

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 593 331**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

A61K 31/4155 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.10.2007 PCT/EP2007/008977**

87 Fecha y número de publicación internacional: **02.05.2008 WO08049538**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.10.2007 E 07819045 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.06.2016 EP 2089380**

54 Título: **Dihidropirazononas sustituidas y su uso como inhibidores de la HIF-prolil-4-hidroxilasa**

30 Prioridad:

26.10.2006 DE 102006050513

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
07.12.2016

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**THEDE, KAI;
FLAMME, INGO;
OEHME, FELIX;
ERGÜDEN, JENS-KERIM;
STOLL, FRIEDERIKE;
SCHUHMACHER, JOACHIM;
WILD, HANNO;
KOLKHOF, PETER;
BECK, HARTMUT;
AKBABA, METIN y
JESKE, MARIO**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 593 331 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 y su uso como inhibidores de la HIF-prolil-4-hidroxilasa

La presente solicitud se refiere a nuevos derivados sustituidos de dihidropirazona, a procedimientos para su preparación, así como a su uso para la preparación de fármacos para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, en particular de enfermedades cardiovasculares y hematológicas, de enfermedades renales así como para potenciar la cicatrización de heridas.

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 originarse 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 una insuficiencia cardíaca, una sobrecarga aguda del ventrículo derecho con embolia pulmonar), por una capacidad demasiado baja de transporte de oxígeno por la sangre (por ejemplo como resultado de anemia o intoxicación, por ejemplo con monóxido de carbono), localmente limitada por una reducción del flujo sanguíneo como consecuencia de oclusiones vasculares (estados de isquemia, por ejemplo en general del corazón, de las extremidades inferiores o del cerebro, 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., Springer Verlag, Berlín, 1990].

El organismo humano puede, de manera condicionada, adaptarse de manera aguda y crónica a situaciones de provisión reducida de oxígeno. Además de una 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 a este respecto para la compensación de la deficiencia de oxígeno. Así se incrementa la expresión de varias enzimas de la glicólisis y el transportador de glucosa 1, de manera que aumenta la obtención anaeróbica de ATP y permite la supervivencia a la deficiencia de oxígeno [Schmidt, Thews (ed.), Physiologie des Menschen, 27ª edición, Springer Verlag, Berlín, 1997; Löffler, Petrides (ed.), Biochemie und Pathobiochemie, 7ª edición, Springer Verlag, Berlín, 2003].

Además, la hipoxia conduce al incremento de la expresión del factor de crecimiento de células endoteliales vasculares, VEGF, de manera que 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 insuficiente en el caso de diversas enfermedades cardiovasculares y enfermedades por oclusión vascular [revisión en: Simons y Ware, Therapeutic angio-genesis in cardiovascular disease, Nat. Rev. Drug. Discov. 2 (11), 863-71 (2003)].

Además, en caso 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 en la médula ósea, y con ello se incrementa la capacidad de transporte de oxígeno por la sangre. Este efecto se ha usado y se usa 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 una 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. Así, por ejemplo en pacientes que padecen insuficiencia renal, si bien se produce eritropoyetina en el parénquima renal, sin embargo en cantidades claramente reducidas con respecto a la capacidad de transporte de oxígeno por la sangre, lo que tiene como consecuencia una denominada anemia renal. La anemia renal en particular, pero también las anemias causadas por tumores e infección por VIH se tratan convencionalmente mediante administración parenteral de eritropoyetina recombinante humana (rhEPO). Actualmente no existe ninguna terapia alternativa a esta terapia costosa con un fármaco disponible por vía oral [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 su acción de incremento de la eritropoyesis, la eritropoyetina también ejerce una acción protectora (antiapoptótica) independiente sobre el tejido hipóxico, en particular el corazón y el cerebro. 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 anemia in chronic heart failure, Congest. Heart. Fail. 10 (5),243-7 (2004)].

Los genes descritos anteriormente inducidos por hipoxia tienen la característica común de que el incremento de su expresión en hipoxia se causa por el denominado factor de transcripción inducible por hipoxia (HIF). En el caso de HIF se trata de un factor de transcripción heterodimérico que está constituido por 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 homologas 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 en oxígeno en la célula. En normoxia, la proteína HIF alfa se poliubiquitina y luego se degrada en el proteosoma. En hipoxia, esta degradación está inhibida, de modo que HIF alfa puede dimerizarse con ARNT y puede activar sus genes diana. El dímero de HIF se une según esto a los denominados elementos responsables de la hipoxia (HRE) en las secuencias reguladoras de sus genes diana. Los HRE se definen mediante una secuencia 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 se aclaró por los trabajos de varios grupos de investigadores independientes. El mecanismo está conservado entre especies: HIF alfa se hidroxila por una subclase de prolil-4-hidroxilasas dependientes de oxígeno denominada PHD o EGLN, en dos restos prolilo específicos (P402 y P564 de la subunidad HIF-1 alfa humana). En el caso de las HIF-prolil-4-hidroxilasas se trata de dioxigenasas que convierten 2-oxoglutarato dependientes de hierro [Epstein y col., C. elegans EGL-9 and mammalian homologs define a family of dioxigenases that regulate HIF by prolyl hydroxylation, Cell 107 (1), 43-54 (2001); Bruick y McKnight, A conserved family of prolyl-4-hydroxylases that modify HIF, Science 294 (5545), 1337-40 (2001); Ivan y col., Biochemical purification and pharmacological inhibition of a mammalian prolyl hydroxy-lase acting on hypoxia-inducible factor, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 99 (21), 13459-64 (2002)]. Las enzimas fueron registradas como prolil-hidroxilasas 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-independent dioxigenases, 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 ubiquitina-ligasa, se une a la subunidad de HIF alfa prolilhidroxilada. Dado que la prolil-4-hidroxilación de la subunidad HIF alfa y su posterior degradación se efectúa dependiendo 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) se inducen por transcripción incluso en hipoxia y posiblemente son responsables de la reducción de los niveles de HIF alfa que se observan en 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 con ello es beneficiosa para la terapia de numerosos síndromes patológicos. En el caso de enfermedades del sistema cardiovascular en particular, es de esperar una mejora 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. Una mejora de la vascularización de heridas crónicas promueve el proceso de la curación, especialmente en el caso de úlcera venosa 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 los requisitos exigidos a un fármaco. Según esto se trata o bien de análogos de oxoglutarato competitivos (tal como por ejemplo N-oxalilglicina), que se caracterizan por su muy baja potencia de acción, y por tanto en modelos *in vivo* han demostrado no tener acción en el sentido de una inducción de los genes diana de HIF. O se trata de agentes formadores de complejos de hierro (quelantes), tal como desferroxamina, que actúan como inhibidores no específicos de dioxigenasas que contienen hierro, y aunque llevan a cabo una inducción de los genes diana, tal como por ejemplo eritropoyetina, *in vivo*, evidentemente actúan contra la eritropoyesis al formar complejos con el hierro disponible.

El objetivo de la presente invención es la facilitación de nuevos compuestos que pueden usarse para el tratamiento de enfermedades, en particular enfermedades cardiovasculares y hematológicas.

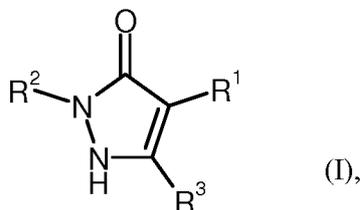
En el contexto de la presente invención se describen ahora compuestos que actúan como inhibidores específicos de las HIF-prolil-4-hidroxilasas y debido a este mecanismo de acción específico provoca *in vivo* tras la administración parenteral u oral la inducción de genes diana de HIF, tales como por ejemplo eritropoyetina, y de los procesos biológicos originados mediante esto, tal como por ejemplo eritropoyesis.

Las 2-heteroaril-4-aril-1,2-dihidropirazononas con 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-dihidro-pirazononas 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 con 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 con estructura parcial de dihidropirazonona para el tratamiento de distintas enfermedades, y los bipirazoles sustituidos con hidroxilo o alcoxilo para el tratamiento de enfermedades neuropsiquiátricas se divulgan en el documento WO 2006/101903. Los derivados de pirazoles sustituidos con

heteroarilo para el tratamiento del dolor y diversas enfermedades del SNC también se describen en los documentos WO 03/051833 y WO 2004/089303. Mientras tanto, en el documento WO 2006/114213 se han divulgado 2,4-dipiridil-1,2-dihidropirazolonas como inhibidores de HIF-prolil 4-hidroxilasas. En R.I. Dowell y col, European Journal of Medicinal Chemistry 28, 513-516 (1993) se describe 5-metil-2-(2-piridinil)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona como inhibidor de la prolil-4-hidroxilasa.

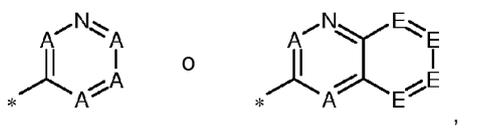
5

Son objeto de la presente invención compuestos de fórmula general (I)



en la que

R¹ representa un grupo heteroarilo de fórmula



10

en la que

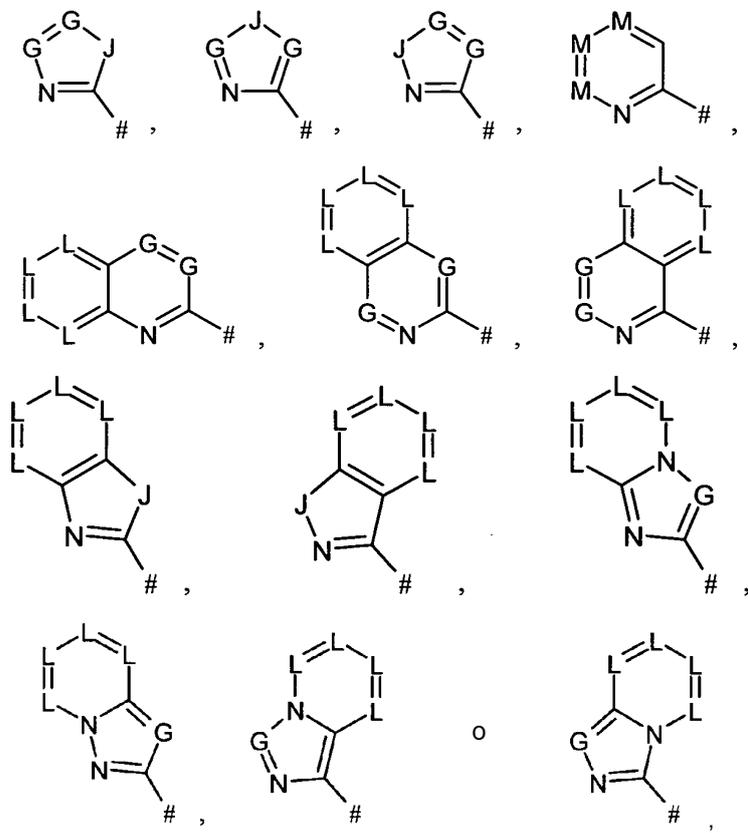
* significa el sitio de unión con el anillo de dihidropirazolona,

A en cada aparición individual significa C-R⁴ o N, representando como máximo dos miembros de anillo A al mismo tiempo N, y

15

E en cada aparición individual significa C-R⁵ o N, representando como máximo dos miembros de anillo E al mismo tiempo N,

R² representa un grupo heteroarilo de fórmula



20

en la que

significa el sitio de unión con el anillo de dihidropirazolona,

G en cada aparición individual significa C-R⁶ o N,

J significa O, S o N-R⁷,

5 L en cada aparición individual significa C-R⁸ o N, representando como máximo dos miembros de anillo L al mismo tiempo N, y

M en cada aparición individual significa C-R⁹ o N en el que en total uno o dos miembros de anillo M representa N, en los que

10 R⁴, R⁶, R⁸ y R⁹ son iguales o distintos y en cada caso individual, independientemente entre sí, representan hidrógeno o un sustituyente seleccionado de la serie halógeno, ciano, nitro, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇), heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, -C(=O)-R¹⁰, -C(=O)-OR¹¹, -C(=O)-NR¹²R¹³, -O-C(=O)-R¹⁴, -O-C(=O)-NR¹⁵R¹⁶, -NR¹⁷-C(=O)-R¹⁸, -NR¹⁹-C(=O)-OR²⁰, -NR²¹-C(=O)-NR²²R²³, -NR²⁴-SO₂-R²⁵, -SO₂-R²⁶, -SO₂-NR²⁷R²⁸, -OR²⁹, -SR³⁰ y -NR³¹R³² en los que

15 (i) alquilo (C₁-C₆) puede estar sustituido por su parte de una a tres veces, de manera igual o distinta, con restos seleccionados de la serie halógeno, ciano, oxo, cicloalquilo (C₃-C₇), heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, -C(=O)-R¹⁰, -C(=O)-OR¹¹, -C(=O)-NR¹²R¹³, -O-C(=O)-R¹⁴, -O-C(=O)-NR¹⁵R¹⁶, -NR¹⁷-C(=O)-R¹⁸, -NR¹⁹-C(=O)-OR²⁰, -NR²¹-C(=O)-NR²²R²³, -NR²⁴-SO₂-R²⁵, -SO₂-R²⁶, -SO₂-NR²⁷R²⁸, -OR²⁹, -SR³⁰ y -NR³¹R³²,

