 4 min 93 % de A; TA; tasa de flujo: 25 ml/min; detección UV: 210 nm.
- 45 **Procedimiento 13 (HPLC preparativa):** columna: XBridge C₁₈ 5 μ m, 19 mm x 150 mm; fase móvil A: ácido trifluoroacético acuoso al 0,2 %, fase móvil B: acetonitrilo; 0 min 90 % de A \rightarrow 12 min 90 % de A; horno: 40 °C; tasa de flujo: 25 ml/min; detección UV: 210 nm.

50 **Compuestos de partida**

Ejemplo 1A

(4-ciano-1*H*-imidazol-1-il)acetato de etilo



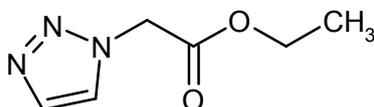
- 3,3 g (35,3 mmol) de 1*H*-imidazol-4-carbonitrilo [Matthews et al., *J. Org. Chem.* 1986, 51, 3228-3231] se cargan inicialmente en 13,2 ml (11,5 g, 35,3 mmol) de solución al 21 % de etóxido de sodio en etanol y se añaden 4,3 ml (6,5 g, 38,9 mmol) de bromoacetato de etilo. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 16 h.
- 5 Para la elaboración, el sólido precipitado se filtra, el residuo del filtro se lava con etanol y el filtrado se concentra a presión reducida. Se añade éter diisopropílico al residuo, la mezcla se vuelve a filtrar, el filtrado se concentra una vez más en un evaporador rotativo y el residuo se seca a presión reducida. Rendimiento: 3,8 g (60 % del teórico).

LC-MS (Procedimiento 1): $R_t = 1,17$ min; MS (ESIpos): $m/z = 180$ [M+H]⁺;

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 8,12$ (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,18 (q, 2H), 1,22 (t, 3H).

10 Ejemplo 2A

2-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)acetato de etilo



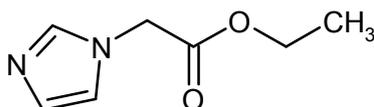
- 129,2 g (5,6 mmol) de sodio se añaden lentamente a 4,0 litros de etanol. Luego se agregan 400,0 g (5,6 mol) de 1,2,3-1*H*-triazol y gota a gota se añaden 623 ml (938,2 g, 5,6 mol) de bromoacetato de etilo a una temperatura interna de 20-25 °C. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 48 h. El sólido precipitado se filtra, el etanol se elimina a presión reducida y la mezcla se vuelve a filtrar. El residuo se extrae en acetato de etilo, se filtra, se concentra nuevamente a presión reducida y se purifica por destilación en una columna de 30 cm. El producto se obtiene a una temperatura de baño de 140 °C, una temperatura superior de 60-115 °C y una presión de 1 mbar. Rendimiento: 440,0 g (50 % del teórico)
- 15

- 20 HPLC (Procedimiento 6): $R_t = 1,58$ min;

LC-MS (Procedimiento 1): $R_t = 0,71$ min; MS (ESIpos): $m/z = 156$ [M+H]⁺.

Ejemplo 3A

1*H*-imidazol-1-ilacetato de etilo

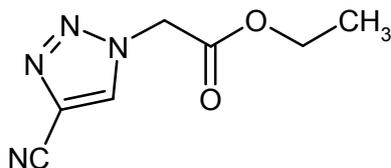


- 25 118,2 g (5,1 mmol) de sodio se añaden lentamente a 2,5 litros de etanol. Gota a gota se añaden 350,0 g (5,1 mol) de imidazol y 570 ml (858,6 g, 5,1 mol) de bromoacetato de etilo a una temperatura interna de 20-25 °C. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 24 h. El sólido precipitado se filtra, el etanol se elimina a presión reducida y la mezcla se vuelve a filtrar. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (fase móvil de acetato de etilo). Rendimiento: 639,0 g (81 % del teórico).

- 30 GC-MS (Procedimiento 7): $R_t = 4,55$ min; MS (ESIpos): $m/z = 155$ [M+H]⁺.

Ejemplo 4A

(4-ciano-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)acetato de etilo



- 35 4,1 g (31,9 mmol) de azidoacetato de etilo y 2,8 g (31,9 mmol) de 2-cloroacrilonitrilo se agitan en 32 ml de agua a una temperatura de baño de 80 °C durante 16 h. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, la solución se acidifica con ácido clorhídrico 1 N y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra

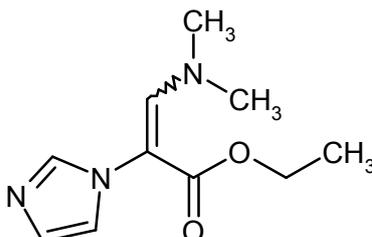
5 y se concentra a presión reducida. Se añaden 50 ml de etanol y 10 gotas de ácido sulfúrico concentrado al residuo y la mezcla se agita a reflujo durante 16 h. Para la elaboración, la mezcla de reacción se concentra a presión reducida, se añade acetato de etilo al residuo, la suspensión se lava con solución semiconcentrada de bicarbonato de sodio y la fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio. El solvente se elimina completamente en un evaporador rotativo y el sólido se seca a presión reducida. Rendimiento: 1,5 g (25 % del teórico).

LC-MS (Procedimiento 3): $R_t = 0,96$ min; MS (ESIpos): $m/z = 181$ $[M+H]^+$;

1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 9,06$ (s, 1H), 5,57 (s, 2H), 4,19 (q, 2H), 1,22 (t, 3H).

Ejemplo 5A

3-(*N,N*-dimetilamino)-2-(1*H*-imidazol-1-il)acrilato de etilo



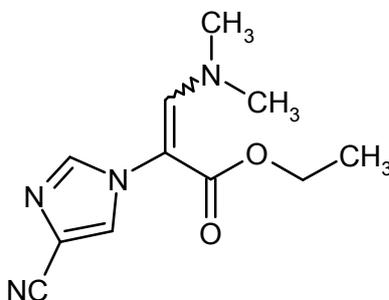
10 38,0 g (244,9 mmol) del compuesto del ejemplo 3A se agitan en 126 ml (108,1 g, 734,7 mmol) de *N,N*-dimetilformamida dietilacetil a una temperatura de baño de 90 °C durante 16 h. Después de enfriar, la mezcla se concentra a presión reducida, el residuo se agita con éter diisopropílico y el sólido se filtra y finalmente se lava con éter diisopropílico. Rendimiento: 49,0 g (95 % del teórico)

15 LC-MS (Procedimiento 2): $R_t = 2,42$ min; MS (ESIpos): $m/z = 211$ $[M+H]^+$;

1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,52$ (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 4,02 (q, 2H), 2,63 (br. s, 6H), 1,12 (t, 3H).

Ejemplo 6A

3-(*N,N*-dimetilamino)-2-(4-ciano-1*H*-imidazol-1-il)acrilato de etilo



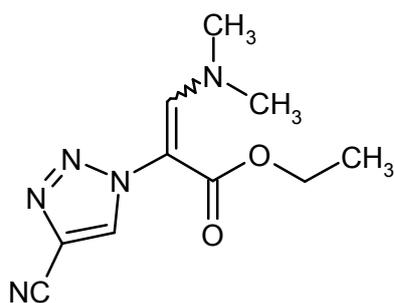
20 3,8 g (21,4 mmol) del compuesto del ejemplo 1A y 7,4 ml (6,3 g, 42,8 mmol) de *N,N*-dimetilformamida dietilacetil se agitan a una temperatura de baño de 100 °C durante 16 h. Para la elaboración, la solución de reacción enfriada se concentra en un evaporador rotativo y el residuo se seca a presión reducida. Rendimiento: 5,0 g (73 % puro, 73 % del teórico).

25 LC-MS (Procedimiento 1): $R_t = 2,69$ min; MS (ESIpos): $m/z = 235$ $[M+H]^+$;

1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8,13$ (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 4,03 (q, 2H), 2,69 (br. s, 6H), 1,12 (t, 3H).

Ejemplo 7A

3-(dimetilamino)-2-(4-ciano-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)acrilato de etilo



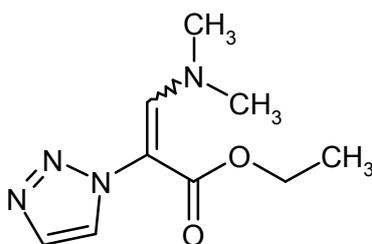
1,3 g (7,5 mmol) del compuesto del ejemplo 4A y 1,4 ml (1,2 g, 8,2 mmol) de *N,N*-dimetilformamida dietilacetal se agitan a una temperatura de baño de 100 °C durante 16 h. Para la elaboración, la solución de reacción enfriada se concentra en un evaporador rotativo y el residuo se seca a presión reducida. Rendimiento: 1,5 g (86 % del teórico).

5 LC-MS (Procedimiento 4): $R_t = 1,55$ min; MS (ESIpos): $m/z = 236$ $[M+H]^+$;

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 9,14$ (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 4,04 (q, 2H), 3,15 (br. s, 3H), 2,18 (br. s, 3H), 1,13 (t, 3H).

Ejemplo 8A

3-(dimetilamino)-2-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)acrilato de etilo



10

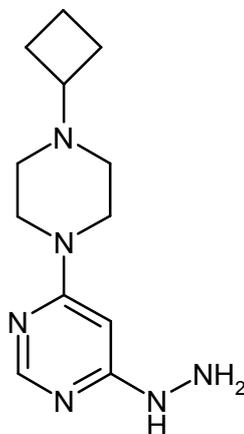
Se añaden 44,2 ml (38,0 g, 257,8 mmol) de *N,N*-dimetilformamida dietilacetal a 20,0 g (128,9 mmol) del compuesto del ejemplo 2A y la mezcla se agita a 100 °C durante 16 h. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentra a presión reducida. El residuo se tritura con éter dietílico, se filtra y se lava con éter dietílico. Rendimiento: 18,0 g (67 % del teórico)

15 LC-MS (Procedimiento 4): $R_t = 1,20$ min; MS (ESIpos): $m/z = 211$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 8,10$ (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,65 (s, 1H), 4,03 (q, 2H), 3,06 (br. s, 3H), 2,10 (br. s, 3H), 1,12 (t, 3H).

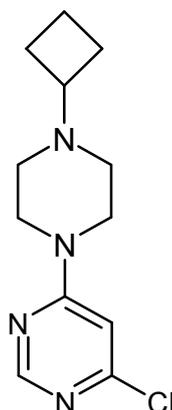
Ejemplo 9A

4-(4-Ciclobutilpiperazin-1-il)-6-hidrazinopirimidina



20

Etapa a): 4-Cloro-6-(4-ciclobutilpiperazin-1-il)pirimidina

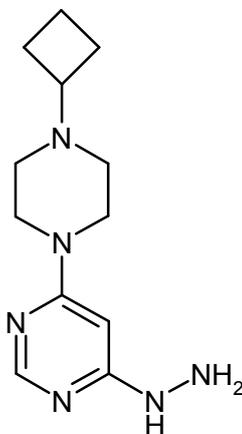


5 1,8 g (8,4 mmol) de diclorhidrato de 1-ciclobutilpiperazina (Zaragoza et al., *J. Med. Chem.* 2004, 47, 2833) se cargan inicialmente en 18 ml de agua y se añaden 2,9 ml (2,1 g, 16,9 mmol) de *N*-etil-*N*-(propan-2-il)propan-2-amina. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 30 min y se añaden 1,3 g (8,4 mmol) de 4,6-dicloropirimidina. La mezcla de reacción se agita a 115 °C durante 1 h y se enfría hasta TA, se añaden 25 ml de acetato de etilo y la mezcla se extrae con 25 ml de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra a presión reducida. El producto crudo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (fase móvil: diclorometano/metanol 100/3). Rendimiento: 1,9 g (89 % del teórico).

10 HPLC (Procedimiento 6): $R_t = 2,79$ min; MS (DCI): $m/z = 254$ $[M+H]^+$;

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 8,32$ (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 3,65-3,58 (m, 4H), 2,70 (quinteto, 1H), 2,27 (t, 4H), 2,00-1,93 (m, 2H), 1,87-1,75 (m, 2H), 1,67-1,55 (m, 2H).

Etapas b): 4-(4-Ciclobutilpiperazin-1-il)-6-hidrazinopirimidina



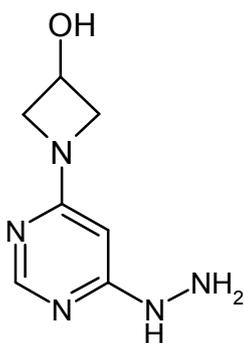
15 A TA, se añaden gota a gota 4,4 ml (4,5 g, 89,7 mmol) de hidrato de hidrazina con agitación a una solución de 1,9 g (7,5 mmol) de 4-cloro-6-(4-ciclobutilpiperazin-1-il)pirimidina en 28 ml de etanol. La solución de reacción se agita a 80 °C durante 16 h. Para la elaboración, la mezcla se concentra a presión reducida, el residuo se tritura repetidamente con éter dietílico y el sólido precipitado se filtra y se seca a presión reducida. El residuo luego se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (fase móvil de diclorometano/metanol 10/2). Rendimiento: 1,5 g (80 % del teórico).