20 pudiendo estar sustituidos los restos cicloalquilo, heterocicloalquilo, fenilo y heteroarilo mencionados en último lugar por su parte en cada caso hasta tres veces, de manera igual o distinta, con halógeno, ciano, alquilo (C₁-C₄), trifluorometilo, hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₄), trifluorometoxilo, oxo, amino, mono-alquil-(C₁-C₄)-amino, di-alquil-(C₁-C₄)-amino, hidroxicarbonilo y/o alcoxi-(C₁-C₄)-carbonilo,

25 (ii) cicloalquilo (C₃-C₇), heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros pueden estar sustituidos por su parte en cada caso de una a tres veces, de manera igual o distinta, con restos seleccionados de la serie alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇), halógeno, ciano, oxo, -C(=O)-R¹⁰, -C(=O)-OR¹¹, -C(=O)-NR¹²R¹³, -O-C(=O)-R¹⁴, -O-C(=O)-NR¹⁵R¹⁶, -NR¹⁷-C(=O)-R¹⁸, -NR¹⁹-C(=O)-OR²⁰, -NR²¹-C(=O)-NR²²R²³, -NR²⁴-SO₂-R²⁵, -SO₂-R²⁶, -SO₂-NR²⁷R²⁸, -OR²⁹, -SR³⁰ y -NR³¹R³²,

30 pudiendo estar sustituido el resto alquilo mencionado en último lugar por su parte hasta tres veces, de manera igual o distinta, con halógeno, ciano, hidroxilo, trifluorometoxilo, alcoxilo (C₁-C₄), amino, mono-alquil-(C₁-C₄)-amino, di-alquil-(C₁-C₄)-amino, hidroxicarbonilo, alcoxi-(C₁-C₄)-carbonilo, cicloalquilo (C₃-C₇), heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, fenilo y/o heteroarilo de 5 o 6 miembros,

35 (iii) R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹⁴, R¹⁵, R¹⁸, R²⁰, R²², R²⁵, R²⁶, R²⁷, R²⁹, R³⁰ y R³¹ independientemente entre sí en cada aparición individual representan un resto seleccionado de la serie hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇), heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros, pudiendo estar sustituidos cicloalquilo (C₃-C₇), heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros por su parte en cada caso hasta tres veces, de manera igual o distinta, con halógeno, ciano, alquilo (C₁-C₄), trifluorometilo, hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₄), trifluorometoxilo, oxo, amino, mono-alquil-(C₁-C₄)-amino, di-alquil-(C₁-C₄)-amino, hidroxicarbonilo y/o alcoxi-(C₁-C₄)-carbonilo

40 y pudiendo estar sustituido alquilo (C₁-C₆) de una a tres veces, de manera igual o distinta, con halógeno, ciano, hidroxilo, trifluorometoxilo, alcoxilo (C₁-C₄), amino, mono-alquil-(C₁-C₄)-amino, di-alquil-(C₁-C₄)-amino, hidroxicarbonilo, alcoxi-(C₁-C₄)-carbonilo, cicloalquilo (C₃-C₇), heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, fenilo y/o heteroarilo de 5 o 6 miembros,

45 en los que el resto heterocicloalquilo mencionado en último lugar puede estar sustituido por su parte hasta dos veces, de manera igual o distinta, con alquilo (C₁-C₄),

(iv) R¹³, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁹, R²¹, R²³, R²⁴, R²⁸ y R³² independientemente entre sí en cada aparición individual representan un resto seleccionado de la serie hidrógeno y alquilo (C₁-C₆),

50 pudiendo estar sustituido alquilo (C₁-C₆) de una a tres veces, de manera igual o distinta, con halógeno, ciano, hidroxilo, trifluorometoxilo, alcoxilo (C₁-C₄), amino, mono-alquil-(C₁-C₄)-amino, di-alquil-(C₁-C₄)-amino, hidroxicarbonilo y/o alcoxi-(C₁-C₄)-carbonilo, y/o en los que

55 (v) R¹² y R¹³, R¹⁵ y R¹⁶, R¹⁷ y R¹⁸, R¹⁹ y R²⁰, R²¹ y R²², R²² y R²³, R²⁴ y R²⁵, R²⁷ y R²⁸ así como R³¹ y R³² pueden formar en cada caso por parejas junto con los átomos a los que están unidos un anillo de heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros que puede estar sustituido de una a tres veces, de manera igual o distinta, con halógeno, ciano, alquilo (C₁-C₄), trifluorometilo, hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₄), trifluorometoxilo, oxo, amino, mono-alquil-(C₁-C₄)-amino, di-alquil-(C₁-C₄)-amino, hidroxicarbonilo y/o alcoxi-(C₁-C₄)-carbonilo,

60 R⁵ en cada caso individual, independientemente entre sí, representa hidrógeno o un sustituyente seleccionado de la serie halógeno, ciano, nitro, alquilo (C₁-C₆), trifluorometilo, hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₆), trifluorometoxilo, amino, mono-alquil-(C₁-C₆)-amino, di-alquil-(C₁-C₆)-amino, hidroxicarbonilo y alcoxi-(C₁-C₆)-carbonilo y

R⁷ representa hidrógeno o un sustituyente seleccionado de la serie alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇),

heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros en los que

(i) alquilo (C₁-C₆) puede estar sustituido por su parte de una a tres veces, de manera igual o distinta, con restos seleccionados de la serie halógeno, ciano, oxo, cicloalquilo (C₃-C₇), heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, -C(=O)-R¹⁰, -C(=O)-OR¹¹, -C(=O)-NR¹²R¹³, -O-C(=O)-R¹⁴, -O-C(=O)-NR¹⁵R¹⁶, -NR¹⁷-C(=O)-R¹⁸, -NR¹⁹-C(=O)-OR²⁰, -NR²¹-C(=O)-NR²²R²³, -NR²⁴-SO₂-R²⁵, -SO₂-R²⁶, -SO₂-NR²⁷R²⁸, -OR²⁹, -SR³⁰ y -NR³¹R³²,

pudiendo estar sustituidos los restos cicloalquilo, heterocicloalquilo, fenilo y heteroarilo mencionados en último lugar por su parte en cada caso hasta tres veces, de manera igual o distinta, con halógeno, ciano, alquilo (C₁-C₄), trifluorometilo, hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₄), trifluorometoxilo, oxo, amino, mono-alquil-(C₁-C₄)-amino, di-alquil-(C₁-C₄)-amino, hidroxicarbonilo y/o alcoxi-(C₁-C₄)-carbonilo,

y
(ii) cicloalquilo (C₃-C₇), heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros pueden estar sustituidos por su parte en cada caso de una a tres veces, de manera igual o distinta, con restos seleccionados de la serie alquilo (C₁-C₆), halógeno, ciano, oxo, -C(=O)-R¹⁰, -C(=O)-OR¹¹, -C(=O)-NR¹²R¹³, -O-C(=O)-R¹⁴, -O-C(=O)-NR¹⁵R¹⁶, -NR¹⁷-C(=O)-R¹⁸, -NR¹⁹-C(=O)-OR²⁰, -NR²¹-C(=O)-NR²²R²³, -NR²⁴-SO₂-R²⁵, -SO₂-R²⁶, -SO₂-NR²⁷R²⁸, -OR²⁹, -SR³⁰ y -NR³¹R³²,

pudiendo estar sustituido el resto alquilo mencionado en último lugar por su parte hasta tres veces, de manera igual o distinta, con halógeno, ciano, hidroxilo, trifluorometoxilo, alcoxilo (C₁-C₄), amino, mono-alquil-(C₁-C₄)-amino, di-alquil-(C₁-C₄)-amino, hidroxicarbonilo, alcoxi-(C₁-C₄)-carbonilo, cicloalquilo (C₃-C₇), heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, fenilo y/o heteroarilo de 5 o 6 miembros,

en los que

(a) R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹⁴, R¹⁵, R¹⁸, R²⁰, R²², R²⁵, R²⁶, R²⁷, R²⁹, R³⁰ y R³¹ independientemente entre sí en cada aparición individual representan un resto seleccionado de la serie hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇), heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros, pudiendo estar sustituidos cicloalquilo (C₃-C₇), heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros por su parte en cada caso hasta tres veces, de manera igual o distinta, con halógeno, ciano, alquilo (C₁-C₄), trifluorometilo, hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₄), trifluorometoxilo, oxo, amino, mono-alquil-(C₁-C₄)-amino, di-alquil-(C₁-C₄)-amino, hidroxicarbonilo y/o alcoxi-(C₁-C₄)-carbonilo y

pudiendo estar sustituido alquilo (C₁-C₆) de una a tres veces, de manera igual o distinta, con halógeno, ciano, hidroxilo, trifluorometoxilo, alcoxilo (C₁-C₄), amino, mono-alquil-(C₁-C₄)-amino, di-alquil-(C₁-C₄)-amino, hidroxicarbonilo, alcoxi-(C₁-C₄)-carbonilo, cicloalquilo (C₃-C₇), heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, fenilo y/o heteroarilo de 5 o 6 miembros,

(b) R¹³, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁹, R²¹, R²³, R²⁴, R²⁸ y R³² independientemente entre sí en cada aparición individual representan un resto seleccionado de la serie hidrógeno y alquilo (C₁-C₆), pudiendo estar sustituido alquilo (C₁-C₆) de una a tres veces, de manera igual o distinta, con halógeno, ciano, hidroxilo, trifluorometoxilo, alcoxilo (C₁-C₄), amino, mono-alquil-(C₁-C₄)-amino, di-alquil-(C₁-C₄)-amino, hidroxicarbonilo y/o alcoxi-(C₁-C₄)-carbonilo, y/o

(c) R¹² y R¹³, R¹⁵ y R¹⁶, R¹⁷ y R¹⁸, R¹⁹ y R²⁰, R²¹ y R²², R²² y R²³, R²⁴ y R²⁵, R²⁷ y R²⁸ así como R³¹ y R³² pueden formar en cada caso por parejas junto con los átomos a los que están unidos un anillo de heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros que puede estar sustituido de una a tres veces, de manera igual o distinta, con halógeno, ciano, alquilo (C₁-C₄), trifluorometilo, hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₄), trifluorometoxilo, oxo, amino, mono-alquil-(C₁-C₄)-amino, di-alquil-(C₁-C₄)-amino, hidroxicarbonilo y/o alcoxi-(C₁-C₄)-carbonilo,

y
R³ representa hidrógeno, alquilo (C₁-C₆) o cicloalquilo (C₃-C₇), así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Los compuestos de acuerdo con la invención son los compuestos de fórmula (I) y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, los compuestos comprendidos por la fórmula (I) de las fórmulas mencionadas a continuación y sus sales solvatos y solvatos de las sales así como los compuestos mencionados a continuación como ejemplos de realización, comprendidos por la fórmula (I) y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, en tanto que no se trate ya, en caso de los compuestos mencionados a continuación, comprendidos por la fórmula (I), de sales, solvatos y solvatos de las sales.

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden existir dependiendo de su estructura en formas estereoisoméricas (enantiómeros, diastereómeros). Por tanto, la invención comprende los enantiómeros o diastereómeros y sus respectivas mezclas. A partir de tales mezclas de enantiómeros y/o diastereómeros pueden aislarse los componentes unitarios estereoisoméricos de manera conocida.

Siempre que los compuestos de acuerdo con la invención puedan existir en formas tautoméricas, la presente invención comprende todas las formas tautoméricas.

Como sales se prefieren en el contexto de la presente invención sales fisiológicamente inocuas de los compuestos de acuerdo con la invención. Están comprendidas también sales que no son adecuadas por sí mismas para las aplicaciones farmacéuticas, sin embargo por ejemplo pueden usarse para el aislamiento o la purificación de los compuestos de acuerdo con la invención.

- 5 Las sales fisiológicamente inocuas de los compuestos de acuerdo con la invención comprenden sales de adición de ácido de ácidos minerales, ácidos carboxílicos y ácidos sulfónicos, por ejemplo sales del ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido naftalenodisulfónico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico y ácido benzoico.
- 10 Las sales fisiológicamente inocuas de los compuestos de acuerdo con la invención comprenden también sales de bases habituales, tales como a modo de ejemplo y preferentemente sales de metal alcalino (por ejemplo sales de sodio y potasio), sales alcalinotérricas (por ejemplo sales de calcio y magnesio) y sales de amonio, derivadas de amoniaco o aminas orgánicas con 1 a 16 átomos de C, tal como a modo de ejemplo y preferentemente etilamina, dietilamina, trietilamina, etildiisopropilamina, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, dicitclohexilamina, dimetilaminoetanol, procaína, dibencilamina, N-metil morfolina, arginina, lisina, etilendiamina y N-metilpiperidina.

Como solvatos se denominan, en el contexto de la invención, aquellas formas de los compuestos de acuerdo con la invención que forman un complejo en estado sólido o líquido mediante coordinación con moléculas de disolvente. Los hidratos son una forma especial de los solvatos en los que se realiza la coordinación con agua. Como solvatos se prefieren, en el contexto de la presente invención, hidratos.

- 20 En el contexto de la presente invención, los sustituyentes tienen, en tanto que no se especifique lo contrario, el siguiente significado:

25 alquilo (C₁-C₆) y alquilo (C₁-C₄) representan en el contexto de la invención un resto alquilo de cadena lineal o ramificado con 1 a 6 o 1 a 4 átomos de carbono. Se prefiere un resto alquilo de cadena lineal o ramificado con 1 a 4 átomos de carbono. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, 1-etilpropilo, *n*-pentilo y *n*-hexilo.

Alcoxilo (C₁-C₆) y alcoxilo (C₁-C₄) representan en el contexto de la invención un resto alcoxilo de cadena lineal o ramificado con 1 a 6 o 1 a 4 átomos de carbono. Se prefiere un resto alcoxilo de cadena lineal o ramificado con 1 a 4 átomos de carbono. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: metoxilo, etoxilo, *n*-propoxilo, isopropoxilo, *n*-butoxilo, *terc*-butoxilo, *n*-pentoxilo y *n*-hexoxilo.

30 Mono-alquil-(C₁-C₆)-amino y mono-alquil-(C₁-C₄)-amino representan en el contexto de la invención un grupo amino con un sustituyente alquilo de cadena lineal o ramificado que presenta de 1 a 6 o de 1 a 4 átomos de carbono. Se prefiere un resto monoalquilamino de cadena lineal o ramificado con 1 a 4 átomos de carbono. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: metilamino, etilamino, *n*-propilamino, isopropilamino, *n*-butilamino, *terc*-butilamino, *n*-pentilamino y *n*-hexilamino.

35 Di-alquil-(C₁-C₆)-amino y di-alquil-(C₁-C₄)-amino representan en el contexto de la invención un grupo amino con dos sustituyentes alquilo iguales o distintos de cadena lineal o ramificados, que presentan en cada caso de 1 a 6 o de 1 a 4 átomos de carbono. Se prefieren restos dialquilamino de cadena lineal o ramificados con en cada caso de 1 a 4 átomos de carbono. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: *N,N*-dimetilamino, *N,N*-dietilamino, *N*-etil-*N*-metilamino, *N*-metil-*N-n*-propilamino, *N*-isopropil-*N-n*-propilamino, *N,N*-diisopropilamino, *N-n*-butil-*N*-metilamino, *N-terc*-butil-*N*-metilamino, *N*-metil-*N-n*-pentilamino y *N-n*-hexilo-*N*-metilamino.

45 Alcoxi-(C₁-C₆)-carbonilo y alcoxi-(C₁-C₄)-carbonilo representan en el contexto de la invención un resto alcoxilo de cadena lineal o ramificado con 1 a 6 o 1 a 4 átomos de carbono, que está enlazado a través de un grupo carbonilo. Se prefiere un resto alcoxycarbonilo de cadena lineal o ramificado con 1 a 4 átomos de carbono en el grupo alcoxilo. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, *n*-propoxycarbonilo, isopropoxycarbonilo, *n*-butoxycarbonilo y *terc*-butoxycarbonilo.

Cicloalquilo (C₃-C₇) y cicloalquilo (C₃-C₆) representan en el contexto de la invención un carbociclo monocíclico, saturado con 3 a 7 o 3 a 6 átomos de carbono de anillo. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

50 Heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros representa en el contexto de la invención un heterociclo mono- o eventualmente bicíclico, saturado o que contiene un doble enlace con en total de 4 a 10 átomos de anillo, que contiene uno o dos heteroátomos de anillo de la serie N, O y/o S y está enlazado a través de un átomo de carbono de anillo o eventualmente un átomo de nitrógeno de anillo. A modo de ejemplo se mencionan: azetidino, oxetanilo, tietanilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, pirazolidinilo, dihidropirazolilo, tetrahidrofurano, tiolanilo, 1,3-oxazolidinilo, 1,3-tiazolidinilo, piperidinilo, tetrahidropiridilo, piperazinilo, tetrahidropirano, dihidropirano, tetrahidropirano, 1,3-dioxanilo, 1,4-dioxanilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, hexahidroazepinilo, hexahidro-1,4-diazepinilo, octahidroazocinilo, octahidropirrol[3,4-b]pirrolilo, octahidroisoindolilo, octahidropirrol[3,4-b]piridilo, hexahidropirrol[3,4-c]piridilo, octahidropirrol[1,2-a]pirazinilo, decahidroisoquinolinilo, octahidropirido[1,2-a]pirazinilo, 7-azabicyclo[2.2.1]heptanilo,

3-azabicyclo[3.2.0]heptanilo, 3-azabicyclo[3.2.1]octanilo, 8-azabicyclo[3.2.1]octanilo, 8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octanilo. Se prefiere en el contexto de la invención un resto heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros monocíclico, saturado con en total de 4 a 7 átomos de anillo que contiene uno o dos heteroátomos de anillo de la serie N, O y/o S y está enlazado a través de un átomo de carbono de anillo o eventualmente un átomo de nitrógeno de anillo. A modo de ejemplo se mencionan: azetidino, oxetanilo, tietanilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, tetrahidrofuranilo, tiolanilo, 1,3-oxazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, 1,3-dioxanilo, 1,4-dioxanilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, hexahidroazepinilo, hexahidro-1,4-diazepinilo. Se prefiere especialmente un resto heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros con en total de 4 a 6 átomos de anillo, que contiene uno o dos heteroátomos de anillo de la serie N y/o O, tal como por ejemplo pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidropiranilo y morfolinilo.

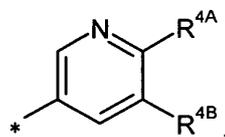
10 Heteroarilo de 5 o 6 miembros representa en el contexto de la invención un heterociclo aromático (compuestos heteroaromáticos) con en total 5 o 6 átomos de anillo, que contiene hasta cuatro heteroátomos de anillo iguales o distintos de la serie N, O y/o S y está enlazado a través de un átomo de carbono de anillo o eventualmente a través de un átomo de nitrógeno de anillo. A modo de ejemplo se mencionan: furilo, pirrolilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo. Se prefieren restos de heteroarilo de 5 o 6 miembros con hasta tres heteroátomos de anillo de la serie N, O y/o S, tal como por ejemplo furilo, tienilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo.

Halógeno incluye en el contexto de la invención flúor, cloro, bromo y yodo. Se prefieren flúor, cloro y bromo, se prefieren especialmente flúor y cloro.

20 Si los restos en los compuestos de acuerdo con la invención están sustituidos, los restos pueden estar sustituidos una o varias veces, en tanto que no se especifique lo contrario. En el contexto de la presente invención se aplica que para todos los restos que aparecen varias veces, su significado sea independiente entre sí. Se prefiere una sustitución con uno, dos o tres sustituyentes iguales o distintos. Se prefiere muy especialmente la sustitución con uno o dos sustituyentes iguales o distintos.

25 Se prefieren en el contexto de la presente invención compuestos de fórmula (I) en la que

R¹ representa un grupo heteroarilo de fórmula

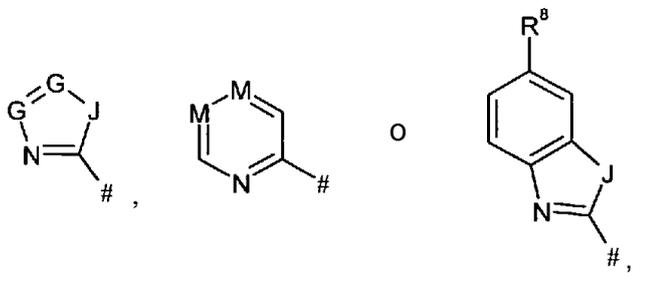


en la que

* significa el sitio de unión con el anillo de dihidropirazolona y

30 R^{4A} y R^{4B} son iguales o distintos y significan, independientemente entre sí, hidrógeno o un sustituyente seleccionado de la serie flúor, cloro, bromo, ciano, alquilo (C₁-C₆), hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₆), trifluorometoxilo, amino, mono-alquil-(C₁-C₆)-amino, di-alquil-(C₁-C₆)-amino, hidroxicarbonilo y alcoxi-(C₁-C₆)-carbonilo, pudiendo estar sustituido el resto alquilo (C₁-C₆) mencionado por su parte hasta tres veces, de manera igual o distinta, con flúor, cloro, bromo, ciano, hidroxilo, trifluorometoxilo, alcoxilo (C₁-C₄), amino, mono-alquil-(C₁-C₄)-amino, di-alquil-(C₁-C₄)-amino, hidroxicarbonilo y/o alcoxi-(C₁-C₄)-carbonilo,

35 R² representa un grupo heteroarilo de fórmula



en la que

significa el sitio de unión con el anillo de dihidropirazolona,

40 G significa en cada caso C-R⁶ o N en el que no más de uno de los dos miembros de anillo G representa N,

J significa O o S,

M significa en cada caso C-R⁹ o N en el que uno de los dos miembros de anillo M representa N y el otro representa C-R⁹,

en los que

45 R⁶ y R⁹ en cada caso individual, independientemente entre sí, representan hidrógeno o un sustituyente

seleccionado de la serie flúor, cloro, bromo, ciano, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, -C(=O)-OR¹¹, -C(=O)-NR¹²R¹³, -O-C(=O)-R¹⁴, -O-C(=O)-NR¹⁵R¹⁶, -NR¹⁷-C(=O)-R¹⁸, -NR¹⁹-C(=O)-OR²⁰, -NR²¹-C(=O)-NR²²R²³, -NR²⁴-SO₂-R²⁵, -OR²⁹ y -NR³¹R³² en los que

5 (i) alquilo (C₁-C₆) puede estar sustituido por su parte de una a tres veces, de manera igual o distinta, con restos seleccionados de la serie flúor, cloro, bromo, ciano, cicloalquilo (C₃-C₆), heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, -C(=O)-OR¹¹, -C(=O)-NR¹²R¹³, -O-C(=O)-R¹⁴, -O-C(=O)-NR¹⁵R¹⁶, -NR¹⁷-C(=O)-R¹⁸, -NR¹⁹-C(=O)-OR²⁰, -NR²¹-C(=O)-NR²²R²³, -NR²⁴-SO₂-R²⁵, -OR²⁹ y -NR³¹R³²,
10 pudiendo estar sustituidos los restos cicloalquilo, heterocicloalquilo, fenilo y heteroarilo mencionados en último lugar por su parte en cada caso hasta dos veces, de manera igual o distinta, con flúor, cloro, bromo, ciano, alquilo (C₁-C₄), trifluorometilo, hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₄), trifluorometoxilo, oxo, amino, mono-alquil-(C₁-C₄)-amino, di-alquil-(C₁-C₄)-amino, hidroxicarbonilo y/o alcoxi-(C₁-C₄)-carbonilo,

15 (ii) cicloalquilo (C₃-C₆), heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros pueden estar sustituidos por su parte en cada caso una o dos veces, de manera igual o distinta, con flúor, cloro, bromo, ciano, alquilo (C₁-C₄), trifluorometilo, hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₄), trifluorometoxilo, oxo, amino, mono-alquil-(C₁-C₄)-amino, di-alquil-(C₁-C₄)-amino, hidroxicarbonilo y/o alcoxi-(C₁-C₄)-carbonilo,

20 (iii) R¹¹, R¹², R¹⁴, R¹⁵, R¹⁸, R²⁰, R²², R²⁵, R²⁹ y R³¹ independientemente entre sí en cada aparición individual representan un resto seleccionado de la serie hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros, pudiendo estar sustituidos cicloalquilo (C₃-C₆), heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros por su parte en cada caso hasta tres veces, de manera igual o distinta, con flúor, cloro, bromo, ciano, alquilo (C₁-C₄), trifluorometilo, hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₄), trifluorometoxilo, oxo, amino, mono-alquil-(C₁-C₄)-amino, di-alquil-(C₁-C₄)-amino, hidroxicarbonilo y/o alcoxi-(C₁-C₄)-carbonilo

25 y pudiendo estar sustituido alquilo (C₁-C₆) de una a tres veces, de manera igual o distinta, con flúor, cloro, bromo, ciano, hidroxilo, trifluorometoxilo, alcoxilo (C₁-C₄), amino, mono-alquil-(C₁-C₄)-amino, di-alquil-(C₁-C₄)-amino, hidroxicarbonilo, alcoxi-(C₁-C₄)-carbonilo, cicloalquilo (C₃-C₆), heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, fenilo y/o heteroarilo de 5 o 6 miembros,