20 LC-MS (Procedimiento 6): $R_t = 1,36$ min; MS (ESIpos): $m/z = 249$ $[M+H]^+$;

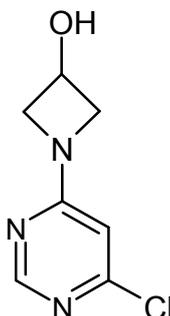
$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 7,92$ (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 5,90 (NH), 4,09 (s, NH₂), 3,45 (t, 4H), 2,69 (quinteto, 1H), 2,26 (t, 4H), 2,00-1,93 (m, 2H), 1,82-1,75 (m, 2H), 1,67-1,60 (m, 2H).

Ejemplo 10A

25 1-(6-Hidrazinilpirimidin-4-il)azetidín-3-ol



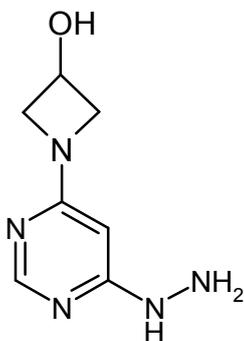
Etapa a): 1-(6-Cloropirimidin-4-il)azetidín-3-ol



- 5 Se suspenden 7,3 g (48,7 mmol) de 4,6-dicloropirimidina en 140 ml de agua y se añaden 47 ml de solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio. Se agregan 5,3 g (48,7 mmol) de 3-hidroxiacetidina y la mezcla de reacción se agita a 90 °C durante 3 d. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentra a presión reducida y se hace reaccionar luego sin ulterior purificación.

LC-MS (Procedimiento 5): $R_t = 0,36$ min; MS (ESIpos): $m/z = 1,87$ $[M+H]^+$.

Etapa b): 1-(6-Hidrazinilpirimidin-4-il)azetidín-3-ol

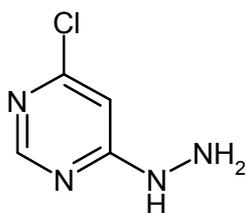


- 10 A TA, se añaden 27,2 ml (27,9 g, 279,1 mmol) de hidrato de hidrazina gota a gota con agitación a una solución de 10,4 g (55,8 mmol) de 1-(6-cloropirimidin-4-il)azetidín-3-ol en 100 ml de etanol. La solución de reacción se agita a 80 °C durante 16 h. Para la elaboración, la mezcla se concentra a presión reducida y el precipitado se filtra y se lava dos veces en cada caso con 10 ml de etanol. Rendimiento: 2,0 g (19 % del teórico).

- 15 LC-MS (Procedimiento 1): $R_t = 2,06$ min; MS (ESIpos): $m/z = 194$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 11A

4-Cloro-6-hidrazinopirimidina



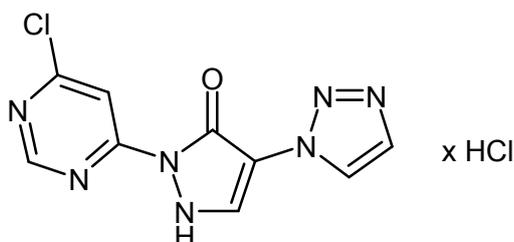
5 A TA, se añaden gota a gota 11,8 ml (12,1 g, 241,6 mmol) de hidrato de hidrazina con agitación a una solución de 20,0 g (134,3 mmol) de 4,6-dicloropirimidina en 300 ml de etanol. Si la solución se vuelve turbia durante la adición medida del hidrato de hidrazina, se añade más etanol (aproximadamente 400 ml). La solución de reacción se agita a temperatura ambiente durante 12 h. Para la elaboración, el sólido precipitado se filtra, el residuo del filtro se lava dos veces en cada caso con 150 ml de agua y dos veces en cada caso con 100 ml de éter dietílico y el producto se seca a presión reducida. El licor madre concentrado da otra fracción de producto cristalino. Rendimiento: 16,8 g (87 % del teórico).

LC-MS (Procedimiento 1): $R_t = 1,17$ min; MS (ESIpos): $m/z = 145$ $[M+H]^+$;

10 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8,81$ (s, 1H), 8,17 (br. s, 1H), 6,75 (s, 1H), 4,48 (br. s, 2H).

Ejemplo 12A

Clorhidrato de 2-(6-cloropirimidin-4-il)-4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona

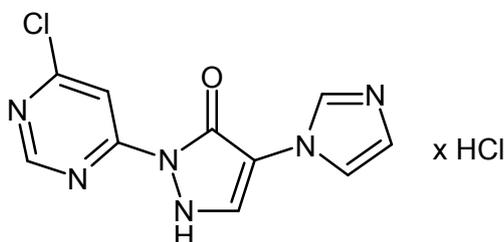


15 10,0 g (47,7 mmol) del compuesto del ejemplo 8A y 8,3 g (57,1 mmol) del compuesto del ejemplo 11A se cargan inicialmente en 100 ml de etanol y se añaden 1,5 ml (2,2 g, 19,0 mmol) de ácido trifluoroacético. La mezcla se agita a reflujo durante 12 h. Se añade luego un exceso de una solución 4 M de cloruro de hidrógeno en dioxano a la mezcla de reacción enfriada, la mezcla se agita durante aproximadamente 1 h, los cristales precipitados se filtran y el residuo del filtro se lava con dioxano y etanol. El intermediario obtenido de esta manera se disuelve en 150 ml de etanol, se añaden 50 ml de una solución metanólica al 25 % de metóxido de sodio y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción luego se ajusta con ácido clorhídrico 1 N a pH = 5 y se agita a TA durante otras 2 h, el sólido se filtra, el residuo del filtro se lava con etanol y el producto se seca a presión reducida. Rendimiento: 7,0 g (49 % del teórico).

LC-MS (Procedimiento 5): $R_t = 1,20$ min; MS (ESIpos): $m/z = 264$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 13A

25 Clorhidrato de 2-(6-cloropirimidin-4-il)-4-(1H-imidazol-1-il)-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona



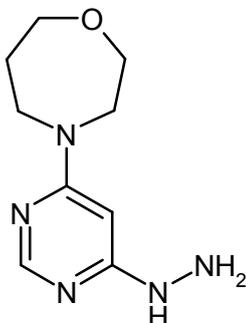
30 10,0 g (47,8 mmol) del compuesto del ejemplo 5A y 8,3 g (57,3 mmol) del compuesto del ejemplo 11A se cargan inicialmente en 100 ml de etanol y se añaden 1,5 ml (2,2 g, 19,0 mmol) de ácido trifluoroacético. La mezcla se agita a reflujo durante 12 h. Los cristales precipitados se filtran, el residuo del filtro se lava con etanol y el intermediario se seca a presión reducida durante la noche. El intermediario se suspende luego en 20 ml de metanol, se añaden 100 ml de una solución 4 M de cloruro de hidrógeno en dioxano y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 h. El sólido se filtra, el residuo del filtro se lava con dioxano, acetato de etilo y éter diisopropílico y el producto se seca a presión reducida. Rendimiento: 4,6 g (32 % del teórico).

HPLC (Procedimiento 6): $R_t = 2,81$ min; MS (ESIpos): $m/z = 263$ $[M+H]^+$;

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 9,46$ (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,07-8,04 (m, 1H), 7,85-7,82 (m, 1H).

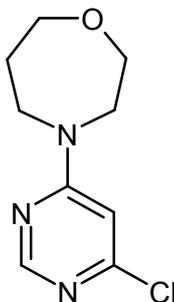
Ejemplo 14A

4-(6-Hidrazinilpirimidin-4-il)-1,4-oxazepano



5

Etapa a): 4-(6-Cloropirimidin-4-il)-1,4-oxazepano



10

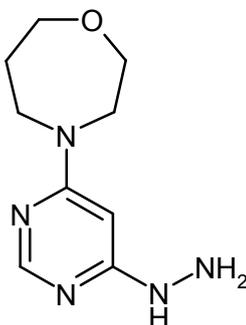
Una mezcla de 3,0 g (20,1 mmol) de 4,6-dicloropirimidina, 2,8 g (20,1 mmol) de clorhidrato de 1,4-oxazepano y 6,4 g (60,4 mmol) de carbonato de sodio en 45 ml de agua se agita a reflujo durante 16 h. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se filtra. A presión reducida, el filtrado se concentra hasta sequedad. El producto se obtiene en forma de un aceite. Rendimiento: 3,9 g (86 % del teórico).

LC-MS (Procedimiento 4): $R_t = 1,32$ min; MS (ESIpos): $m/z = 214$ $[\text{M}+\text{H}]^+$;

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 8,33$ (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 3,99-3,52 (m, 8H), 1,84 (m, 2H).

15

Etapa b): 4-(6-Hidrazinilpirimidin-4-il)-1,4-oxazepano



20

A TA, se añaden 8,8 ml (9,0 g, 180,2 mmol) de hidrato de hidrazina gota a gota con agitación a una solución de 3,9 g (18,0 mmol) de 4-(6-cloropirimidin-4-il)-1,4-oxazepano en 25 ml de etanol. Después de agitar durante 16 h a 80 °C, la solución de reacción se concentra a presión reducida. El residuo se tritura con etanol frío, el sólido precipitado se filtra y el residuo del filtro se lava con 25 ml de éter dietílico. El producto se seca a presión reducida. Rendimiento: 1,4 g (36 % del teórico).

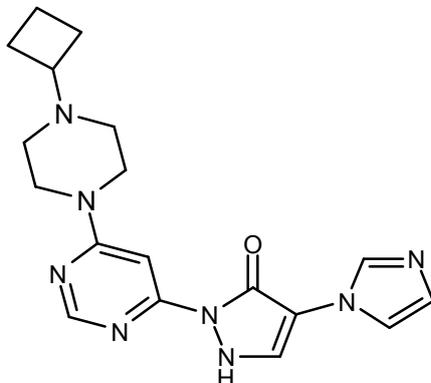
HPLC (Procedimiento 11): $R_t = 2,48$ min; MS (ESIpos): $m/z = 210$ $[\text{M}+\text{H}]^+$;

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 7,91$ (s, 1H), 7,56 (br. s, 1H), 5,81 (s, 1H), 4,12 (br. s, 2H), 3,75-3,55 (m, 8H), 1,85 (quinteto, 2H).

Ejemplos de trabajo

Ejemplo 1

2-[6-(4-Ciclobutilpiperazin-1-il)pirimidin-4-il]-4-(1*H*-imidazol-1-il)-1,2-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona



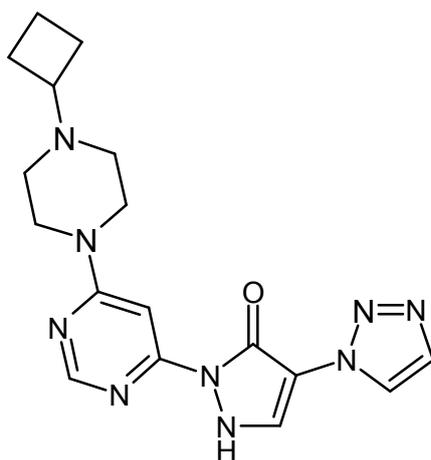
- 5 Se añaden 16 μ l (23 mg, 0,2 mmol) de ácido trifluoroacético a una mezcla de 211 mg (1,0 mmol) del compuesto del ejemplo 5A y 250 mg (1,0 mmol) del compuesto del ejemplo 9A en 4 ml de acetato de etilo y la mezcla se agita a 100 °C durante 20 h. La mezcla de reacción se concentra a presión reducida, se añaden más acetato de etilo y ácido trifluoroacético (las mismas cantidades que las anteriores) y la mezcla se agita a 100 °C durante 20 h. La mezcla de reacción se enfría hasta TA y el sólido precipitado se filtra y se lava con éter dietílico. El residuo se prepurifica por cromatografía en columna de gel de sílice (fase móvil diclorometano/metanol/amoníaco 10/2/0,2) y se purifica por HPLC preparativa (columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua). Rendimiento: 137 mg (36 % del teórico).

HPLC (Procedimiento 6): $R_t = 2,73$ min; MS (ESIpos): $m/z = 367$ $[M+H]^+$;

- 15 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8,40$ (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 3,65-3,58 (m, 4H), 2,77 (quinteto, 1H), 2,38-2,35 (m, 4H), 2,01-1,96 (m, 2H), 1,89-1,79 (m, 2H), 1,67-1,62 (m, 2H).

Ejemplo 2

2-[6-(4-Ciclobutilpiperazin-1-il)pirimidin-4-il]-4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-1,2-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona



- 20 Se añaden 16 μ l (23 mg, 0,2 mmol) de ácido trifluoroacético a una mezcla de 211 mg (1,0 mmol) del compuesto del ejemplo 8A y 250 mg (1,0 mmol) del compuesto del ejemplo 9A en 4 ml de acetato de etilo y la mezcla se agita a 100 °C durante 20 h. La mezcla de reacción se concentra a presión reducida, se añaden más acetato de etilo y ácido trifluoroacético (las mismas cantidades que las anteriores) y la mezcla se agita a 100 °C durante 3 d. La mezcla de reacción se enfría hasta TA y el sólido precipitado se filtra y se lava con éter dietílico. El residuo se suspende en 2 ml de agua, se disuelve añadiendo solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (pH = 9-10) y se purifica por HPLC preparativa (columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua). Rendimiento: 195 mg (51 % del teórico).

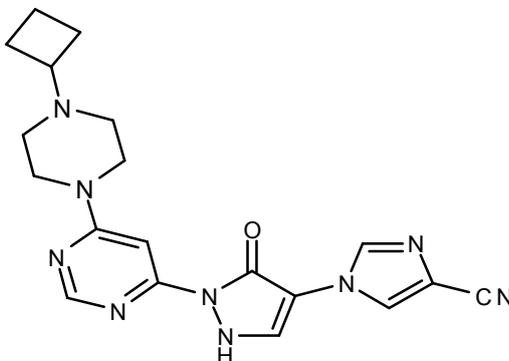
HPLC (Procedimiento 6): $R_t = 2,90$ min; MS (ESIpos): $m/z = 368$ $[M+H]^+$;

- 25 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8,41$ (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 3,70-3,65 (m,

4H), 3,03-2,97 (m, 1H), 2,60-2,57 (m, 4H), 2,06-2,02 (m, 2H), 1,98-1,90 (m, 2H), 1,70-1,64 (m, 2H).

Ejemplo 3

1-{2-[6-(4-Ciclobutilpiperazin-1-il)pirimidin-4-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il}-1H-imidazol-4-carbonitrilo



5 Se añaden 16 μ l (23 mg, 0,2 mmol) de ácido trifluoroacético a una mezcla de 236 mg (1,0 mmol) del compuesto del ejemplo 6A y 250 mg (1,0 mmol) del compuesto del ejemplo 9A en 4 ml de acetato de etilo y la mezcla se agita a 100 °C durante 20 h. La mezcla de reacción se concentra a presión reducida, se añaden más acetato de etilo y ácido trifluoroacético (las mismas cantidades que las anteriores) y la mezcla se agita a 100 °C durante 3 d. La mezcla de reacción se enfría hasta TA y el sólido precipitado se filtra y se lava con éter dietílico. El residuo se
10 suspende en 2 ml de agua, se disuelve añadiendo solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (pH = 9-10) y se purifica por HPLC preparativa (columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua). Rendimiento: 219 mg (56 % del teórico).

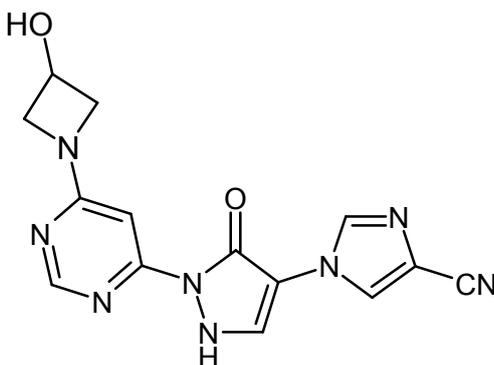
HPLC (Procedimiento 6): $R_t = 3,10$ min; MS (ESIpos): $m/z = 392$ $[M+H]^+$;

15 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8,38$ (d, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 3,68-3,62 (m, 4H), 3,38-3,30 (m, 4H), 2,96-2,91 (m, 1H), 2,06-2,00 (m, 2H), 1,95-1,85 (m, 2H), 1,70-1,63 (m, 2H).

Ejemplos comparativos 4-29

Ejemplo 4

1-{2-[6-(3-Hidroxiazetidín-1-il)pirimidin-4-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il}-1H-imidazol-4-carbonitrilo



20 Se añaden 46 μ l (68 mg, 0,6 mmol) de ácido trifluoroacético a una mezcla de 700 mg (3,0 mmol) del compuesto del ejemplo 6A y 541 mg (3,0 mmol) del compuesto del ejemplo 10A en 10 ml de acetato de etilo y la mezcla se agita a 100 °C durante 10 h. La mezcla de reacción se concentra a presión reducida y se extrae en 5 ml de etanol y el precipitado se filtra. El sólido se suspende en 10 ml de agua y se agrega solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (pH = 9) hasta que se disuelve el sólido. El pH luego se ajusta a 7 usando ácido clorhídrico 1 N, la mezcla se
25 concentra hasta un volumen de aproximadamente 5 ml y el precipitado formado se filtra. El residuo se lava con agua y éter diisopropílico y se cromatografía por HPLC preparativa (procedimiento 8). El sólido se suspende luego en 10 ml de agua y se añade solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (pH = 9) hasta que se disuelve el sólido. El pH luego se ajusta a 7 usando ácido clorhídrico 1 N, la mezcla se concentra hasta un volumen de aproximadamente 2,5 ml y el precipitado formado se filtra. El filtrado se concentra hasta aproximadamente 2 ml y se vuelve a filtrar. Ambos residuos se combinan, se lavan con agua y acetato de etilo y se secan a presión
30 reducida. Rendimiento: 78 mg (8 % del teórico).

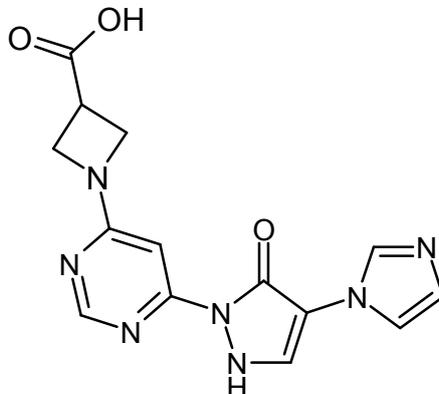
HPLC (Procedimiento 6): $R_t = 2,90$ min; MS (ESIpos): $m/z = 325$ $[M+H]^+$;

1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8,35$ (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 5,80-5,75 (m,

1H), 4,63-4,58 (m, 1H), 4,24-4,20 (m, 2H), 3,75-3,73 (m, 2H).

Ejemplo 5

Ácido 1-{6-[4-(1*H*-imidazol-1-il)-5-oxo-2,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-il]pirimidin-4-il}azetidin-3-carboxílico



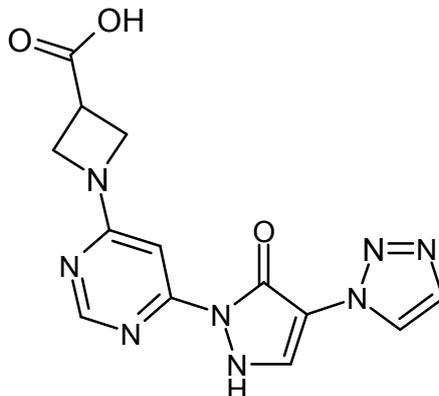
- 5 Se cargan 46 mg (0,3 mmol) de clorhidrato de ácido azetidin-3-carboxílico inicialmente en una mezcla de 1 ml de agua y 0,3 ml de etanol. Se añaden 100 mg (0,3 mmol) del compuesto del Ejemplo 13A y la mezcla se agita a 100 °C durante 1 h. La mezcla de reacción luego se ajusta a pH = 7 usando solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio y se agita a 100 °C durante 16 h. Una vez más, la mezcla se ajusta a pH = 7 usando solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio y se hace reaccionar en un microondas de modo único (Emrys Optimizer) a 150 °C durante 1 h.
- 10 La mezcla de reacción se concentra a presión reducida y se purifica por HPLC preparativa (columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua). Rendimiento: 23 mg (21 % del teórico).

LC-MS (Procedimiento 8): $R_t = 0,86$ min; MS (ESIpos): $m/z = 328$ $[M+H]^+$;

1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8,41$ (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 4,09 (t, 2H), 3,99 (t, 2H).

15 Ejemplo 6

Ácido 1-{6-[5-oxo-4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-2,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-il]pirimidin-4-il}azetidin-3-carboxílico



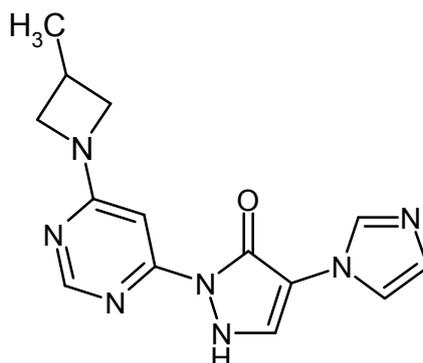
- 20 Se cargan 55 mg (0,4 mmol) de clorhidrato de ácido azetidin-3-carboxílico inicialmente en 2 ml de agua. Se añaden 100 mg (0,3 mmol) del compuesto del ejemplo 12A y el pH se ajusta a 7 usando solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio. La mezcla se hace reaccionar en un microondas de modo único (Emrys Optimizer) a 150 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentra a presión reducida y se purifica por HPLC preparativa (columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua). Rendimiento: 15 mg (13 % del teórico).

HPLC (Procedimiento 6): $R_t = 2,81$ min; MS (ESIpos): $m/z = 329$ $[M+H]^+$;

- 25 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8,42$ (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 4,05-3,96 (m, 2H y 2H), 3,13-3,07 (m, 1H).

Ejemplo 7

4-(1*H*-imidazol-1-il)-2-[6-(3-metilazetidin-1-il)pirimidin-4-il]-1,2-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona



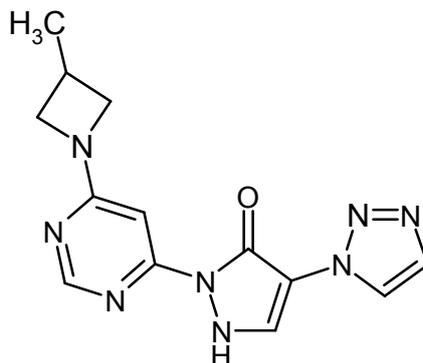
5 Se suspenden 43 mg (0,4 mmol) de clorhidrato de 3-metilazetidina, 100 mg (0,3 mmol) del compuesto del ejemplo 13A y 174 μ l (130 mg, 1,0 mmol) de *N*-etil-*N*-(propan-2-il)propan-2-amina en 2 ml de tetrahidrofurano y se hacen reaccionar en un microondas de modo único (Emrys Optimizer) a 120 °C durante 4,5 h. La mezcla de reacción se concentra a presión reducida, se extrae en agua con adición de solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (pH = 9-10) y se purifica por HPLC preparativa (columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua). Rendimiento: 30 mg (30 % del teórico).

HPLC (Procedimiento 6): R_t = 3,07 min; MS (ESIpos): m/z = 298 $[M+H]^+$;

10 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 8,25 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,10 (t, 2H), 3,54 (dd, 2H), 2,86-2,75 (m, 1H), 1,25 (d, 3H).

Ejemplo 8

2-[6-(3-Metilazetidín-1-il)pirimidín-4-il]-4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-1,2-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona



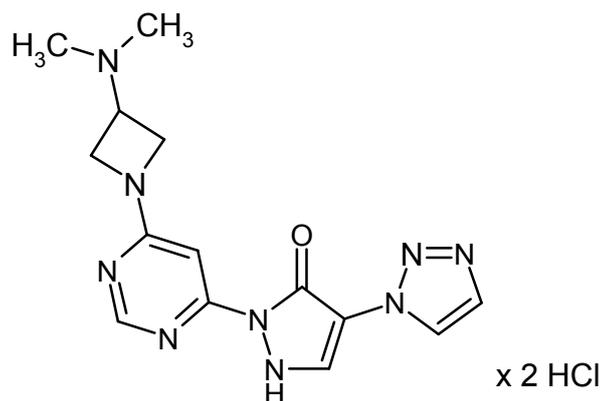
15 Se suspenden 43 mg (0,4 mmol) de clorhidrato de 3-metilazetidina, 100 mg (0,3 mmol) del compuesto del ejemplo 12A y 174 μ l (130 mg, 1,0 mmol) de *N*-etil-*N*-(propan-2-il)propan-2-amina en 2 ml de tetrahidrofurano y se hacen reaccionar en un microondas de modo único (Emrys Optimizer) a 120 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se concentra a presión reducida, se extrae en agua con adición de solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (pH = 9-10) y se purifica por HPLC preparativa (columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua). Rendimiento: 25 mg (25 % del teórico).

20 HPLC (Procedimiento 6): R_t = 3,00 min; MS (ESIpos): m/z = 299 $[M+H]^+$;

1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 8,41 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 4,11 (t, 2H), 3,56 (dd, 2H), 2,86-2,78 (m, 1H), 1,25 (d, 3H).

Ejemplo 9

25 Diclorhidrato de 2-[6-[3-(dimetilamino)azetidín-1-il]pirimidín-4-il]-4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-1,2-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona



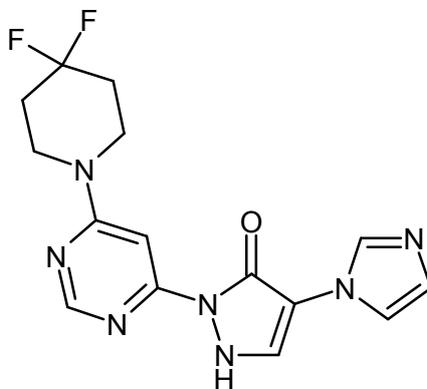
5 Se suspenden 271 mg (1,5 mmol) de diclorhidrato de *N,N*-dimetilazetidín-3-amina, 400 mg (1,5 mmol) del compuesto del ejemplo 12A y 847 mg (6,1 mmol) de carbonato de potasio en 8 ml de *N,N*-dimetilformamida y se agitan a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentra a presión reducida y se purifica por HPLC preparativa (columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de ácido trifluoroacético al 0,1 %). Luego se lleva a cabo la purificación por HPLC preparativa (columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de ácido fórmico al 0,1 %). Se añaden 2 ml de ácido clorhídrico 1 N a las fracciones que contienen el producto y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 h. El sólido se filtra y se seca a alto vacío. Rendimiento: 62 mg (17 % del teórico).