30 (iv) R¹³, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁹, R²¹, R²³, R²⁴ y R³² independientemente entre sí en cada aparición individual representan un resto seleccionado de la serie hidrógeno y alquilo (C₁-C₆), pudiendo estar sustituido alquilo (C₁-C₆) una o dos veces, de manera igual o distinta, con flúor, cloro, bromo, ciano, hidroxilo, trifluorometoxilo, alcoxilo (C₁-C₄), amino, mono-alquil-(C₁-C₄)-amino, di-alquil-(C₁-C₄)-amino, hidroxicarbonilo y/o alcoxi-(C₁-C₄)-carbonilo, y/o en los que

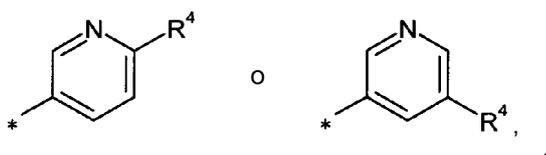
35 (v) R¹² y R¹³, R¹⁵ y R¹⁶, R¹⁷ y R¹⁸, R¹⁹ y R²⁰, R²¹ y R²² y R²³, R²⁴ y R²⁵ así como R³¹ y R³² pueden formar en cada caso por parejas junto con los átomos a los que están unidos un anillo de heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros que puede estar sustituido una o dos veces, de manera igual o distinta, con flúor, cloro, bromo, ciano, alquilo (C₁-C₄), trifluorometilo, hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₄), trifluorometoxilo, oxo, amino, mono-alquil-(C₁-C₄)-amino, di-alquil-(C₁-C₄)-amino, hidroxicarbonilo y/o alcoxi-(C₁-C₄)-carbonilo

40 y R⁸ significa hidrógeno o un sustituyente seleccionado de la serie flúor, cloro, bromo, ciano, alquilo (C₁-C₆), hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₆), trifluorometoxilo, amino, mono-alquil-(C₁-C₆)-amino, di-alquil-(C₁-C₆)-amino, hidroxicarbonilo y alcoxi-(C₁-C₆)-carbonilo, y R³ representa hidrógeno o metilo,

45 así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Se prefieren especialmente en el contexto de la presente invención compuestos de fórmula (I) en la que

R¹ representa un grupo heteroarilo de fórmula

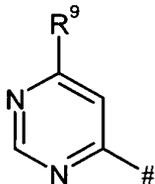


50 en la que

* significa el sitio de unión con el anillo de dihidropirazolona y

R⁴ significa hidrógeno, flúor, cloro, bromo, ciano, alquilo (C₁-C₄), trifluorometilo, hidroxi-metilo, alcoxilo (C₁-C₄), trifluorometoxilo, hidroxicarbonilo o alcoxi-(C₁-C₄)-carbonilo,

R² representa un grupo heteroarilo de fórmula



en la que

significa el sitio de unión con el anillo de dihidropirazolona y

5 R⁹ significa hidrógeno, flúor, cloro, bromo, ciano, alquilo (C₁-C₄), trifluorometilo, hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₄), trifluorometoxilo, amino, mono-alquil-(C₁-C₄)-amino, di-alquil-(C₁-C₄)-amino, hidroxicarbonilo, alcoxi-(C₁-C₄)-carbonilo, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros, pudiendo estar

10 sustituidos alquilo (C₁-C₄) por su parte con hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₄) o amino

y

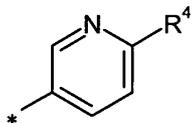
heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros por su parte en cada caso una o dos veces, de manera igual o distinta, con flúor, cloro, bromo, ciano, alquilo (C₁-C₄), trifluorometilo, hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₄), trifluorometoxilo, oxo, amino, mono-alquil-(C₁-C₄)-amino, di-alquil-(C₁-C₄)-amino, hidroxicarbonilo y/o alcoxi-(C₁-C₄)-carbonilo, y

15 R³ representa hidrógeno,

así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Se prefieren especialmente en el contexto de la presente invención también compuestos de fórmula (I) en la que

R¹ representa un grupo heteroarilo de fórmula



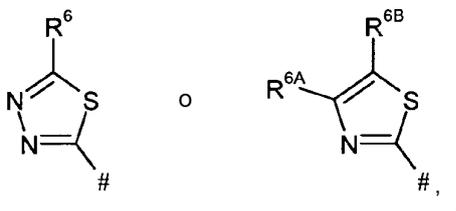
20 en la que

* significa el sitio de unión con el anillo de dihidropirazolona

y

R⁴ hidrógeno, flúor, cloro, bromo, ciano, alquilo (C₁-C₄), trifluorometilo, hidroxi-metilo, alcoxilo (C₁-C₄), trifluorometoxilo, hidroxicarbonilo o alcoxi-(C₁-C₄)-carbonilo,

25 R² representa un grupo heteroarilo de fórmula



en la que

significa el sitio de unión con el anillo de dihidropirazolona y

30 R⁶, R^{6A} y R^{6B} son iguales o distintos y significan, independientemente entre sí, hidrógeno o un sustituyente seleccionado de la serie flúor, cloro, bromo, ciano, alquilo (C₁-C₄), trifluorometilo, hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₄), trifluorometoxilo, amino, mono-alquil-(C₁-C₄)-amino, di-alquil-(C₁-C₄)-amino, hidroxicarbonilo, alcoxi-(C₁-C₄)-carbonilo, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros, pudiendo estar

alquilo (C₁-C₄) por su parte con hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₄) o amino y

35 heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros por su parte en cada caso una o dos veces, de manera igual o distinta, con flúor, cloro, bromo, ciano, alquilo (C₁-C₄), trifluorometilo, hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₄), trifluorometoxilo, oxo, amino, mono-alquil-(C₁-C₄)-amino, di-alquil-(C₁-C₄)-amino, hidroxicarbonilo y/o alcoxi-(C₁-C₄)-carbonilo, y

R³ representa hidrógeno,

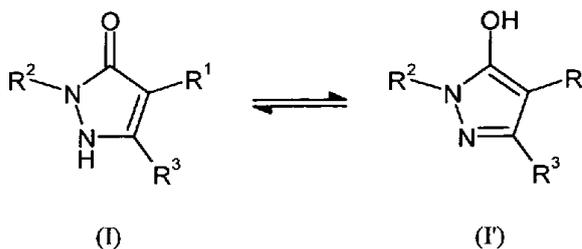
así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Las definiciones de restos indicadas en detalle en las respectivas combinaciones o combinaciones preferentes de restos se sustituyen, independientemente de las respectivas combinaciones de restos indicadas, de manera discrecional también por definiciones de restos de otras combinaciones.

- 5 Se prefieren muy especialmente combinaciones de dos o varios de los intervalos preferentes mencionados anteriormente.

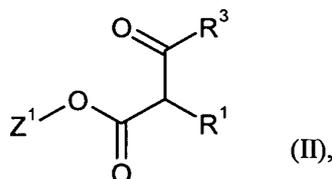
Los derivados de 1,2-dihidropirazol-3-ona de fórmula (I) de acuerdo con la invención pueden encontrarse también en la forma tautomérica 1*H*-pirazol-5-ol (I') (véase el siguiente esquema 1); las dos formas tautoméricas se incluyen de manera explícita por la presente invención.

Esquema 1



10

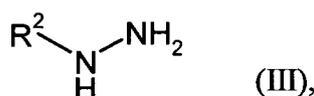
Otro objeto de la invención es un procedimiento para la preparación de los compuestos de acuerdo con la invención de fórmula (I), caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula (II)



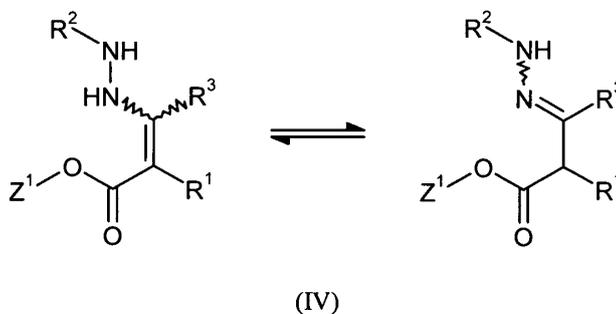
en la que R¹ y R³ presentan los significados indicados anteriormente y

- 15 Z¹ representa metilo o etilo,

en un disolvente inerte eventualmente en presencia de un ácido con un compuesto de fórmula (III)



en la que R² presenta el significado indicado anteriormente, para dar compuestos de fórmula (IV)

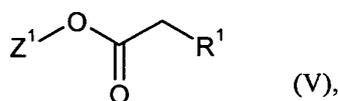


20

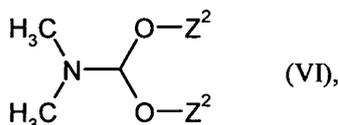
en la que Z¹, R¹, R² y R³ presentan los significados indicados anteriormente, que ciclan ya en estas condiciones de reacción o en una etapa de reacción posterior con la influencia de una base para dar los compuestos de fórmula (I)

- 25 y los compuestos de fórmula (I) se transforman eventualmente con los correspondientes (i) disolventes y/o (ii) bases o ácidos en sus solvatos, sales y/o solvatos de las sales.

Los compuestos de acuerdo con la invención de fórmula (I) en la que R^3 significa hidrógeno, pueden prepararse también porque se condensa en primer lugar un compuesto de fórmula (V)



en la que Z^1 y R^1 presentan los significados indicados anteriormente, con un compuesto de fórmula (VI)

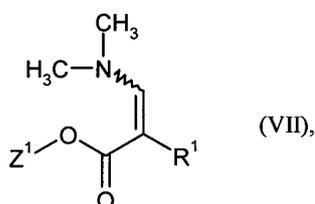


5

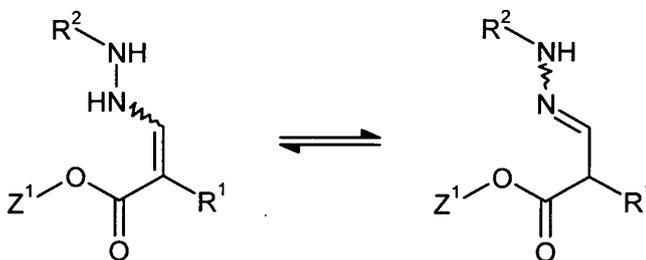
en la que

Z^2 representa metilo o etilo,

para dar compuestos de fórmula (VII)



10 en la que Z^1 y R^1 presentan los significados indicados anteriormente, y a continuación se hace reaccionar en presencia de un ácido con un compuesto de fórmula (III) para dar compuestos de fórmula (IV-A)



(IV-A)

15 en la que Z^1 , R^1 y R^2 presentan los significados indicados anteriormente, que ciclan ya en estas condiciones de reacción o en una etapa de reacción posterior bajo la influencia de una base para dar los compuestos de fórmula (I) en la que R^3 representa hidrógeno.

20 Otros compuestos de acuerdo con la invención pueden prepararse eventualmente también mediante transformaciones de grupos funcionales de sustituyentes individuales, en particular los expuestos en R^1 y R^2 , partiendo de los compuestos de fórmula (I) obtenidos según los procedimientos anteriores. Estas transformaciones se realizan según procedimientos habituales conocidos por el experto y comprenden por ejemplo reacciones tales como sustitución nucleófila o electrófila, oxidación, reducción, hidrogenación, reacciones de acoplamiento catalizadas por metales de transición, alquilación, acilación, aminación, esterificación, disociación de ésteres, eterificación, disociación de éteres, formación de carbonamidas, sulfonamidas, carbamatos y ureas, así como la introducción y eliminación de grupos protectores temporales.

25 Como disolventes inertes para las etapas de procedimiento (II) + (III) \rightarrow (IV), (IV) \rightarrow (I), (VII) + (III) \rightarrow (IV-A) y (IV-A) \rightarrow (I) son adecuados en particular éteres tales como dietiléter, metil-terc-butiléter, 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano y dioxano, o alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol, iso-propanol, n-butanol y terc-butanol. Preferentemente se usan metanol, etanol, tetrahidrofurano o mezclas de estos disolventes.

30 La etapa de procedimiento (V) + (VI) \rightarrow (VII) se realiza preferentemente en dimetilformamida como disolvente o también en presencia de un exceso de (VI) sin otro disolvente. Eventualmente puede realizarse la reacción también ventajosamente con radiación de microondas. La reacción se realiza en general en un intervalo de temperatura de +20 °C a +150 °C, preferentemente a de +80 °C a +120 °C [véase también J.P. Bazureau y col., Synthesis 1998,967;

ibid 2001 (4), 581].

Las etapas de procedimiento (II) + (III) → (IV) y (VII) + (III) → (IV-A) pueden realizarse eventualmente de manera ventajosa con adición de un ácido. Para ello son adecuados ácidos inorgánicos u orgánicos habituales tales como por ejemplo ácido clorhídrico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico o ácido canfor-10-sulfónico. Preferentemente se usan ácido acético o en particular ácido canfor-10-sulfónico o ácido p-toluenosulfónico.

5 La reacción (II) + (III) → (IV) se realiza en general en un intervalo de temperatura von 0 °C a +100 °C, preferentemente a de +10 °C a +50 °C. La reacción (VII) + (III) → (IV-A) se realiza en general en un intervalo de temperatura de +20 °C a +120 °C, preferentemente a de +50 °C a +100 °C.