10 LC-MS (Procedimiento 5): $R_t = 0,19$ min; MS (ESIpos): $m/z = 328$ $[M+H]^+$;

1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8,42$ (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 4,02 (t, 2H), 3,76 (dd, 2H), 3,24-3,18 (m, 1H), 2,12 (s, 6H).

Ejemplo 10

2-[6-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)pirimidin-4-il]-4-(1*H*-imidazol-1-il)-1,2-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona



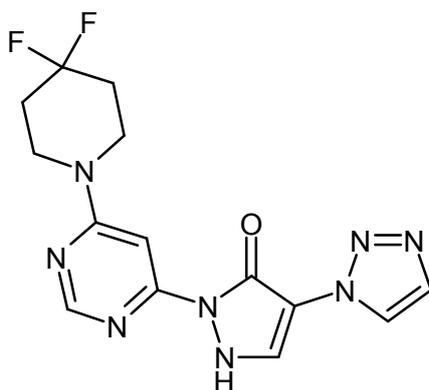
15 Se cargan 100 mg (0,3 mmol) del compuesto del ejemplo 13A, 63 mg (0,4 mmol) de clorhidrato de 4,4-difluoropiperidina y 116 μ l (86 mg, 0,7 mmol) de *N*-etil-*N*-(propan-2-il)propan-2-amina inicialmente en 2 ml de tetrahidrofurano y se hacen reaccionar en un microondas de modo único (Emrys Optimizer) a 120 °C durante 2,5 h. Después de concentrar a presión reducida, el residuo se extrae en acetonitrilo/agua y se purifica por HPLC preparativa (columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua). Rendimiento: 82 mg (71 % del teórico).

20 HPLC (Procedimiento 6): $R_t = 3,37$ min; MS (ESIpos): $m/z = 348$ $[M+H]^+$;

1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8,49$ (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 3,80 (t, 4H), 2,06 (hepteto, 4H).

Ejemplo 11

25 2-[6-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)pirimidin-4-il]-4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-1,2-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona



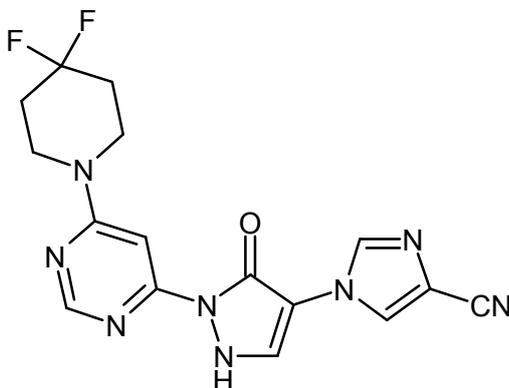
Se cargan 250 mg (0,8 mmol) del compuesto del ejemplo 12A, 158 mg (1,0 mmol) de clorhidrato de 4,4-difluoropiperidina y 435 μ l (323 mg, 2,5 mmol) de *N*-etil-*N*-(propan-2-il)propan-2-amina inicialmente en 5 ml de tetrahidrofurano y se hacen reaccionar en un microondas de modo único (Emrys Optimizer) a 120 °C durante 30 min. Después de prepurificar por HPLC preparativa (columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua), el producto se purifica adicionalmente por cromatografía en columna de gel de sílice (fase móvil diclorometano/metanol, 10/1). Rendimiento: 29 mg (10 % del teórico).

HPLC (Procedimiento 6): R_t = 3,49 min; MS (ESIpos): m/z = 349 $[M+H]^+$;

1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 8,56 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 3,91-3,81 (m, 4H), 2,09 (hepteto, 4H).

Ejemplo 12

1-{2-[6-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)pirimidin-4-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il}-1H-imidazol-4-carbonitrilo



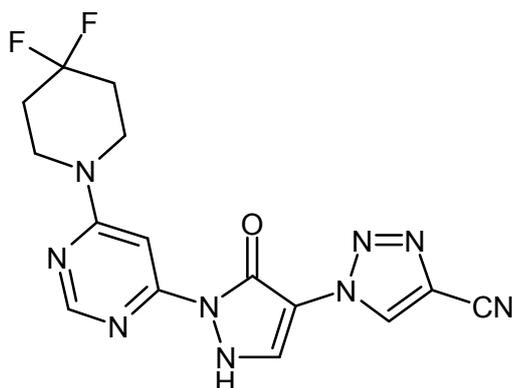
Una mezcla de 200 mg (1,4 mmol) del compuesto del ejemplo 11A, 262 mg (1,7 mmol) de clorhidrato de 4,4-difluoropiperidina y 289 μ l (215 mg, 1,7 mmol) de *N*-etil-*N*-(propan-2-il)propan-2-amina en 3 ml de agua se agita a 100 °C durante 16 h. Después de la adición de 53 μ l (79 mg, 0,7 mmol) de ácido trifluoroacético y 324 mg (1,4 mmol) del compuesto del Ejemplo 6A, la mezcla de reacción se agita a 100 °C durante 16 h. El sólido precipitado se filtra y se lava primero con agua y luego con éter dietílico. El producto se seca a presión reducida. Rendimiento: 111 mg (21 % del teórico).

LC-MS (Procedimiento 4): R_t = 1,69 min; MS (ESIpos): m/z = 373 $[M+H]^+$;

1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 8,55 (s, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,22 (d, 1H), 7,60 (br. s, 1H), 3,84 (br. s, 4H), 2,09 (hepteto, 4H).

Ejemplo 13

1-{2-[6-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)pirimidin-4-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il}-1H-1,2,3-triazol-4-carbonitrilo



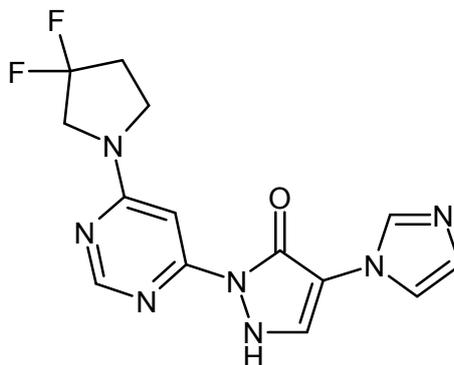
5 Una mezcla de 200 mg (1,4 mmol) del compuesto del ejemplo 11A, 262 mg (1,7 mmol) de 4,4-difluoropiperidine hidrocloreto y 289 μ l (215 mg, 1,7 mmol) de *N*-etil-*N*-(propan-2-il)propan-2-amina en 3 ml de agua se agita a 100 °C durante 16 h. Después de la adición de 53 μ l (79 mg, 0,7 mmol) de ácido trifluoroacético y 325 mg (1,4 mmol) del compuesto del Ejemplo 7A, la mezcla de reacción se agita a 100 °C durante 16 h. El sólido precipitado se filtra y se lava primero con agua y luego con éter dietílico. El producto se seca a presión reducida. Rendimiento: 34 mg (7 % del teórico).

LC-MS (Procedimiento 4): R_t = 1,77 min; MS (ESIpos): m/z = 374 [M+H]⁺;

10 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 9,24 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 3,90 (br. s, 4H), 2,12 (hepteto, 4H).

Ejemplo 14

2-[6-(3,3-Difluoropirrolidin-1-il)pirimidin-4-il]-4-(1*H*-imidazol-1-il)-1,2-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona



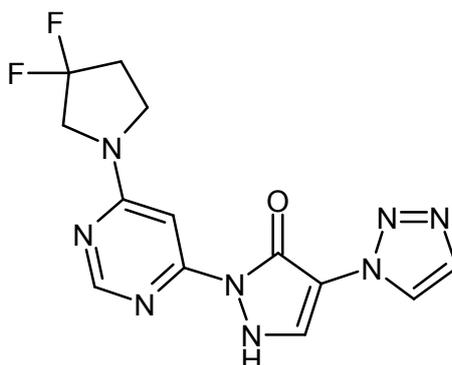
15 Se cargan 100 mg (0,3 mmol) del compuesto del ejemplo 13A, 58 mg (0,4 mmol) de clorhidrato de 3,3-difluoropirrolidina y 175 μ l (130 mg, 1,0 mmol) de *N*-etil-*N*-(propan-2-il)propan-2-amina inicialmente en 2 ml de tetrahidrofurano y se hacen reaccionar en un microondas de modo único (Emrys Optimizer) a 120 °C durante 1 h. Después de concentrar a presión reducida, el residuo se extrae en acetonitrilo/agua y se purifica por HPLC preparativa (columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua). Rendimiento: 111 mg (99 % del teórico).

HPLC (Procedimiento 6): R_t = 3,18 min; MS (ESIpos): m/z = 334 [M+H]⁺;

20 ¹H-RMN (400 MHz, metanol- d_4): δ = 8,41 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 3,91 (t, 2H), 3,76 (t, 2H), 2,55 (hepteto, 2H).

Ejemplo 15

2-[6-(3,3-Difluoropirrolidin-1-il)pirimidin-4-il]-4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-1,2-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona



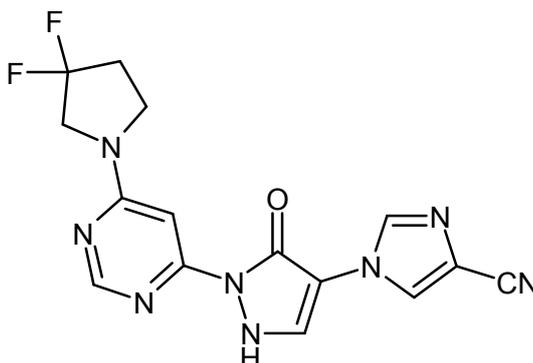
5 Se cargan 100 mg (0,8 mmol) del compuesto del ejemplo 12A, 57 mg (0,4 mmol) de clorhidrato de 3,3-difluoropiperidina y 174 μ l (129 mg, 1,0 mmol) de *N*-etil-*N*-(propan-2-il)propan-2-amina inicialmente en 2 ml de tetrahidrofurano y se hacen reaccionar en un microondas de modo único (Emrys Optimizer) a 120 °C durante 30 min. Después de concentrar a presión reducida, el residuo se extrae en acetonitrilo/agua y se purifica por HPLC preparativa (columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua). Rendimiento: 13 mg (12 % del teórico).

HPLC (Procedimiento 6): $R_t = 3,33$ min; MS (ESIpos): $m/z = 335$ $[M+H]^+$;

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8,42$ (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,72-7,66 (m, 3H), 3,87 (t, 2H), 3,65 (t, 2H), 2,64-2,50 (m, parcialmente por debajo de la señal de DMSO, 2H).

10 Ejemplo 16

1-{2-[6-(3,3-Difluoropiperidin-1-il)pirimidin-4-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]-1*H*-imidazol-4-carbonitrilo



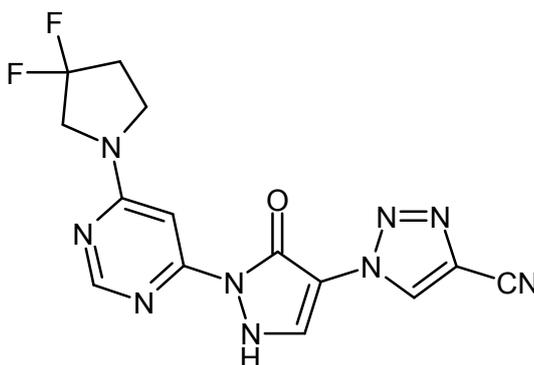
15 Una mezcla de 200 mg (1,4 mmol) del compuesto del ejemplo 11A, 238 mg (1,7 mmol) de clorhidrato de 3,3-difluoropiperidina y 289 μ l (215 mg, 1,7 mmol) de *N*-etil-*N*-(propan-2-il)propan-2-amina en 3 ml de agua se agita a 100 °C durante 16 h. Después de la adición de 53 μ l (79 mg, 0,7 mmol) de ácido trifluoroacético y 324 mg (1,4 mmol) del compuesto del Ejemplo 6A, la mezcla de reacción se agita a 100 °C durante 16 h. Se añade 1 ml de ácido clorhídrico 1 N a la mezcla de reacción. El clorhidrato precipitado resultante del producto crudo se filtra, se lava con éter dietílico y se seca. El producto crudo aún contiene material de partida sin reaccionar (compuesto del Ejemplo 11A). Conforme a ello, el producto crudo se hace reaccionar con 108 μ l (80 mg, 0,6 mmol) de *N*-etil-*N*-(propan-2-il)propan-2-amina, 10 mg (0,1 mmol) de clorhidrato de 3,3-difluoropiperidina y 2 ml de agua en un microondas de modo único (Emrys Optimizer) a 170 °C durante 15 min. La solución de reacción se purifica por HPLC preparativa (columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua). Rendimiento: 30 mg (6 % del teórico).

LC-MS (Procedimiento 4): $R_t = 1,58$ min; MS (ESIpos): $m/z = 359$ $[M+H]^+$;

25 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8,55$ (s, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,21 (d, 1H), 7,26 (br. s, 1H), 3,99 (t, 2H), 3,75 (br. s, 2H), 2,66-2,54 (m, parcialmente por debajo de la señal de DMSO, 2H).

Ejemplo 17

1-{2-[6-(3,3-Difluoropiperidin-1-il)pirimidin-4-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonitrilo



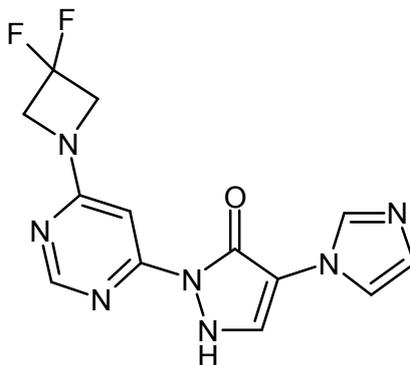
5 Una mezcla de 200 mg (1,4 mmol) del compuesto del ejemplo 11A, 238 mg (1,7 mmol) de clorhidrato de 3,3-difluoropirrolidina y 289 μ l (215 mg, 1,7 mmol) de *N*-etil-*N*-(propan-2-il)propan-2-amina en 3 ml de agua se agita a 100 °C durante 16 h. Después de la adición de 53 μ l (79 mg, 0,7 mmol) de ácido trifluoroacético y 325 mg (1,4 mmol) del compuesto del ejemplo 7A, la mezcla de reacción se agita a 100 °C durante 16 h. El sólido precipitado se filtra y se lava primero con agua y luego con éter dietílico. El producto se seca a presión reducida. Rendimiento: 137 mg (27 % del teórico).

LC-MS (Procedimiento 4): R_t = 1,66 min; MS (ESIpos): m/z = 360 $[M+H]^+$;

10 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 9,25 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,21 (br. s, 1H), 4,06 (t, 2H), 3,82 (br. s, 2H), 2,69-2,55 (m, parcialmente por debajo de la señal de DMSO, 2H).

Ejemplo 18

2-[6-(3,3-Difluoroazetidín-1-il)pirimidín-4-il]-4-(1*H*-imidazol-1-il)-1,2-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona



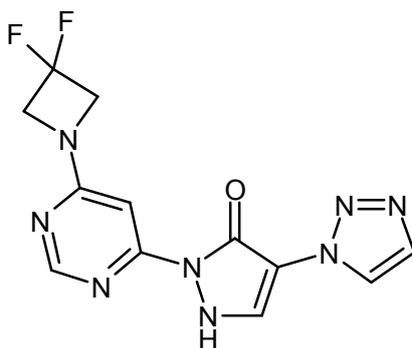
15 Se cargan 100 mg (0,3 mmol) del compuesto del ejemplo 13A, 52 mg (0,4 mmol) de clorhidrato de 3,3-difluoroazetidina y 175 μ l (130 mg, 1,0 mmol) de *N*-etil-*N*-(propan-2-il)propan-2-amina inicialmente en 2 ml de tetrahydrofurano y se hacen reaccionar en un microondas de modo único (Emrys Optimizer) a 120 °C durante 3 h. El sólido precipitado se filtra y el filtrado se concentra a presión reducida. El residuo se extrae en acetonitrilo/agua y se purifica por HPLC preparativa (columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua). Rendimiento: 36 mg (32 % del teórico).

20 HPLC (Procedimiento 6): R_t = 3,00 min; MS (ESIpos): m/z = 320 $[M+H]^+$;

1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 8,42 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 4,49 (t, 4H).

Ejemplo 19

2-[6-(3,3-Difluoroazetidín-1-il)pirimidín-4-il]-4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-1,2-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona



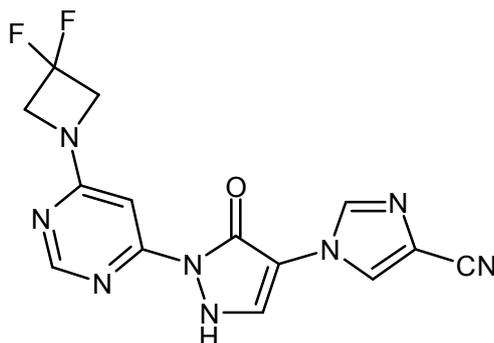
5 Se cargan 100 mg (0,3 mmol) del compuesto del ejemplo 12A, 52 mg (0,4 mmol) de clorhidrato de 3,3-difluoroazetidina y 174 μ l (130 mg, 1,0 mmol) de *N*-etil-*N*-(propan-2-il)propan-2-amina inicialmente en 2 ml de tetrahidrofurano y se hacen reaccionar en un microondas de modo único (Emrys Optimizer) a 120 °C durante 30 min. Después de concentrar a presión reducida, el residuo se extrae en acetonitrilo/agua y se purifica por HPLC preparativa (columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua). Rendimiento: 36 mg (34 % del teórico).

HPLC (Procedimiento 6): R_t = 3,20 min; MS (ESIpos): m/z = 321 [M+H]⁺;

¹H-RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 8,42 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,71 (s, 2H), 7,62 (s, 1H), 4,46 (t, 4H).

Ejemplo 20

10 1-{2-[6-(3,3-Difluoroazetidín-1-il)pirimidín-4-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]-1*H*-imidazol-4-carbonitrilo



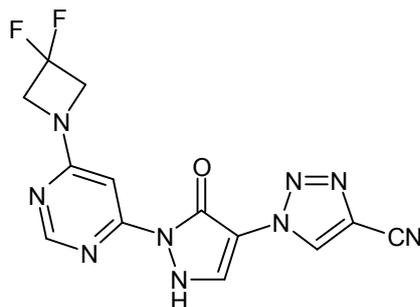
15 Una mezcla de 120 mg (0,8 mmol) del compuesto del ejemplo 11A, 129 mg (1,0 mmol) de clorhidrato de 3,3-difluoroazetidina y 174 μ l (129 mg, 1,0 mmol) de *N*-etil-*N*-(propan-2-il)propan-2-amina en 3 ml de agua se agita a 100 °C durante 16 h. Después de la adición de 32 μ l (47 mg, 0,4 mmol) de ácido trifluoroacético y 194 mg (0,8 mmol) del compuesto del ejemplo 6A, la mezcla de reacción se agita a 100 °C durante 16 h. El sólido precipitado se filtra y se lava primero con agua y luego con éter dietílico. El producto se seca a presión reducida. Rendimiento: 32 mg (11 % del teórico).

LC-MS (Procedimiento 4): R_t = 1,48 min; MS (ESIpos): m/z = 345 [M+H]⁺;

¹H-RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 8,80-8,08 (m, 4H), 7,25 (s, 1H), 4,61 (br. s, 4H).

20 Ejemplo 21

1-{2-[6-(3,3-Difluoroazetidín-1-il)pirimidín-4-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonitrilo



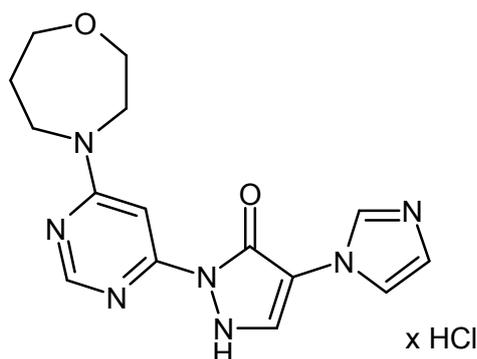
Una mezcla de 120 mg (0,8 mmol) del compuesto del ejemplo 11A, 129 mg (1,0 mmol) de clorhidrato de 3,3-difluoroazetidina y 174 μ l (129 mg, 1,0 mmol) de *N*-etil-*N*-(propan-2-il)propan-2-amina en 3 ml de agua se agita a 100 °C durante 16 h. Después de la adición de 32 μ l (47 mg, 0,4 mmol) de ácido trifluoroacético y 194 mg (0,8 mmol) del compuesto del ejemplo 7A, la mezcla de reacción se agita a 100 °C durante 16 h. El sólido precipitado se filtra y se lava primero con agua y luego con éter dietílico. El producto se seca a presión reducida. Rendimiento: 51 mg (18 % del teórico).

LC-MS (Procedimiento 4): R_t = 1,56 min; MS (ESIpos): m/z = 346 [M+H]⁺;

¹H-RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 9,26 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 4,69 (t, 4H).

Ejemplo 22

Clorhidrato de 4-(1*H*-imidazol-1-il)-2-[6-(1,4-oxazepan-4-il)pirimidin-4-il]-1,2-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona



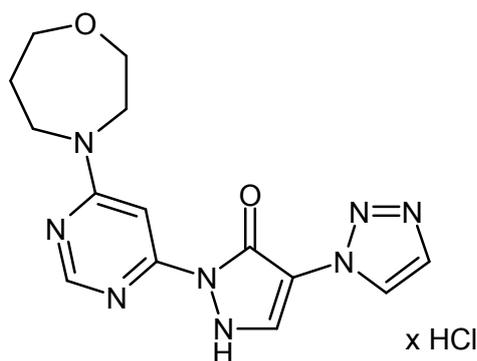
Una mezcla de 200 mg (1,0 mmol) del compuesto del ejemplo 5A, 200 mg (1,0 mmol) del compuesto del ejemplo 14A y 37 μ l (54 mg, 0,5 mmol) de ácido trifluoroacético en 3 ml de agua se agita a 100 °C durante 16 h. Después de prepurificar por HPLC preparativa (columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua), el producto crudo se agita con 1 ml de ácido clorhídrico 1 N, se filtra y se lava con éter dietílico. El producto se seca a presión reducida. Rendimiento: 21 mg (6 % del teórico).

LC-MS (Procedimiento 4): R_t = 0,95 min; MS (ESIpos): m/z = 364 [M+H]⁺;

¹H-RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 9,46 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,06 (t, 1H), 7,83 (t, 1H), 7,50-7,33 (m, 1H), 4,05 (br. s, 2H), 3,91-3,70 (m, 4H), 3,68 (t, 2H), 2,04-1,73 (m, 2H).

Ejemplo 23

Clorhidrato de 2-[6-(1,4-oxazepan-4-il)pirimidin-4-il]-4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-1,2-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona



Una mezcla de 400 mg (1,3 mmol) del compuesto del ejemplo 12A y 220 mg (1,6 mmol) de clorhidrato de 1,4-oxazepano en 4 ml de propan-2-ol se hace reaccionar en un microondas de modo único (Emrys Optimizer) a 115 °C durante 30 min. Se añaden 232 μ l (172 mg, 1,3 mmol) de *N*-etil-*N*-(propan-2-il)propan-2-amina y la mezcla de reacción se hace reaccionar en un microondas de modo único (Emrys Optimizer) a 115 °C durante 20 min. Después de concentrar a presión reducida, el residuo se extrae en acetonitrilo/agua/ácido trifluoroacético y se cromatografía por HPLC preparativa (Procedimiento 9). La sal de trifluoroacetato obtenida por separación de HPLC se liofiliza y se convierte en el clorhidrato usando 2 ml de ácido clorhídrico 1 N. Rendimiento: 7 mg (1 % del teórico).

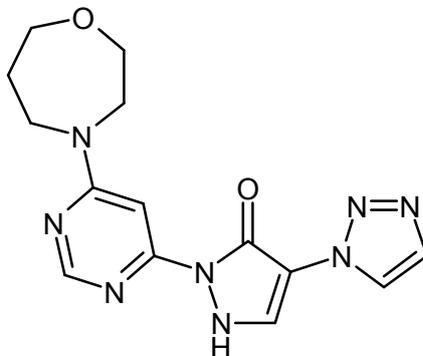
LC-MS (Procedimiento 4): R_t = 1,20 min; MS (ESIpos): m/z = 329 [M+H]⁺;

¹H-RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 8,54 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,35 (br. s, 1H), 4,14-3,69

(m, 6H), 3,67 (t, 2H), 2,03-1,77 (m, 2H).

Ejemplo 24

2-[6-(1,4-Oxazepan-4-il)pirimidin-4-il]-4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-1,2-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona



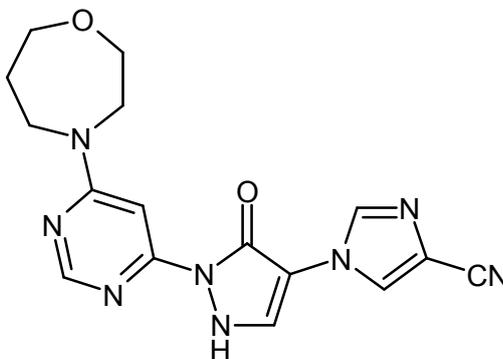
- 5 Una mezcla de 500 mg (1,7 mmol) del compuesto del ejemplo 12A, 688 mg (5,0 mmol) de clorhidrato de 1,4-oxazepano y 1,4 ml (1077 mg, 8,3 mmol) de *N*-etil-*N*-(propan-2-il)propan-2-amina se hace reaccionar en 10 ml de tetrahidrofurano/etanol (1/1) en un microondas de modo único (Emrys Optimizer) a 140 °C durante 30 min. Después de prepurificar por HPLC preparativa (columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua), el producto crudo se extrae en acetonitrilo/ácido trifluoroacético y se cromatografía por HPLC preparativa (Procedimiento 10). La sal de trifluoroacetato obtenida de la separación de HPLC se liofiliza y se ajusta a pH = 7-8 usando solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio. El producto se aísla por HPLC preparativa (columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua). Rendimiento: 176 mg (31 % del teórico).