10 Las secuencias de procedimiento (II) + (III) → (IV) → (I) y (VII) + (III) → (IV-A) → (I) pueden realizarse con realización de reacción en dos etapas o también como reacción en un solo recipiente, sin aislamiento de los compuestos intermedios (IV) o (IV-A). Para esta última variante es adecuada en particular la reacción de los componentes con radiación de microondas; la reacción se realiza según esto en general en un intervalo de temperatura de +50 °C a +200 °C, preferentemente a de +100 °C a +180 °C.

15 Parcialmente se produce un cierre de anillo para dar (I) también ya en la preparación de (IV) o (IV-A); la ciclación puede completarse entonces eventualmente mediante tratamiento in situ de la mezcla de reacción con una base.

20 Como base para una etapa de ciclación separada de este tipo (IV) → (I) o (IV-A) → (I) son adecuadas bases inorgánicas u orgánicas habituales. A esto pertenecen en particular hidróxidos alcalinos tales como por ejemplo hidróxido de sodio o potasio, carbonatos alcalinos o alcalinotérreos tales como carbonato de sodio, potasio, calcio o cesio, alcoholatos alcalinos tales como metanolato de sodio o potasio, metanolato de sodio o potasio o terc-butilato de sodio o de potasio, o hidruros alcalinos tales como hidruro de sodio. Preferentemente se usan metanolato o etanolato de sodio.

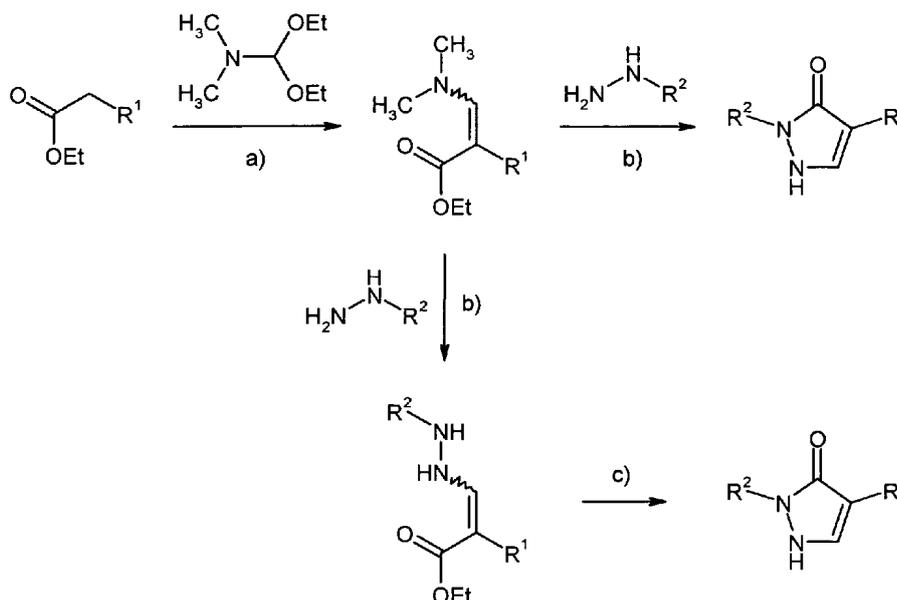
La reacción inducida por bases (IV) → (I) o (IV-A) → (I) se realiza en general en un intervalo de temperatura de 0 °C a +60 °C, preferentemente a de 0 °C a +30 °C.

25 Todas las etapas de procedimiento pueden realizarse a presión normal, elevada o a presión reducida (por ejemplo de 50 a 500 kPa). En general se trabaja a presión normal.

30 Los compuestos de fórmula (II) pueden prepararse según procedimientos habituales en la bibliografía para la acilación de C de ésteres de ácidos carboxílicos a partir de compuestos de fórmula (V). Los compuestos de fórmulas (III), (V) y (VI) pueden obtenerse comercialmente, se conocen en la bibliografía o pueden prepararse en analogía a procedimientos descritos en la bibliografía.

La preparación de los compuestos de acuerdo con la invención puede ilustrarse mediante el siguiente esquema de reacción 2:

Esquema 2



[a): DMF, 16 h, +100 °C; b): etanol, ácido canfor-10-sulfónico catalítico, +78 °C; c): NaOEt, etanol, 1 h, TA].

Los compuestos de acuerdo con la invención muestran un valioso espectro de acción farmacológico imprevisible. Por tanto son adecuados para su uso como fármacos para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades en seres humanos y animales.

5 Los compuestos de acuerdo con la invención se caracterizan como inhibidores específicos de HIF-prolil-4-hidroxilasas.

Debido a sus propiedades farmacológicas, los compuestos de acuerdo con la invención pueden usarse para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades cardiovasculares, en particular de insuficiencia cardiaca, enfermedad de las arterias coronarias, angina de pecho, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, arteriosclerosis, hipertensión esencial, pulmonar y maligna así como enfermedad oclusiva arterial periférica.

10 Los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados además para el tratamiento y/o la profilaxis de trastornos de la formación de la sangre, tales 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 VIH) u otra enfermedad inflamatoria, como por ejemplo artritis reumatoide. Los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados además para el tratamiento coadyuvante de anemias como resultado de
15 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, anemia hemolítica o para el tratamiento coadyuvante de anemias como resultado de trastornos del uso de hierro (anemia siderocrésica) o anemias como resultado de otros trastornos endocrinos (por ejemplo, hipotiroidismo).

20 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 además pueden usarse para el tratamiento y/o la profilaxis de estados de isquemia relacionados con intervenciones quirúrgicas y sus secuelas tras intervenciones quirúrgicas, en particular
25 intervenciones del corazón que usan una máquina corazón-pulmón (por ejemplo operaciones de bypass, implantes de válvulas cardíacas), intervenciones de las arterias carótidas, 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 profilaxis en el caso de intervenciones quirúrgicas con la finalidad de acelerar la cicatrización de heridas y acortar el tiempo de convalecencia.

30 Los compuestos son adecuados además para el tratamiento y la profilaxis de secuelas de estados isquémicos agudos y prolongados del cerebro (por ejemplo accidente cerebrovascular, asfixia perinatal).

Los compuestos pueden usarse además para el tratamiento y/o la profilaxis de cáncer y para el tratamiento y/o la profilaxis del deterioro del estado de salud que ocurre en el curso del tratamiento de cáncer, en particular después de la terapia con agentes citostáticos, antibióticos e irradiaciones.

35 Los compuestos también son adecuados para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades de origen reumático y otras formas patológicas que se cuentan como enfermedades autoinmunitarias y en particular para el tratamiento y/o la profilaxis de un deterioro del estado de salud que ocurre en el curso del tratamiento farmacológico de enfermedades de este tipo.

40 Los compuestos de acuerdo con la invención pueden usarse además para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades del ojo (por ejemplo glaucoma), del cerebro (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 cicatrización de heridas.

Los compuestos son adecuados además para el tratamiento y/o la profilaxis de debilidad física general, hasta caquexia, en particular que se produce en grado extendido en una edad más avanzada.

45 Los compuestos son adecuados además para el tratamiento y/o la profilaxis de la disfunción sexual. Los compuestos son adecuados además para el tratamiento y/o la profilaxis de diabetes mellitus y sus secuelas, tales como por ejemplo macro y microangiopatía diabética, nefropatía y neuropatía diabética.

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

50 En particular, los compuestos de acuerdo con la invención también son adecuados para la profilaxis y el tratamiento de retinopatías en niños prematuros (*Retinopathia prematorum*).

Otro objeto de la presente invención son los compuestos de acuerdo con la invención para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, en particular de las enfermedades mencionadas anteriormente.

Otro objeto de la presente invención es el uso de los compuestos de acuerdo con la invención para la preparación de un fármaco para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, en particular de las enfermedades

mencionadas anteriormente.

5 Los compuestos de acuerdo con la invención pueden usarse solos o, si se requiere, en combinación con otros principios activos. Otro objeto de la presente invención son fármacos que contienen al menos uno de los compuestos de acuerdo con la invención y uno o varios principios activos adicionales, en particular para el tratamiento y/o la prevención de las enfermedades mencionadas anteriormente. Como principios activos de combinación adecuados se mencionan a modo de ejemplo y preferentemente: 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 quimioterápicos antineoplásicos así como antibióticos.

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

15 En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un antagonista de angiotensina AII, tal como a modo de ejemplo y preferentemente losartán, candesartán, valsartán, telmisartán o embusartán.

20 En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención 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, carazolol, sotalol, metoprolol, betaxolol, celiprolol, bisoprolol, carteolol, esmolol, labetalol, carvedilol, adaprolol, landiolol, nebivolol, epanolol o bucindolol.

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

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

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

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

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

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

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

50 Otro objeto de la presente invención son fármacos que contienen al menos un compuesto de acuerdo con la invención, habitualmente junto con uno o varios coadyuvantes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente adecuados, así como su uso para los fines mencionados anteriormente.

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden actuar sistémica o localmente. Para este fin pueden administrarse de manera adecuada, tal como por ejemplo por vía oral, parenteral, pulmonar, nasal, sublingual, lingual, bucal, rectal, dérmica, transdérmica, conjuntival, ótica o como implante o endoprótesis vascular.

Para estas vías de administración, los compuestos de acuerdo con la invención pueden administrarse en formas de administración adecuadas.

5 Para la administración oral son adecuadas formas de administración que suministran los compuestos de acuerdo con la invención de manera rápida y/o modificada, que actúan de acuerdo con el estado de la técnica, que contienen los compuestos de acuerdo con la invención en forma cristalina y/o amorfa y/o disuelta, tales como por ejemplo comprimidos (comprimidos recubiertos o no recubiertos, por ejemplo con recubrimientos resistentes a los jugos gástricos o que se disuelven de manera retardada o insolubles, que controlan la liberación del compuesto de acuerdo con la invención), comprimidos que se disgregan rápidamente en la cavidad bucal o películas/oblas, películas/líofilizados, cápsulas (por ejemplo cápsulas de gelatina duras o blandas), grajeas, gránulos, microgránulos, 10 polvo, emulsiones, suspensiones, aerosoles o soluciones.

La administración parenteral puede efectuarse evitando una etapa de absorción (por ejemplo por vía intravenosa, intraarterial, intracardiaca, intraespinal o intralumbal) o insertando una absorción (por ejemplo por vía intramuscular, subcutánea, intracutánea, percutánea o intraperitoneal). Para la administración parenteral son adecuadas como formas de administración entre otras cosas preparaciones para inyección e infusión en forma de soluciones, 15 suspensiones, emulsiones, líofilizados o polvos estériles.

Para los otros modos de administración son adecuadas por ejemplo formas farmacéuticas para inhalación (entre otros inhaladores de polvo, nebulizadores), pulverizaciones, soluciones o gotas nasales, comprimidos que van a aplicarse por vía lingual, sublingual o bucal, películas/oblas o cápsulas, supositorios, preparaciones óticas u oftálmicas, cápsulas vaginales, suspensiones acuosas (lociones, mezclas para agitar), suspensiones lipófilas, 20 pomadas, cremas, sistemas terapéuticos transdérmicos (por ejemplo parches), leche, pastas, espumas, polvos dispersables, implantes o endoprótesis vasculares.

Se prefieren la administración oral o parenteral, en particular la administración oral y la intravenosa.

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden transformarse en las formas de administración mencionadas. Esto puede efectuarse de manera en sí conocida mediante mezclado con coadyuvantes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente adecuados. A estos coadyuvantes pertenecen entre otros vehículos (por ejemplo celulosa microcristalina, lactosa, manitol), disolventes (por ejemplo polietilenglicoles líquidos), emulsionantes y agentes dispersantes o humectantes (por ejemplo dodecilsulfato de sodio, oleato de polioxisorbitano), aglutinantes (por ejemplo polivinilpirrolidona), polímeros sintéticos y naturales (por ejemplo albúmina), estabilizadores (por ejemplo antioxidantes tales como por ejemplo ácido ascórbico), colorantes (por ejemplo pigmentos inorgánicos tales como por ejemplo óxidos de hierro) y agentes correctores del sabor y/u olor. 25 30

En general ha resultado ventajoso administrar, en caso de administración parenteral, cantidades de aproximadamente 0,001 mg/kg a 1 mg/kg, preferentemente de aproximadamente 0,01 mg/kg a 0,5 mg/kg de peso corporal para lograr resultados eficaces. En caso de administración oral, la dosificación asciende a aproximadamente 0,01 mg/kg a 100 mg/kg, preferentemente de aproximadamente 0,01 mg/kg a 20 mg/kg y de manera muy especialmente preferente de 0,1 mg/kg a 10 mg/kg de peso corporal. 35

Aun así puede ser necesario eventualmente desviarse de las cantidades mencionadas, y concretamente dependiendo del peso corporal, vía de administración, comportamiento individual frente al principio activo, tipo de preparación y momento en o intervalo con el que se realiza la administración. Así puede ser suficiente en algunos casos pasar con menos de las cantidades mínimas mencionadas anteriormente, mientras que en otros casos deben superarse los límites anteriormente mencionados. En el caso de la administración de cantidades superiores puede ser recomendable distribuir éstas en varias administraciones individuales a lo largo del día. 40

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

Los datos de porcentaje en las siguientes pruebas y ejemplos son, siempre que no se indique lo contrario, porcentajes en peso; las partes son partes en peso. Las proporciones de disolventes, proporciones de dilución y datos de concentración de soluciones líquido/líquido se refieren respectivamente al volumen. 45

A. Ejemplos

Abreviaturas y acrónimos:

ac.	acuoso
cat.	catalítico
50 d	día(s)
DCI	ionización química directa (en EM)
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
d. t.	del teórico (en rendimiento)
55 EI	ionización por impacto electrónico (en EM)
ESI	ionización por electropulverización (en EM)

	Et	etilo
	h	hora(s)
	HPLC	cromatografía de líquidos de alta resolución, a alta presión
	conc.	concentrado
5	CL-EM	espectrometría de masas acoplada con cromatografía de líquidos
	proc.	procedimiento
	min	minuto(s)
	EM	espectrometría de masas
	RMN	espectrometría de resonancia nuclear
10	rac	racémico
	R _t	tiempo de retención (en HPLC)
	TA	temperatura ambiente
	TFA	ácido trifluoroacético
	THF	tetrahidrofurano

15 **Procedimientos de CL-EM y HPLC:**

Procedimiento 1:

Instrumento: Micromass Platform LCZ con HPLC Agilent Serie 1100; columna: Thermo Hypersil GOLD 3 μ , 20 mm x 4 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, eluyente 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 % de A; horno: 50 °C; flujo: 0,8 ml/min; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 2:

Tipo de aparato de EM: Micromass ZQ; tipo de aparato de HPLC: HP 1100 Series; UV DAD; columna: Phenomenex Gemini 3 μ 30 mm x 3,00 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, eluyente 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; 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.

Procedimiento 3:

Instrumento: Micromass Quattro LCZ con HPLC Agilent Serie 1100; columna: Phenomenex Synergi 2 μ Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, eluyente 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; 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: 208-400 nm.

Procedimiento 4:

Tipo de aparato de EM: Micromass ZQ; tipo de aparato de HPLC: Waters Alliance 2795; columna: Phenomenex Synergi 2 μ Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, eluyente 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; 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.

Procedimiento 5:

Tipo de aparato de EM: Micromass ZQ; tipo de aparato de HPLC: HP 1100 Series; UV DAD; columna: Phenomenex Synergi 2 μ Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, eluyente 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; 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.

Procedimiento 6:

Tipo de aparato de EM: Micromass ZQ; tipo de aparato de HPLC: Waters Alliance 2795; columna: Phenomenex Synergi 2,5 μ MAX-RP 100A Mercury 20 mm x 4 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, eluyente 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; flujo: 2 ml/min; horno: 50 °C; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 7:

Instrumento: Micromass Quattro Micro MS con HPLC Agilent Serie 1100; columna: Thermo Hypersil GOLD 3 μ 20 mm x 4 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, eluyente 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 (flujo 2,5 ml/min) \rightarrow 5,00 min 100 % de A; horno: 50 °C; flujo: 2 ml/min; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 8:

Tipo de aparato de EM: Waters ZQ; tipo de aparato de HPLC: Agilent 1100 Series; UV DAD; columna: Thermo Hypersil GOLD 3 μ 20 mm x 4 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, eluyente 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 4,1 min 100 % de A; flujo: 2,5 ml/min; horno: 55 $^{\circ}$ C; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 9:

Instrumento: Micromass QuattroPremier con Waters UPLC Acquity; columna: Thermo Hypersil GOLD 1,9 μ 50 mm x 1 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, eluyente 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 % de A; flujo: 0,33 ml/min; horno: 50 $^{\circ}$ C; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 10:

Instrumento: Micromass QuattroPremier con Waters UPLC Acquity; columna: Thermo Hypersil GOLD 1,9 μ 50 mm x 1 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min 100 % de A \rightarrow 0,1 min 100 % de A \rightarrow 1,5 min 10 % de A \rightarrow 2,2 min 10 % de A; flujo: 0,33 ml/min; horno: 50 $^{\circ}$ C; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 11:

Tipo de aparato de EM: Waters ZQ; tipo de aparato de HPLC: Waters Alliance 2795; columna: Phenomenex Onyx Monolithic C18, 100 mm x 3 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min 90 % de A \rightarrow 2 min 65 % de A \rightarrow 4,5 min 5 % de A \rightarrow 6 min 5 % de A; flujo: 2 ml/min; horno: 40 $^{\circ}$ C; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 12:

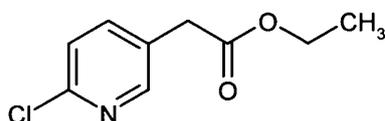
Instrumento: Micromass Quattro LCZ con HPLC Agilent Serie 1100; columna: Phenomenex Synergi 2,5 μ MAX-RP 100A Mercury 20 mm x 4 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min 90 % de A \rightarrow 0,1 min 90 % de A \rightarrow 3,0 min 5 % de A \rightarrow 4,0 min 5 % de A \rightarrow 4,1 min 90 % de A; flujo: 2 ml/min; horno: 50 $^{\circ}$ C; detección UV: 208-400 nm.

Procedimiento 13 (EM-CL preparativa):

Instrumento EM: Waters ZQ 2000; instrumento HPLC: Agilent 1100, acoplamiento de 2 columnas; automuestreador: HTC PAL; columna: YMC-ODS-AQ, 50 mm x 4,6 mm, 3,0 μ m; eluyente A: agua + 0,1 % de ácido fórmico, eluyente B: acetonitrilo + 0,1 % de ácido fórmico; gradiente: 0,0 min 100 % de A \rightarrow 0,2 min 95 % de A \rightarrow 1,8 min 25 % de A \rightarrow 1,9 min 10 % de A \rightarrow 2,0 min 5 % de A \rightarrow 3,2 min 5 % de A \rightarrow 3,21 min 100 % de A \rightarrow 3,35 min 100 % de A; horno: 40 $^{\circ}$ C; flujo: 3,0 ml/min; detección UV: 210 nm.

Compuestos de partida y compuestos intermedios:**Ejemplo 1A**

Éster etílico del ácido (6-cloropiridin-3-il)acético



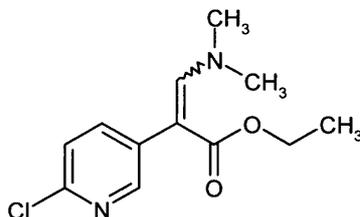
A una mezcla de 270 ml de etanol y 101 ml de ácido sulfúrico conc. se añaden 22,0 g (144 mmol) de (6-cloropiridin-3-il)acetonitrilo y la mezcla de reacción se agita durante 24 h con reflujo. Después se añade gota a gota la mezcla de reacción lentamente con agitación a una mezcla de 350 g de hidrogenocarbonato de sodio y 1 litro de agua. La fase acuosa se extrae con diclorometano (cinco veces en cada caso 400 ml). Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se liberan en un rotavapor del disolvente. Se obtienen 23,1 g (80 % d. t.) del compuesto del título, que se hace reaccionar sin purificación adicional.

RMN- 1 H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 8,32 (d, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,49 (d, 1H), 4,10 (c, 2H), 3,77 (s, 2H), 1,19 (t, 3H).
CL-EM (Método 3): R_t = 1,91 min; EM (ESIpos): m/z = 200 $[M+H]^+$.

45

Ejemplo 2A

Éster etílico del ácido 2-(6-cloropiridin-3-il)-3-(dimetilamino)acrílico



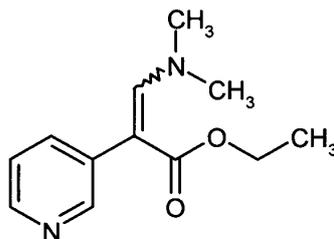
5 Se disuelven 3,99 g (20,0 mmol) del compuesto del ejemplo 1A en 13,7 ml de dimetilformamida-dietil-acetal y se agita la mezcla de reacción con radiación de microondas durante 30 min a 90 °C. Después se concentra en un rotavapor y se cromatografía el residuo a través de gel de sílice 60 (eluyente: diclorometano → diclorometano/metanol 20:1). Rendimiento: 5,06 g (99 % d. t.)

RMN-¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,13 (d, 1H), 7,61 (s, 1 H), 7,58 (dd, 1 H), 7,41 (d, 1 H), 4,01 (c, 2H), 2,70 (s, 6H), 1,12 (t, 3H).

10 CL-EM (Método 3): R_t = 1,98 min; EM (ESIpos): m/z = 255 [M+H]⁺.

Ejemplo 3A

Éster etílico del ácido 3-(dimetilamino)-2-piridin-3-il-acrílico



15 Se calientan 37,4 g (226 mmol) de éster etílico del ácido piridin-3-ilacético en 100 g (679 mmol) de dimetilformamida-acetato de dietilo durante la noche hasta 100 °C. Tras el enfriamiento se concentra y se purifica previamente el residuo en primer lugar por medio de cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente: gradiente de ciclohexano/acetato de etilo 1:1 → acetato de etilo/etanol 9:1). El producto así obtenido se purifica finamente entonces mediante destilación a vacío (0,1 kPa, 200 °C de temperatura de baño).

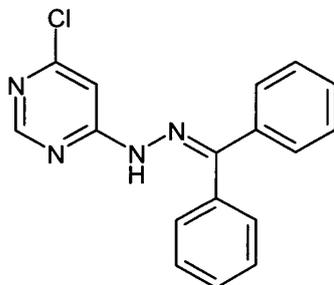
Rendimiento: 35,0 g (70 % d. t.)

20 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,37 (dd, 1H), 8,31 (dd, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,51 (dt, 1H), 7,29 (ddd, 1H), 4,00 (c, 2H), 2,67 (s, 6H), 1,11 (t, 3H).

CL-EM (Método 1): R_t = 2,38 min; EM (ESIpos): m/z = 221 [M+H]⁺.

Ejemplo 4A

Benzofenona-(6-cloropirimidin-4-il)hidrazona



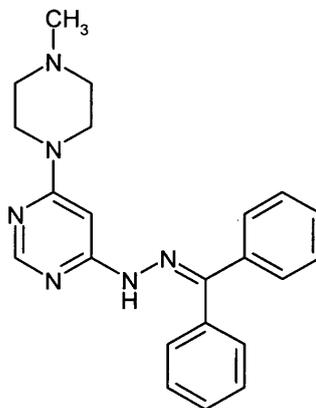
25 Se añaden conjuntamente 10,0 g (67,1 mmol) de 4,6-dicloropirimidina, 14,5 g (73,8 mmol) de benzofenonahidrazona, 9,03 g (94,0 mmol) de *tert*-butilato de sodio, 409 mg (3,36 mmol) de ácido fenilborónico, 301 mg (1,34 mmol) de acetato de paladio(II) así como 384 mg (1,34 mmol) de *rac*-2,2'-bis-(difenilfosfino)-1,1'-binaftalina. Se desgasifica y se airea dos veces con argón, se añaden 400 ml de tolueno seco, desgasificado, se desgasifica y se airea de nuevo dos veces con argón y se calienta durante la noche hasta 90 °C. Tras el enfriamiento se vierte la mezcla de reacción en agua, se extrae la fase acuosa con acetato de etilo, se concentran las fases orgánicas combinadas y se suspende el residuo en una mezcla de diclorometano y dietiléter. El precipitado que queda se separa por filtración con succión (y se descarta), se concentra el filtrado y se purifica el residuo mediante

30

cromatografía en columna en gel de sílice 60 (eluyente: tolueno/acetato de etilo 8:2).
 Rendimiento: 6,00 g (29 % d. t.)
 CL-EM (Método 3): $R_t = 2,86$ min; EM (ESIpos): $m/z = 309$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 5A

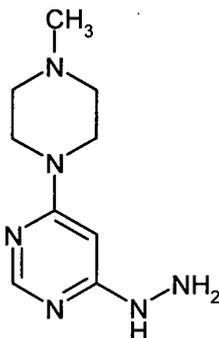
5 Benzofenona-[6-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-4-il]hidrazona



Se añaden conjuntamente 500 mg (1,62 mmol) del compuesto del ejemplo 4A, 178 mg (1,78 mmol) de *N*-metilpiperazina, 58 mg (0,12 mmol) de dicrohexil-(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfina, 22 mg (24 μ mol) de tris-(dibencilidenacetona)-dipaladio y 1,32 g (4,05 mmol) de carbonato de cesio. Se desgasifica y se airea dos veces con argón, se añaden 12,5 ml de una mezcla de *tert*-butanol y tolueno (1:5), se desgasifica y se airea de nuevo dos veces con argón y se calienta durante 24 h hasta 120 °C. A continuación se añaden otra vez 58 mg (0,12 mmol) de dicrohexil-(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfina así como 22 mg (24 μ mol) de tris-(dibencilidenacetona)-dipaladio, se calientan durante la noche hasta 120 °C, se añaden entonces otra vez 324 mg (3,24 mmol) de *N*-metil-piperazina y se calientan durante otra noche hasta 120 °C. Tras el enfriamiento se filtra la mezcla de reacción a través de tierra de diatomeas, se concentra el filtrado y se purifica el residuo por medio de HPLC preparativa (columna RP18; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de 0,1 % de ácido clorhídrico conc.).
 Rendimiento: 312 mg (52 % d. t.)
 CL-EM (Método 5): $R_t = 1,64$ min; EM (ESIpos): $m/z = 373$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 6A

20 4-Hidrazino-6-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidina

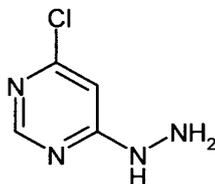


Se calientan 300 mg (808 μ mol) del compuesto del ejemplo 5A en 15 ml de ácido clorhídrico conc. durante 4 h hasta 65 °C. Tras el enfriamiento se lava la mezcla de reacción con diclorometano y se concentra la fase acuosa. Se obtienen 162 mg del producto bruto como clorhidrato. Éste se agita con tris-(2-aminoetil)-amina unida a polímero en diclorometano a TA. Tras la filtración se concentra el filtrado y se seca el residuo a alto vacío.
 Rendimiento: 115 mg (69 % d. t.)
 RMN- 1 H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,93$ (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,13 (s, 2H), 3,48-3,44 (m, 4H), 2,36-2,31 (m, 4H), 2,20 (s, 3H).
 CL-EM (Método 1): $R_t = 0,41$ min; EM (ESIpos): $m/z = 209$ $[M+H]^+$.