LC-MS (Procedimiento 4): $R_t = 1,19$ min; MS (ESIpos): $m/z = 329$ $[M+H]^+$;

- 15 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 8,41$ (d, 1H), 8,33 (d, 1H), 7,78 (br. s, 1H), 7,72-7,70 (m, 2H), 3,91-3,65 (m, 6H), 3,62 (t, 2H), 1,95-1,83 (m, 2H).

Ejemplo 25

1-{2-[6-(1,4-Oxazepan-4-il)pirimidin-4-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirazol-4-il}-1*H*-imidazol-4-carbonitrilo



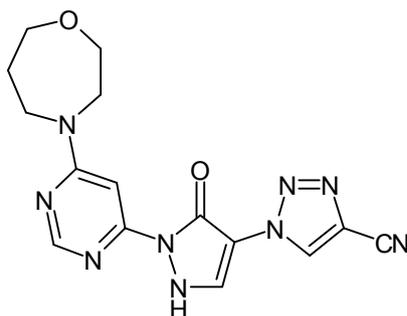
- 20 Una mezcla de 200 mg (0,9 mmol) del compuesto del Ejemplo 6A, 178 mg (0,9 mmol) del compuesto del ejemplo 14A y 33 μl (49 mg, 0,4 mmol) de ácido trifluoroacético en 3 ml de agua se agita a 100 °C durante 16 h. El sólido precipitado se filtra y se lava primero con agua y luego con éter dietílico. El producto se seca a presión reducida. Rendimiento: 120 mg (40 % del teórico).

HPLC (Procedimiento 6): $R_t = 3,27$ min; MS (ESIpos): $m/z = 353$ $[M+H]^+$;

- 25 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 8,52$ (s, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,39 (br. s, 1H), 4,14-3,70 (m, 6H), 3,66 (t, 2H), 2,05-1,68 (m, 2H).

Ejemplo 26

1-{2-[6-(1,4-Oxazepan-4-il)pirimidin-4-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirazol-4-il}-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonitrilo



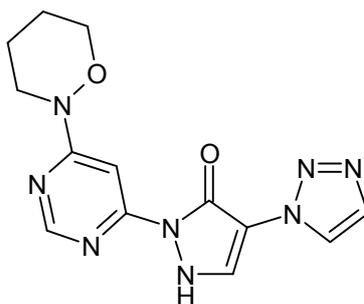
5 Una mezcla de 200 mg (0,9 mmol) del compuesto del ejemplo 7A, 178 mg (0,9 mmol) del compuesto del ejemplo 14A y 33 μ l (49 mg, 0,4 mmol) de ácido trifluoroacético en 3 ml de agua se agita a 100 °C durante 16 h. El sólido precipitado se filtra y se lava primero con agua y luego con éter dietílico. El producto se seca a presión reducida. Rendimiento: 80 mg (27 % del teórico).

LC-MS (Procedimiento 4): $R_t = 1,40$ min; MS (ESIpos): $m/z = 354$ $[M+H]^+$;

1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 9,22$ (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,45-7,26 (m, 1H), 4,06 (br. s, 2H), 3,92-3,71 (m, 4H), 3,68 (t, 2H), 2,06-1,74 (m, 2H).

Ejemplo 27

10 2-[6-(1,2-Oxazinan-2-il)pirimidin-4-il]-4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona



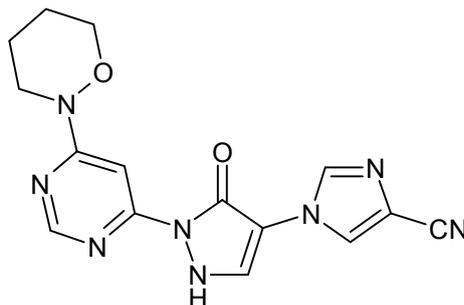
15 Una mezcla de 200 mg (0,7 mmol) del compuesto del ejemplo 12A, 99 mg (0,8 mmol) de clorhidrato de 1,2-oxazinano [Bhat et al., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 2000, 7, 1435-1446] y 348 μ l (258 mg, 2,0 mmol) de *N*-etil-*N*-(propan-2-il)propan-2-amina en 4 ml de tetrahidrofurano se hace reaccionar a 140 °C en un microondas de modo único (Emrys Optimizer) durante 30 min. Después de prepurificar por HPLC preparativa (columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua), el producto crudo se extrae en acetonitrilo/agua/metanol y se cromatografía por HPLC preparativa (Procedimiento 11). La sal de formiato obtenida de la separación de HPLC se liofiliza y se ajusta a pH = 7-8 usando solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio. El producto se aísla por HPLC preparativa (columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua). Rendimiento: 23 mg (11 % del teórico).

20 LC-MS (Procedimiento 4): $R_t = 1,38$ min; MS (ESIpos): $m/z = 315$ $[M+H]^+$;

1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8,58$ (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,40 (br. s, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,66 (br. s, 1H), 4,09 (t, 2H), 3,98 (t, 2H), 1,86-1,68 (m, 4H).

Ejemplo 28

1-{2-[6-(1,2-Oxazinan-2-il)pirimidin-4-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il}-1H-imidazol-4-carbonitrilo



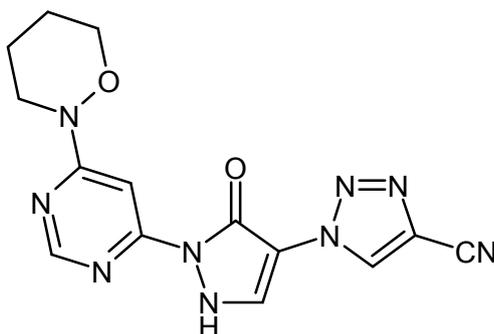
Una mezcla de 200 mg (1,4 mmol) del compuesto del ejemplo 11A, 205 mg (1,7 mmol) de clorhidrato de 1,2-oxazinanano [Bhat et al., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 2000, 7, 1435-1446] y 289 μ l (215 mg, 1,7 mmol) de *N*-etil-*N*-(propan-2-il)propan-2-amina en 3 ml de agua se agita a 100 °C durante 1,5 h. Después de la adición de 59 μ l (49 mg, 0,4 mmol) de ácido trifluoroacético y 324 mg (1,4 mmol) del compuesto del Ejemplo 6A, la mezcla de reacción se agita a 100 °C durante 16 h. El sólido precipitado se filtra y se lava primero con agua y luego con éter dietílico. El producto se seca a presión reducida. Rendimiento: 199 mg (39 % del teórico).

LC-MS (Procedimiento 5): $R_t = 0,87$ min; MS (ESIpos): $m/z = 339$ [M+H]⁺;

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 8,57$ (d, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,40 (br. s, 1H), 8,23 (d, 1H), 7,70 (br. s, 1H), 4,07 (t, 2H), 3,96 (t, 2H), 1,85-1,65 (m, 4H).

10 Ejemplo 29

1-{2-[6-(1,2-Oxazinan-2-il)pirimidin-4-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirazol-4-il}-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonitrilo



Una mezcla de 200 mg (1,4 mmol) del compuesto del ejemplo 11A, 205 mg (1,7 mmol) de clorhidrato de 1,2-oxazinanano [Bhat et al., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 2000, 7, 1435-1446] y 289 μ l (215 mg, 1,7 mmol) de *N*-etil-*N*-(propan-2-il)propan-2-amina en 3 ml de agua se agita a 100 °C durante 1,5 h. Después de la adición de 59 μ l (49 mg, 0,4 mmol) de ácido trifluoroacético y 325 mg (1,4 mmol) del compuesto del ejemplo 7A, la mezcla de reacción se agita a 100 °C durante 16 h. El sólido precipitado se filtra y se lava primero con agua y luego con éter dietílico. El producto se seca a presión reducida. Rendimiento: 122 mg (24 % del teórico).

LC-MS (Procedimiento 4): $R_t = 1,66$ min; MS (ESIpos): $m/z = 340$ [M+H]⁺;

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 9,28$ (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,60 (br. s, 1H), 4,12 (t, 2H), 4,03 (t, 2H), 1,88-1,70 (m, 4H).

B. Evaluación de la actividad farmacológica

Las propiedades farmacológicas de los compuestos de acuerdo con la invención se pueden demostrar en los siguientes ensayos:

25 Abreviaturas:

| | |
|------|-------------------------------------|
| DMEM | medio Eagle modificado con Dulbecco |
| FCS | suero fetal de ternero |
| TMB | 3,3',5,5'-tetrametilbencidina |
| Tris | tris(hidroximetil)aminometano |

1. Pruebas *in vitro* para la determinación de la actividad y la selectividad de los inhibidores de HIF proli-4-hidroxilasa

1.a) Inhibición de la actividad de HIF proli-4-hidroxilasa:

Los HIF hidroxilados se unen específicamente al complejo de proteína de von Hippel-Lindau-elongina B-elongina C (complejo VBC). Esta interacción sólo ocurre si el HIF es hidroxilado sobre un radical prolijo conservado. Esta es la base para la determinación bioquímica de la actividad de HIF proli-4-hidroxilasa. La prueba se lleva a cabo tal como está descrito [Oehme F., Jonghaus W., Narouz-Ott L., Huetter J., Flamme I., *Anal. Biochem.* n (1), 74-80 (2004)]:

Una placa transparente de microtitulación de 96 cavidades recubierta con NeutrAvidin HBC (Pierce) se incuba con caseína bloqueadora durante 30 minutos. La placa luego se lava tres veces con 200 μ l cada vez de buffer de lavado (50 mM de Tris, pH 7,5, 100 mM de NaCl, 10 % (v/v) de caseína bloqueadora, 0,05 % (v/v) de Tween 20) por cavidad. Se añade el péptido biotina-DLDLEMLAPIIPMDDDFQL (Eurogentec, 4102 Seraing, Bélgica) en una concentración de 400 nM en 100 μ l de buffer de lavado. Este péptido sirve como sustrato para la proli-4-hidroxilación y se fija en la placa de microtitulación. Luego de la incubación durante 60 minutos, la placa se lava

tres veces con buffer de lavado, se incuba con 1 mM de biotina en caseína de bloqueo durante 30 minutos y luego se vuelve a lavar tres veces con buffer de lavado.

5 Para llevar a cabo la reacción de prolilhidroxilasa, el sustrato peptídico fijado a la placa se incuba con un lisado celular que contiene prolilhidroxilasa durante 1 a 60 minutos. La reacción tiene lugar en 100 μ l de buffer de reacción (20 mM de Tris, pH 7,5, 5 mM de KCl, 1,5 mM de MgCl₂, 1 μ M - 1 mM de 2-oxoglutarato, 10 μ M de FeSO₄, 2 mM de ascorbato) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción también contiene diversas concentraciones del inhibidor de prolilhidroxilasa que se estudia.

La sustancia de prueba preferentemente, pero no exclusivamente, se emplea en concentraciones de entre 1 nM y 100 μ M. La reacción se detiene por lavado de la placa tres veces con buffer de lavado.

10 Para la determinación cuantitativa de la prolilhidroxilación, se añade una proteína de fusión que contiene tiorredoxina proveniente de *E. coli* y el complejo VBC en 80 μ l de buffer de unión (50 mM de Tris, pH 7,5, 120 mM de NaCl). Después de 15 minutos, se añaden 10 μ l de una solución de anticuerpos policlonales anti-tiorredoxina de conejo en buffer de unión. Después de otros 30 minutos, se añaden 10 μ l de una solución de inmunoglobulina anticonejo acoplada con peroxidasa de rábano en buffer de unión. Después de la incubación a temperatura ambiente durante 30 minutos, la placa se lava tres veces con buffer de lavado a fin de eliminar el complejo VBC no ligado y los anticuerpos. A fin de determinar la cantidad de complejo VBC ligado, la placa se incuba con TMB durante 15 minutos. La reacción de color termina por adición de 100 μ l de 1 M de ácido sulfúrico. La cantidad de complejo VBC ligado se determina por medición de la densidad óptica a 450 nm. Es proporcional a la cantidad de prolina hidroxilada en el sustrato peptídico.

20 Alternativamente, se puede usar un complejo VBC acoplado a europio (Perkin Elmer) para la detección de la prolilhidroxilación. En este caso, se determina la cantidad de complejo VBC ligado por la fluorescencia con respecto al tiempo. También es posible el uso de complejo VBC rotulado con [³⁵S]-meionita. Para ello, se puede preparar el complejo VBC con marca radiactiva por transcripción-traducción *in vitro* en lisado de reticulocitos.