30

Ejemplo 7A

4-Cloro-6-hidrazinopirimidina



5 En una solución de 20,0 g (134,3 mmol) de 4,6-dicloropirimidina en 300 ml de etanol se añaden gota a gota con agitación 11,8 ml (12,1 g, 241,6 mmol) de hidrato de hidrazina a TA. Si se produce un enturbiamiento de la solución durante la adición del hidrato de hidrazina, se añade disolvente adicional (aproximadamente 400 ml de etanol). La solución de reacción se agita posteriormente durante 12 h a TA. Para el procesamiento se separa por filtración el sólido precipitado, se lava el residuo del filtro dos veces con en cada caso 150 ml de agua y dos veces con en cada caso 100 ml de dietiléter y se seca el producto a vacío. De la solución madre de hidróxido de sodio concentrada se obtiene otra fracción de producto cristalina.

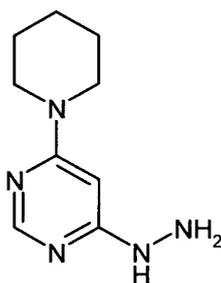
Rendimiento: 16,8 g (87 % d. t.)

CL-EM (Método 1): $R_t = 1,17$ min; EM (ESIpos): $m/z = 145 [M+H]^+$;

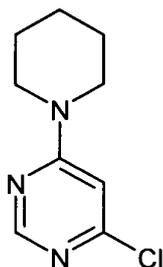
RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8,81$ (s, 1H), 8,17 (s a, 1H), 6,75 (s, 1H), 4,48 (s a, 2H).

Ejemplo 8A

15 4-Hidrazino-6-piperidin-1-ilpirimidina



Etapa a): 4-cloro-6-piperidin-1-ilpirimidina



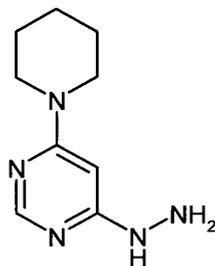
20 Una mezcla de 10,0 g (67,1 mmol) de 4,6-dicloropirimidina y 5,7 g (67,1 mmol) de piperidina en 100 ml de agua se agita durante 16 h a una temperatura de baño de 115 °C. Tras enfriar hasta TA se separa por filtración el precipitado, se lava con agua y se seca a vacío.

Rendimiento: 6,4 g (47 % d. t.) CL-EM (Método 4): $R_t = 2,16$ min; EM (ESIpos): $m/z = 198 [M+H]^+$;

RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8,29$ (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 3,65-3,58 (m, 4H), 1,66-1,62 (m, 2H), 1,60-1,48 (m, 4H).

25

Etapa b): 4-Hidrazino-6-piperidin-1-ilpirimidina



5 En una solución de 6,0 g (30,4 mmol) de 4-cloro-6-piperidin-1-ilpirimidina en 50 ml de etanol se añaden gota a gota con agitación 17,7 ml (18,2 g, 364,2 mmol) de hidrato de hidrazina a TA. La solución de reacción se agita posteriormente durante 16 h a 80 °C. Para el procesamiento se concentra a vacío, el residuo se mezcla mediante agitación en agua, el sólido precipitado se separa por filtración, el residuo de filtro se lava dos veces con en cada caso 150 ml de agua y dos veces con en cada caso 100 ml de dietiléter y el producto se seca a vacío.

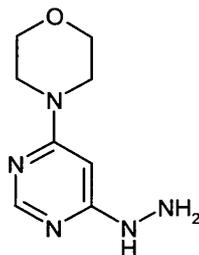
Rendimiento: 4,0 g (69 % d. t.)

CL-EM (Método 1): $R_t = 2,06$ min; EM (ESIpos): $m/z = 194$ $[M+H]^+$;

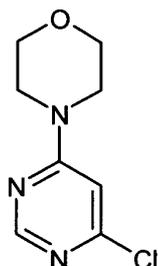
10 RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,91$ (s, 1H), 7,54 (s a, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,11 (s a, 2H), 3,50-3,47 (m, 4H), 1,61-1,58 (m, 2H), 1,51-1,46 (m, 4H).

Ejemplo 9A

4-(6-Hidrazinopirimidin-4-il)morfolina



15 Etapa a): 4-(6-Cloropirimidin-4-il)morfolina

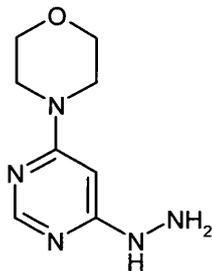


Se disponen 45,0 g (302,1 mmol) de 4,6-dicloropirimidina en 450 ml de agua. Se añaden 26,3 g (302,1 mmol) de morfolina y se agita durante 16 h a 90 °C. Se enfría entonces hasta 0 °C y se separa por filtración el precipitado producido. Se lava el precipitado una vez con 50 ml de agua y se seca al aire.

20 Rendimiento: 51,0 g (85 % d. t.)

CL-EM (Método 4): $R_t = 1,09$ min; EM (ESIpos): $m/z = 200$ $[M+H]^+$;

RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8,35$ (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 3,62 (s, 8H).

Etapa b): 4-(6-Hidrazinopirimidin-4-il)morfolina

Se disponen 53,0 g (0,27 mol) de 4-(6-cloropirimidin-4-il)morfolina en 260 ml de etanol. Se añaden 132,9 g (2,7 mol) de hidrato de hidrazina y se agita durante 16 h con reflujo. Se enfría hasta TA y se separa de manera destilativa la mitad del disolvente. Se enfría entonces hasta 0 °C y se separa por filtración el sólido producido. Se lava posteriormente con etanol frío y se seca el sólido en primer lugar al aire y a continuación a vacío.

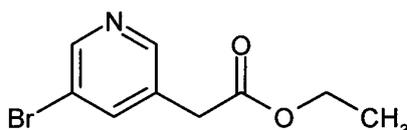
Rendimiento: 35,0 g (68 % d. t.)

CL-EM (Método 1): $R_t = 0,17$ min; EM (ESIpos): $m/z = 196 [M+H]^+$;

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 7,94$ (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,15 (s, 2H), 3,66-3,60 (m, 4H), 3,45-3,37 (m, 4H).

Ejemplo 10A

Éster etílico del ácido (5-bromopiridin-3-il)acético



Se agitan 5,0 g (23,1 mmol) de ácido (5-bromopiridin-3-il)acético en 30 ml de etanol con 25 gotas de ácido sulfúrico conc. durante 16 h en el punto de ebullición. Para el procesamiento se concentra la mezcla de reacción a vacío, se suspende el residuo en acetato de etilo, se lava varias veces con solución semiconcentrada de hidrogenocarbonato de sodio, se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se separa por filtración el agente secante, se separa el disolvente completamente en un rotavapor y se seca el producto durante 16 h a vacío.

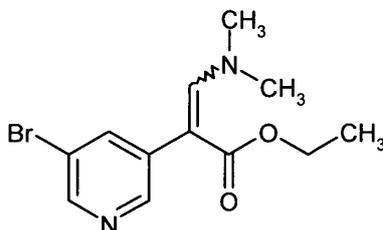
Rendimiento: 5,2 g (91 % d. t.)

CL-EM (Método 1): $R_t = 1,48$ min; EM (ESIpos): $m/z = 246 [M+H]^+$;

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 8,59$ (d, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,00 (dd, 1H), 4,11 (c, 2H), 3,78 (s, 2H), 1,21 (t, 3H).

Ejemplo 11A

Éster etílico del ácido 3-(dimetilamino)-2-(5-bromopiridin-3-il)-acrílico



Se agitan 5,1 g (20,9 mmol) del compuesto del ejemplo 10A en 7,2 ml (6,2 g, 41,8 mmol) de dimetilformamida-dietilacetil durante 16 h a 100 °C de temperatura de baño. Tras el enfriamiento se concentra a vacío, se mezcla mediante agitación el residuo en diisopropiléter, se separa por filtración el sólido y se lava éste finalmente con diisopropiléter. El producto bruto se seca durante 16 h a vacío.

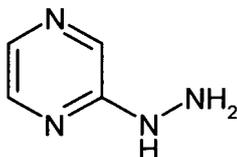
Rendimiento: 6,1 g (73 % d. t.)

CL-EM (Método 7): $R_t = 1,86$ min; EM (ESIpos): $m/z = 299 [M+H]^+$;

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 8,49$ (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,61 (s, 1H), 4,02 (c, 2H), 2,71 (s, 6H), 1,12 (t, 3H).

Ejemplo 12A

2-Hidrazinopirazina



5 A 61,7 g (1,2 mol) de hidrato de hidrazina se añaden gota a gota 20,0 g (174,6 mmol) de cloropirazina y se agitan durante 45 min a 120 °C. A continuación se deja reposar la mezcla durante 24 h a 2 °C. Se separa por filtración el sólido y se lava dos veces con éter de petróleo. Se seca en primer lugar al aire y entonces a alto vacío. El sólido se

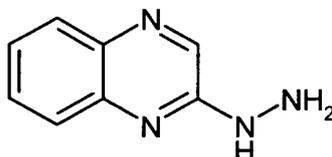
recristaliza a continuación en tolueno y se seca de nuevo a alto vacío.

Rendimiento: 6,5 g (34 % d. t.)

CL-EM (Método 1): $R_t = 0,41$ min; EM (ESIpos): $m/z = 111$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 13A

2-Hidrazinoquinoxalina



15 Se disponen 15,0 g (91,1 mmol) de 2-cloroquinoxalina en 150 ml de etanol. Se añaden 45,6 g (911,3 mmol) de hidrato de hidrazina y se agitan durante 16 h con reflujo. Se enfría después hasta 0 °C, se separa por filtración el sólido producido, se lava éste con etanol y se seca a alto vacío.

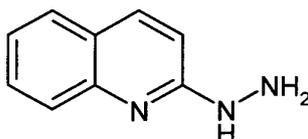
Rendimiento: 11,5 g (79 % d. t.)

CL-EM (Método 1): $R_t = 1,75$ min; EM (ESIpos): $m/z = 161$ $[M+H]^+$;

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 8,70$ (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,60-7,50 (m, 2H), 7,37-7,28 (m, 1H), 4,50-4,38 (m, 2H).

Ejemplo 14A

2-Hidrazinoquinolina



25 Se disponen 21,0 g (128,4 mmol) de 2-cloroquinolina en 210 ml de etanol. Se añaden 64,3 g (1,3 mol) de hidrato de hidrazina y se agitan durante 16 h con reflujo. Se enfría después hasta 0 °C, se separa por filtración el sólido producido y se lava éste con poco etanol. Se seca en primer lugar al aire y a continuación a alto vacío.

Rendimiento: 14,5 g (71 % d. t.)

CL-EM (Método 1): $R_t = 1,95$ min; EM (ESIpos): $m/z = 160$ $[M+H]^+$;

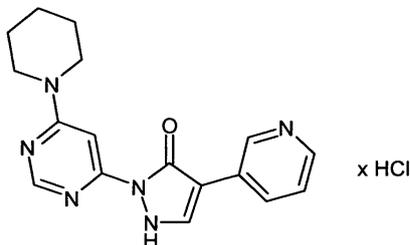
RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 8,08$ (s a, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,57-7,43 (m, 2H), 7,16 (t, 1H), 6,85 (d, 1H), 4,35 (s a, 2H).