25 Los ejemplos de formas de realización inhiben la actividad de HIF prolilhidroxilasa en esta prueba con un IC₅₀ valor de \leq 30 μ M. Los valores representativos de IC₅₀ para los ejemplos de formas de realización se reproducen en la siguiente tabla 1:

Tabla 1

| Ejemplo N.º | IC ₅₀ [nM] | Ejemplo N.º | IC ₅₀ [nM] |
|-------------|-----------------------|-------------|-----------------------|
| 2 | 880 | 21 | 70 |
| 5 | 540 | 25 | 180 |
| 9 | 760 | 26 | 380 |
| 17 | 130 | 29 | 170 |
| 20 | 90 | | |

1.b) Prueba celular funcional *in vitro*:

30 La actividad de los compuestos de acuerdo con la invención se cuantifica con la ayuda de una línea de célula recombinante. La célula deriva originalmente de una línea celular de carcinoma de pulmón humano (A549, ATCC: American Type Culture Collection, Manassas, VA 20108, EE. UU.). La línea celular de prueba se transfecta en forma estable con un vector que contiene el gen informador de luciferasa de *Photinus pyralis* (denominado luciferasa en adelante) bajo el control de un promotor mínimo artificial. El promotor mínimo comprende dos elementos responsables de hipoxia corriente arriba respecto de una caja TATA [Oehme F., Ellinghaus P., Kolkhof P., Smith T.J., Ramakrishnan S., Hütter J., Schramm M., Flamme I., *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 296 (2), 343-9 (2002)]. Bajo el efecto de la hipoxia (por ejemplo por cultivo en presencia de 1 % de oxígeno durante 24 horas) o bajo la acción de inhibidores no selectivos de dioxigenasa (por ejemplo desferroxamina en una concentración de 100 μ M, cloruro de cobalto en una concentración de 100 μ M o éster dietílico de *N*-oxalilglicina en una concentración de 1 mM), la línea celular de prueba produce luciferasa, que puede ser detectada y cuantificada con la ayuda de reactivos de bioluminiscencia adecuados (por ejemplo Steady-Glo® Luciferase Assay System, Promega Corporation, Madison, WI 53711, EE.UU.) y un luminómetro adecuado.

45 Procedimiento de prueba: El día anterior a la prueba, las células se plaquean en una cantidad exactamente calculada de medio de cultivo (DMEM, 10 % de FCS, 2 mM de glutamina) en placas de microtitulación de 384 o 1.536 cavidades y se mantienen en un incubador celular (96 % de humedad atmosférica, 5 % v/v de CO₂, 37 °C). El día de la prueba, se añaden las sustancias de prueba al medio de cultivo en concentraciones graduadas. No se añaden sustancias de prueba a las células en los lotes que sirven como controles negativos. Como control positivo para la determinación de la sensibilidad de las células a los inhibidores, por ejemplo se añade desferroxamina en una concentración final de 100 μ M. De seis a 24 horas después de la transferencia de las sustancias de prueba a las cavidades de las placas de microtitulación, se mide la señal de luz obtenida en el luminómetro. Se grafica la relación dosis/efecto con la ayuda de los valores de medición, que sirven como base para determinar la mitad de la

50

concentración activa máxima (denominada valor EC₅₀).

1.c) Prueba celular funcional *in vitro* de modificación de la expresión génica:

5 A fin de investigar la modificación de la expresión de mRNA específicos en líneas celulares humanas después del tratamiento con sustancias de prueba, se cultivaron las siguientes líneas celulares en placas de 6 o 24 cavidades: células de hepatoma humano (HUH, JCRB Cell Bank, Japón), fibroblastos de riñón embrionario humano (HEK/293, ATCC, Manassas, VA 20108, EE.UU.), células de carcinoma cervical humano (HeLa, ATCC, Manassas, VA 20108, EE. UU.), células endoteliales de vena umbilical humanas (HUVEC, Cambrex, East Rutherford, Nueva Jersey 07073, EE. UU.). Las células se lavaron 24 horas después de la adición de las sustancias de prueba con solución fisiológica con buffer fosfato y se obtuvo el ARN total a partir de ellas mediante el uso de un procedimiento adecuado (por ejemplo reactivo Trizol[®], Invitrogen GmbH, 76131 Karlsruhe, Alemania).

10 Para un típico experimento de análisis, se digirieron con ADNasa I 1 µg de cada uno de los ARN totales obtenidos de esta manera y se tradujeron a un ADN complementario (cADN) mediante el uso de una reacción de transcriptasa inversa adecuada (ImProm-II Reverse Transcription System, Promega Corporation, Madison, WI 53711, EE. UU.). En cada caso se usó 2,5 % del lote de cADN obtenido de esta manera para la reacción en cadena de polimerasa. El nivel de expresión del mRNA de los genes investigados se estudió mediante la *reacción de cadena de polimerasa cuantitativa de tiempo real* [TaqMan-PCR; Heid C.A., Stevens J., Livak K.J., Williams P.M., *Genome Res.* **6** (10), 986-94 (1996)] mediante el uso de un instrumento de detección de secuencia ABI Prism 7700 (Applied Biosystems, Inc.). Las combinaciones de cebador-sonda usadas aquí se generaron mediante el software Primer Express 1.5 (Applied Biosystems, Inc.). Específicamente, se investigaron los mRNA de eritropoyetina, carboanhidrasa IX, lactatodeshidrogenasa A y un factor de crecimiento de células endoteliales vasculares.

Las sustancias de acuerdo con la presente invención condujeron a un significativo incremento dependiente de la dosis del mRNA de los genes inducidos por hipoxia en las células de origen humano.

2. Pruebas *in vivo* para la detección de la acción en el sistema cardiovascular

25 2.a) Prueba *in vivo* de modificación de la expresión génica:

Los compuestos de prueba disueltos en solventes adecuados se administran a ratones o ratas en forma oral por administración por tubo estomacal, por vía intraperitoneal o intravenosa. Las dosis típicas son 0,1, 0,5, 1, 5, 10, 20, 50, 100 y 300 mg de sustancia por kg de peso corporal y administración. Los animales control solo reciben solvente. 4, 8 ó 24 horas después de la administración de la sustancia de prueba se sacrificaron los animales con una sobre dosis de isofluorano y posterior fractura del cuello, y se extrajeron los órganos a investigar. Las partes de los órganos se congelaron por shock en nitrógeno líquido. Se obtuvo el ARN total de las partes de órganos tal como se describe en B.1.a) y esto se traduce a un cADN. El nivel de expresión del mRNA de los genes a investigar se estudió mediante la *reacción en cadena de polimerasa cuantitativa de tiempo real* [TaqMan-PCR; Heid C.A., Stevens J., Livak K.J., Williams P.M., *Genome Res.* **6** (10), 986-94 (1996)] mediante el uso de un instrumento de detección de secuencias ABI Prism 7700 (Applied Biosystems, Inc.).

Las sustancias de acuerdo con la presente invención condujeron a un significativo incremento dependiente de la dosis del mRNA de eritropoyetina en el riñón después de la administración oral o parenteral comparado con el control de placebo.

2.b) Determinación del nivel de eritropoyetina en suero:

40 La sustancia de prueba en un solvente adecuado se administra a ratones o ratas en forma intraperitoneal u oral una o dos veces por día. Las dosis típicas son 0,1, 0,5, 1, 5, 10, 20, 50, 100 y 300 mg de sustancia por kg de peso corporal y administración. Los animales de control con placebo reciben sólo solvente. Antes de la administración y cuatro horas después de la última administración de la sustancia se extraen 50 µl de sangre de los animales del plexo venoso retroorbital o de la vena de la cola, bajo narcosis corta. La sangre se mantiene sin coagular por adición de heparina de litio. El plasma sanguíneo se obtiene por centrifugación. El contenido de eritropoyetina en el plasma sanguíneo se determina mediante la ayuda de eritropoyetina-ELISA (Quantikine[®] Epo Immunoassay murino, R&D Systems, Inc., Minneapolis, EE. UU.) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Los valores de medición se convierten en pg/ml con la ayuda de una medición de referencia registrada para eritropoyetina de ratón.

50 Las sustancias de acuerdo con la presente invención condujeron a un significativo aumento dependiente de la dosis en la eritropoyetina plasmática después de la administración oral y parenteral, comparado con el valor de inicio y el control de placebo.

2.c) Determinación de la composición celular de sangre periférica:

55 La sustancia de prueba en un solvente adecuado se administra a ratones o ratas por vía intraperitoneal u oral una o dos veces por día durante varios días. Las dosis típicas son por ejemplo 0,1, 0,5, 1, 5, 10, 20, 50, 100 y 300 mg de sustancia por kg de peso corporal y administración. Los animales control sólo reciben solvente. Al final del estudio, se extrae sangre de los animales desde el plexo venoso del ángulo del ojo o de la vena de la cola con narcosis corta y se mantiene sin coagular por adición de citrato de sodio. Las concentraciones de eritrocitos, leucocitos y trombocitos se determinan en las muestras de sangre en un aparato de medición adecuado. La concentración de los reticulocitos se determina por análisis microscópico, en cada caso cada 1000 eritrocitos con la ayuda de extendidos sanguíneos teñidos con una solución de tinción adecuada para este fin (KABE Labortechnik, Nümbrecht). Para la determinación del hematocrito se extrae sangre del plexo venoso retroorbital

mediante un capilar de hematocrito y se lee el valor del hematocrito manualmente después de la centrifugación del capilar en una centrífuga adecuada para este fin.

5 Las sustancias de acuerdo con la presente invención condujeron a un incremento significativo dependiente de la dosis del hematocrito, el recuento de eritrocitos y los reticulocitos después de la administración oral y parenteral, comparados con el valor de inicio y el control de placebo.

3. Determinación de la solubilidad

Preparación de la solución de inicio (solución inicial):

10 Se pesan al menos 1,5 mg de la sustancia de prueba exactamente en un vial V de tornillo con boca amplia de 10 mm (de Glastechnik Gräfenroda GmbH, Art. N.º 8004-WM-H/V15µ) con tapa de tornillo de ajuste y tabique, se añade DMSO para obtener una concentración de 50 µg/ml y la mezcla se agita por inversión durante 30 minutos.

Preparación de las soluciones de calibración:

Las etapas de pipeteo requeridas se realizan en una placa de cavidades de 1,2 ml de profundidad (DWP) con 96 cavidades mediante el uso de un robot para manejo de líquidos. El solvente usado es una mezcla de acetonitrilo/agua 8:2.

15 *Preparación de la solución de inicio para soluciones de calibración (solución madre):* 833 µl de la mezcla de solventes se añade a 10 µl de la solución inicial (concentración = 600 µg/ml), y la mezcla se homogeneiza. Para cada sustancia de prueba se preparan diluciones 1:100 en DWP separados, y las diluciones se homogeneizan cada una por su parte.

20 *Solución de calibración 5 (600 ng/ml):* 270 µl de mezcla de solventes se añade a 30 µl de la solución madre, y la mezcla se homogeneiza.

Solución de calibración 4 (60 ng/ml): 270 µl de mezcla de solventes se añade a 30 µl de solución de calibración 5, y la mezcla se homogeneiza.

Solución de calibración 3 (12 ng/ml): 400 µl de mezcla de solventes se añade a 100 µl de solución de calibración 4, y la mezcla se homogeneiza.

25 *Solución de calibración 2 (1.2 ng/ml):* 270 µl de mezcla de solventes se añade a 30 µl de solución de calibración 3, y la mezcla se homogeneiza.

Solución de calibración 1 (0.6 ng/ml): 150 µl de mezcla de solventes se añade a 150 µl de solución de calibración 2, y la mezcla se homogeneiza.

Preparación de las soluciones de muestra:

30 Las etapas de pipeteo requeridas se realizan en un DWP de 1,2 ml con 96 cavidades mediante el uso de un robot de manejo de líquidos. Se añaden 1000 µl de buffer PBS pH 6,5 a 10,1 µl de la solución madre (buffer PBS pH 6,5: 61,86 g de cloruro de sodio, 39,54 g de fosfato de dihidrógeno sodio y 83,35 g de 1 N solución acuosa de hidróxido de sodio pesados en un frasco de medición de 1 litro, el frasco se llena con agua y la mezcla se agita durante aproximadamente 1 hora. A partir de esta solución, se añaden 500 ml a un frasco de medición de 5 litros, y el frasco se llena con agua. Se ajusta el pH a 6,5 mediante el uso de solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio)

Puesta en práctica:

40 Las etapas de pipeteo requeridas se realizan en un DWP de 1,2 ml con 96 cavidades mediante el uso de un robot de manejo de líquidos. Mediante el uso de un agitador ajustable por temperatura, las soluciones de muestra preparadas de esta manera se agitan a 20 °C y 1400 rpm durante 24 horas. A partir de estas soluciones, en cada caso se extraen 180 µl y se transfieren a tubos de centrifuga de polialómero de Beckman. Estas soluciones se centrifugan a aproximadamente 223 000 x g durante 1 hora. De cada solución se muestra se extraen 100 µl del sobrenadante y se diluye a 1:10 y 1:1000 con buffer PBS 6,5.

Análisis:

45 Las muestras se analizan por HPLC/MS-MS. Se realiza la cuantificación mediante el uso de una curva de calibración de cinco puntos del compuesto de prueba. La solubilidad se expresa en mg/l. Secuencia de análisis: 1) blanco (mezcla de solventes); 2) solución de calibración 0,6 ng/ml; 3) solución de calibración 1,2 ng/ml; 4) solución de calibración 12 ng/ml; 5) solución de calibración 60 ng/ml; 6) solución de calibración 600 ng/ml; 7) blanco (mezcla de solventes); 8) solución de muestra 1:1000; 7) solución de muestra 1:10.

Procedimiento HPLC/MS-MS

50 HPLC: Agilent 1100, bomba cuat. (G1311A), automuestreo CTC HTS PAL, desgasificador (G1322A) y termostato de columna (G1316A); columna: Oasis HLB 20 mm x 2,1 mm, 25 µ; temperatura: 40 °C; fase móvil A: agua + 0,5 ml de ácido fórmico/l; fase móvil B: acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico/l; velocidad de flujo: 2,5 ml/min; tiempo de detención 1,5 min; gradiente: 0 min 95 % A, 5 % B; pendiente: 0-0,5 min 5 % A, 95 % B; 0,5-0,84 min 5 % A, 95 % B; pendiente: 0,84-0,85 min 95 % A, 5 % B; 0,85-1,5 min 95 % A, 5 % B.

MS/MS: WATERS Quattro Micro Tandem MS/MS; interfaz Z-Spray API; divisor inicial HPLC-MS 1:20; medición en modo ESI.

C. Ejemplos de formas de realización para composiciones farmacéuticas

Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden convertir en formulaciones farmacéuticas como sigue:

5 **Comprimido:**

Composición:

100 mg del compuesto de acuerdo con la invención, 50 mg de lactosa (monohidrato), 50 mg de almidón de maíz (nativo), 10 mg de polivinilpirrolidona (PVP 25) (BASF, Ludwigshafen, Alemania) y 2 mg de estearato de magnesio.

Peso del comprimido 212 mg. Diámetro 8 mm, radio de curvatura 12 mm.

10 Preparación:

La mezcla de compuesto de acuerdo con la invención, lactosa y almidón se granula con una concentración de 5 % de solución (p/p) de PVP en agua. Después de secar, los gránulos se mezclan con el estearato de magnesio durante 5 minutos. Esta mezcla se presiona con una prensa de comprimidos convencional (para el formato del comprimido véase más arriba). Se usa una fuerza de prensa de 15 kN como valor recomendado para la compresión.

15

Suspensión para administración oral:

Composición:

1000 mg del compuesto de acuerdo con la invención, 1000 mg de etanol (96 %), 400 mg de Rhodigel® (goma xantán de FMC, Pennsylvania, EE. UU.) y 99 g de agua.

20 10 ml de suspensión oral corresponde a una dosis individual de 100 mg del compuesto de acuerdo con la invención.

Preparación:

El Rhodigel se suspende en etanol y el compuesto de acuerdo con la invención se agrega a la suspensión. El agua se añade con agitación. La mezcla se agita durante aproximadamente 6 h hasta que finaliza el aumento de tamaño de Rhodigel.

25

Solución para administración oral:

Composición:

500 mg del compuesto de acuerdo con la invención, 2,5 g de polisorbato y 97 g de polietilenglicol 400. 20 g de solución oral corresponde a una dosis individual de 100 mg del compuesto de acuerdo con la invención.

30 Preparación:

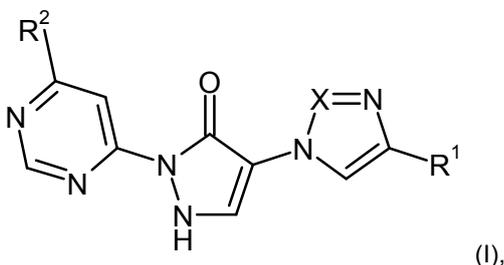
El compuesto de acuerdo con la invención se suspende en una mezcla de polietilenglicol y polisorbato, mientras se agita. La operación de agitación se continúa hasta completar la disolución del compuesto de acuerdo con la invención.

Solución i.v.:

35 El compuesto de acuerdo con la invención se disuelve en una concentración inferior a la solubilidad de saturación en un solvente fisiológicamente aceptable (por ejemplo solución fisiológica isotónica, solución de glucosa al 5 % y/o solución de PEG 400 al 30 %). La solución se somete a filtración estéril y se transfiere a contenedores de inyección estériles y libres de pirógenos.

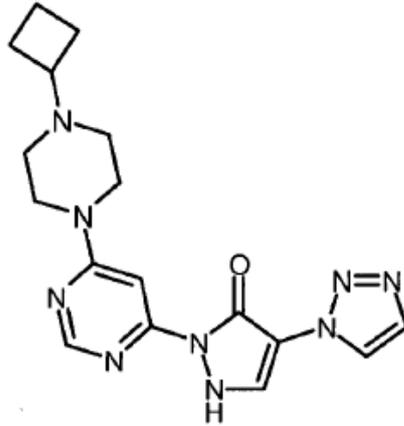
REIVINDICACIONES

1. Compuesto de la fórmula



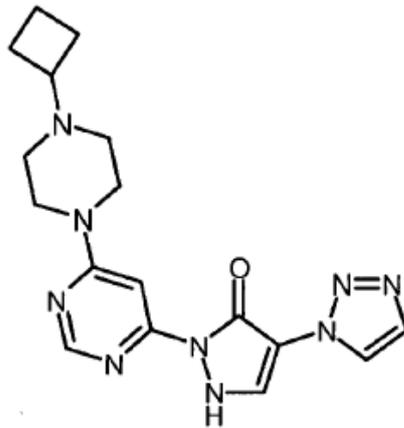
en la que

- 5 X representa N o CH,
 R¹ representa hidrógeno o ciano,
 R² representa piperazin-1-ilo,
 donde piperazin-1-ilo está sustituido con un sustituyente, seleccionándose el sustituyente del grupo que
 consiste en cicloalquilo C₃-C₆,
- 10 o una de sus sales, solvatos o solvatos de sus sales.
2. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque**
 X representa N o CH,
 R¹ representa hidrógeno o ciano,
 R² representa piperazin-1-ilo,
 15 donde piperazin-1-ilo está sustituido en la posición 4 con un sustituyente, seleccionándose el sustituyente del
 grupo que consiste en cicloalquilo C₃-C₆,
 o una de sus sales, solvatos o solvatos de sus sales.
3. Compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, **caracterizado porque**
 X representa N o CH,
 20 R¹ representa hidrogeno,
 R² representa piperazin-1-ilo,
 donde piperazin-1-ilo está sustituido en la posición 4 con un sustituyente, seleccionándose el sustituyente del
 grupo que consiste en cicloalquilo C₃-C₆,
 o una de sus sales, solvatos o solvatos de sus sales.
- 25 4. Compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, **caracterizado porque**
 X representa N o CH,
 R¹ representa hidrógeno o ciano,
 R² representa 4-ciclobutil-piperazin-1-ilo,
 o una de sus sales, solvatos o solvatos de sus sales.
- 30 5. 2-[6-(4-Ciclobutilpiperazin-1-il)pirimidin-4-il]-4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona según la
 reivindicación 1 con la siguiente fórmula



o una de sus sales, solvatos o solvatos de sus sales.

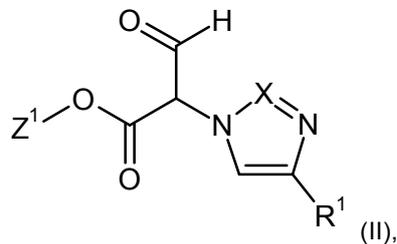
6. 2-[6-(4-Ciclobutilpiperazin-1-il)pirimidin-4-il]-4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona según la reivindicación 5 con la siguiente fórmula



5

7. Proceso para preparar un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales, sus solvatos o solvatos de su sales de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque**

[A] un compuesto de la fórmula

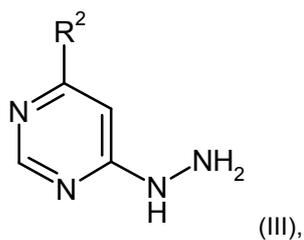


10

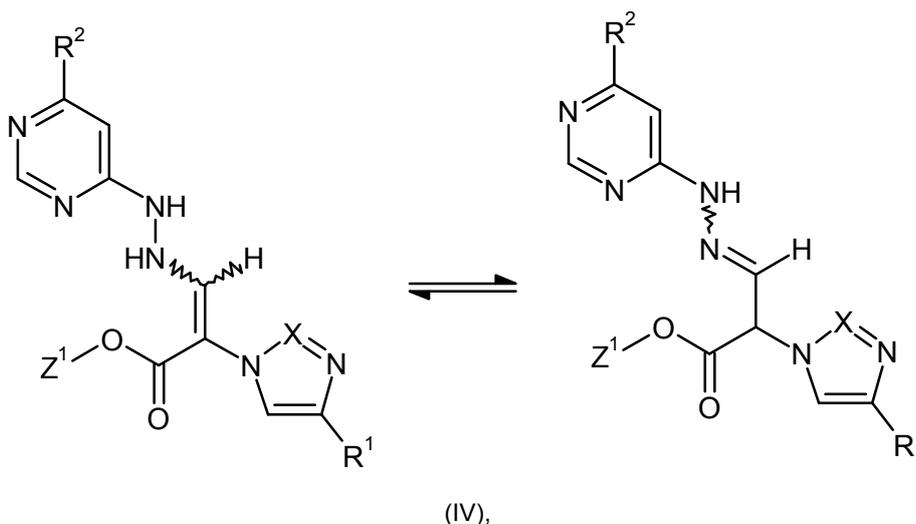
en la que R¹ tiene el significado dado en la reivindicación 1, y

Z¹ representa metilo o etilo,

se hace reaccionar en un solvente inerte, dado el caso, en presencia de un ácido, con un compuesto de la fórmula



en la que R^2 tiene el significado dado en la reivindicación 1,
para dar un compuesto de la fórmula



5

en la que Z^1 , R^1 y R^2 tienen el significado dado en la reivindicación 1,

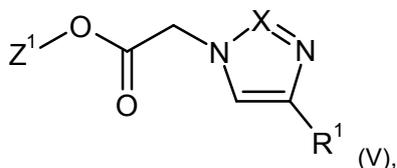
que, ya en las condiciones de esta reacción o en una etapa de reacción posterior bajo la influencia de una base, se cicla para dar el compuesto de la fórmula (I),

10

y el compuesto de la fórmula (I) se convierte, dado el caso, con (i) el solvente y/o (ii) la base o el ácido correspondientes, en una de sus sales, sus solvatos o solvatos de sus sales,

o

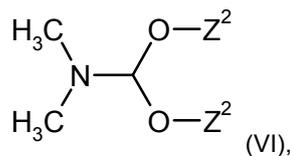
[B] un compuesto de la fórmula



en la que Z^1 y R^1 tienen el significado dado en la reivindicación 1,

15

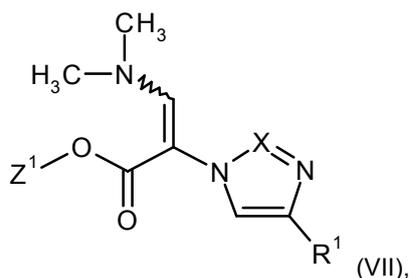
se condensa con un compuesto de la fórmula



en la que

Z^2 representa metilo o etilo,

para dar un compuesto de la fórmula



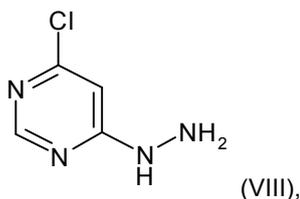
en la que Z¹ y R¹ tienen el significado dado en la reivindicación 1,

y luego se hace reaccionar en presencia de un ácido con un compuesto de la fórmula (III) para dar un compuesto de la fórmula (IV), que, ya en las condiciones de esta reacción o en una etapa de reacción posterior bajo la influencia de una base, se cicla para dar el compuesto de la fórmula (I),

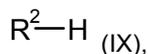
y el compuesto de la fórmula (I) se convierte, dado el caso, con (i) el solvente y/o (ii) la base o el ácido correspondientes, en una de sus sales, sus solvatos o solvatos de sus sales,

o

[C] el compuesto de la fórmula



se hace reaccionar inicialmente, en agua como solvente de un proceso en un solo recipiente, con un compuesto de la fórmula



en la que R² tiene el significado dado en la reivindicación 1,

y luego con un compuesto de la fórmula (VII) para dar un compuesto de la fórmula (I),

y el compuesto de la fórmula (I) se convierte, dado el caso, con (i) el solvente y/o (ii) la base o el ácido correspondientes, en una de sus sales, sus solvatos o solvatos de sus sales.

8. Compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6 para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades.
9. Uso de un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6 para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades.
10. Uso de un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6 para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades cardiovasculares, insuficiencia cardíaca, anemia, enfermedades renales crónicas e insuficiencia renal.
11. Medicamento que comprende un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6 en combinación con un adyuvante farmacéuticamente aceptable, no tóxico e inerte.
12. Medicamento de acuerdo con la reivindicación 11, en combinación con uno o varios otros principios activos seleccionados del grupo que consiste en inhibidores de ACE, antagonistas del receptor de angiotensina II, bloqueantes del receptor beta, antagonistas de calcio, inhibidores de PDE, antagonistas del receptor mineralocorticoide, diuréticos, aspirina, suplementos de hierro, suplementos de vitamina B12 y de ácido fólico, estatinas, derivados de digitalis (digoxina), agentes quimioterapéuticos tumorales y antibióticos.
13. Medicamento de acuerdo con las reivindicaciones 11 o 12 para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades cardiovasculares, insuficiencia cardíaca, anemia, enfermedades renales crónicas e insuficiencia renal.
14. Compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6 para usar en un procedimiento para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades cardiovasculares, insuficiencia cardíaca, anemia, enfermedades renales crónicas e insuficiencia renal.