30

Ejemplos de realización:

Ejemplo 1

Clorhidrato de 2-(6-piperidin-1-il-pirimidin-4-il)-4-piridin-3-il-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona



- 5 Se disuelven 137 mg (621 μmol) del compuesto del ejemplo 3A, 100 mg (517 μmol) de 4-hidrazino-6-piperidin-1-il-pirimidina [Postovskii, I.Ya., Smirnova, N.B., Doklady Akademii Nauk SSSR 1966, 166, 1136-1139; Chem. Abstr. 64:93457 (1966)] y 12 mg (52 μmol) de ácido canfor-10-sulfónico en 3,5 ml de etanol libre de agua y se calientan durante la noche con reflujo. Tras el enfriamiento se concentra y se purifica el residuo por medio de HPLC preparativa (columna RP18; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua con adición del 0,1 % de ácido clorhídrico conc.). Se obtienen 108 mg (58 % d. t.) del compuesto del título.
- 10 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 9,27 (s, 1H), 8,85 (d, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,45 (d, 1H), 7,93 (dd, 1H), 7,41 (s, 1H), 3,83-3,70 (m, 4H), 1,73-1,56 (m, 6H).
CL-EM (Método 4): R_t = 1,13 min; EM (ESIpos): m/z = 323 [M+H]⁺.

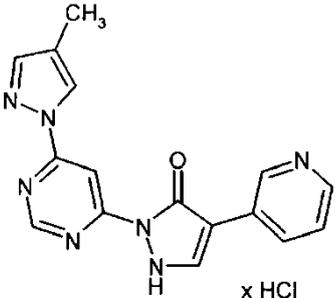
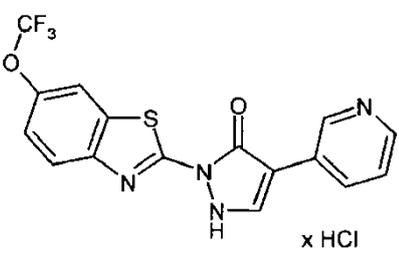
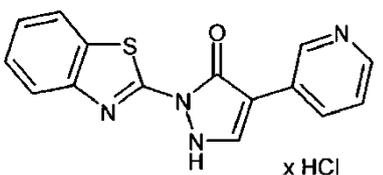
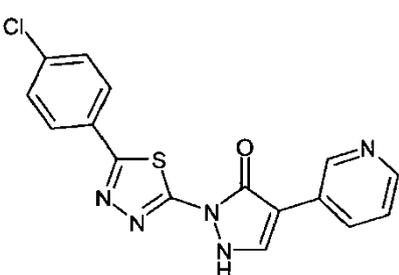
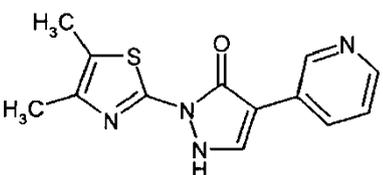
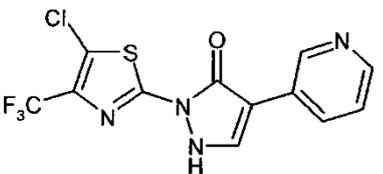
- 15 Los compuestos expuestos en la siguiente tabla 1 se preparan a partir de los correspondientes productos de partida de manera análoga al ejemplo 1. La purificación del respectivo producto bruto puede realizarse por medio de HPLC preparativa con o sin adición del 0,1 % de ácido clorhídrico conc. (procedimiento A). En un procesamiento alternativo se separa por filtración con succión el precipitado producido tras el enfriamiento, se lava con etanol y/o dietiléter, se seca y eventualmente se purifica de manera fina por medio de HPLC preparativa (columna RP18; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua con o sin adición del 0,1 % de ácido clorhídrico conc.) (procedimiento B).

20

Tabla 1

N.º de ejemplo	Estructura	Productos de partida; rendimiento (% d. t.), procedimiento	EM (ESI) [M+H] ⁺ ; CL-EM R _t (proc.)	RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆)
2	 x HCl	3A, a; 19%, A	m/z = 306; 1,08 min (4)	δ = 9,37 (s, 1H), 8,98 (d, 1H), 9,02-8,95 (m, 2H), 8,88 (d, 1H), 8,72 (d, 1H), 8,62 (d, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,96-7,90 (m, 1H), 6,70 (s, 1H).
3	 x HCl	3A, a; 18%, A	m/z = 334; 1,38 min (4)	δ = 9,42 (s, 1H), 9,02-8,95 (m, 3H), 8,90 (s, 1H), 8,67 (d, 1H), 8,03 (dd, 1H), 6,26 (s, 1H), 2,70 (s, 3H), 2,26 (s, 3H).

(Continuación)

N.º de ejemplo	Estructura	Productos de partida; rendimiento (% d. t.), procedimiento	EM (ESI) [M+H] ⁺ ; CL-EM R _t (proc.)	RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆)
4		3A, a; 21%, A	m/z = 320; 1,43 min (3)	δ = 9,40 (s, 1H), 9,00-8,95 (m, 3H), 8,89 (s, 1H), 8,67 (d, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,02 (dd, 1H), 7,83 (s, 1H), 2,14 (s, 3H).
5		3A, b; 4%, A	m/z = 379; 1,63 min (4)	δ = 9,33 (s, 1H), 8,87 (d, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,98-7,90 (m, 2H), 7,48 (d, 1H).
6		3A; 18%, A	m/z = 295; 1,46 min (5)	δ = 9,36 (s, 1H), 8,96-8,88 (m, 2H), 8,61 (d, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,01 (dd, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,53 (t, 1H), 7,41 (t, 1H).
7		3A, c; 10%, B	m/z = 356; 1,72 min (5)	δ = 9,01 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 8,01-7,95 (m, 3H), 7,62-7,57 (m, 2H), 7,17 (dd, 1H).
8		3A, d; 60%, B	m/z = 273; 0,83 min (4)	δ = 9,14 (s, 1H), 8,47-8,35 (m, 2H), 8,33-8,29 (m, 1H), 7,52-7,45 (m, 1H), 2,31(s, 3H), 2,24 (s, 3H).
9		3A, e; 7%, B	m/z = 347; 1,53 min (4)	δ = 9,00 (s, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,29 (dd, 1H).

Se disuelven 148 mg (670 μmol) del compuesto del ejemplo 3A, 100 mg (558 μmol) de 4-hidrazino-6-pirrolidin-1-il-pirimidina [Postovskii, I.Ya., Smirnova, N.B., Doklady Akademii Nauk SSSR 1966, 166, 1136-1139; Chem. Abstr. 64:93457 (1966)] y 13 mg (56 μmol) de ácido canfor-10-sulfónico en 3,7 ml de etanol libre de agua y se calientan durante la noche con reflujo. Tras el enfriamiento se concentra, se suspende el residuo en 5 ml de etanol, se añaden

5 0,25 ml (837 μmol) de una solución etanólica al 21 % de etilato de sodio y se agita durante 1 h a TA. A continuación se ajusta un valor de pH de 5-6 mediante adición de ácido clorhídrico 1 M, se ajusta y se purifica el residuo por medio de HPLC preparativa (columna RP18; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua con adición del 0,1 % de ácido

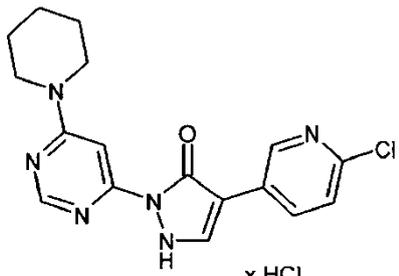
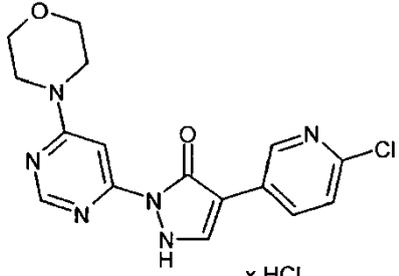
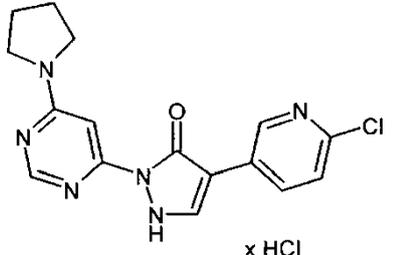
10 clorhídrico conc.). Se obtienen 30 mg (16 % d. t.) del compuesto del título.
RMN- ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 9,26 (s, 1H), 8,83 (d, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,43 (d, 1H), 7,92 (dd, 1H), 7,09 (s, 1H), 3,75-3,45 (m, 4H), 2,10-1,91 (m, 4H).

CL-EM (Método 4): R_t = 0,94 min; EM (ESIpos): m/z = 309 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Los compuestos expuestos en la siguiente tabla 2 se preparan a partir de los correspondientes productos de partida de manera análoga al ejemplo 14. Como alternativa puede usarse como base una correspondiente cantidad de solución metanólica de metanolato de sodio y como disolvente metanol y puede realizarse la purificación por medio de HPLC preparativa sin adición del 0,1 % de ácido clorhídrico conc.

15

Tabla 2

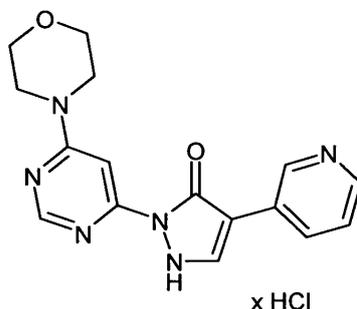
N.º de ejemplo	Estructura	Productos de partida; rendimiento (% d. t.), procedimiento	EM (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$; CL-EM R_t (proc.)	RMN- ^1H (400 MHz, DMSO- d_6)
15	 x HCl	2A, g; 98%	m/z = 357; 2,56 min (3)	δ = 8,89 (d, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,28 (dd, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,42 (s, 1H), 3,74-3,66 (m, 4H), 1,71-1,49 (m, 6H).
16	 x HCl	2A, g; 86%	m/z = 359; 2,09 min (3)	δ = 8,91 (s, 1H), 8,53-8,46 (m, 2H), 8,29 (d, 1H), 7,53-7,44 (m, 2H), 3,74-3,64 (m, 8H).
17	 x HCl	2A, g; 99%	m/z = 343; 2,19 min (3)	δ = 8,88 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,08 (s, 1H), 3,66-3,40 (m, 4H), 2,07-1,90 (m, 4H).

g): 4-hidrazino-6-piperidin-1-il-pirimidina, 4-hidrazino-6-pirrolidin-1-il-pirimidina y 4-hidrazino-6-morfolin-4-il-pirimidina: Postovskii, I.Ya., Smirnova, N.B., Doklady Akademii NaukSSSR 1966, 166, 1136-1139; Chem. Abstr. 64:93457 (1966).

20

Ejemplo 18

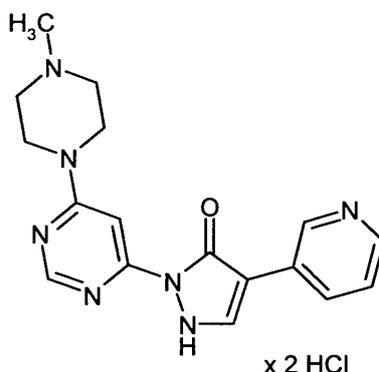
Clorhidrato de 2-(6-morfolin-4-il-pirimidin-4-il)-4-piridin-3-il-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona



- 5 Se disuelven 677 mg (3,07 mmol) del compuesto del ejemplo 3A, 500 mg (2,56 mmol) de 4-hidrazino-6-morfolin-4-il-pirimidina [Postovskii, I.Ya., Smirnova, N.B., Doklady Akademii Nauk SSSR 1966, 166, 1136-1139; Chem. Abstr. 64:93457 (1966)] y 60 mg (256 μ mol) de ácido canfor-10-sulfónico en 20 ml de etanol libre de agua y se calientan durante la noche con reflujo. Tras el enfriamiento se concentra, se suspende el residuo en poco etanol, se separa por filtración con succión el precipitado, se lava con etanol y dietiléter, se suspende de nuevo en metanol, se añade un exceso de una solución 4 N de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano y se concentra de nuevo. Se obtienen así
- 10 423 mg (46 % d. t.) del compuesto del título.
 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 9,29 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,57-8,55 (m, 2H), 8,50 (d, 1H), 7,96 (dd, 1H), 7,47 (s, 1H), 5,20-4,40 (m, 4H), 3,77-3,70 (m, 4H).
 CL-EM (Método 3): R_t = 0,94 min; EM (ESIpos): m/z = 325 [M+H]⁺.

Ejemplo 19

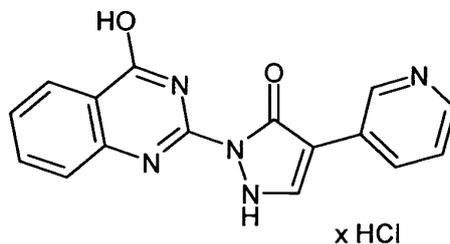
- 15 Diclorhidrato de 2-[6-(4-metilpiperazin-1-il)-pirimidin-4-il]-4-piridin-3-il-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona



- 20 Se disuelven 146 mg (663 μ mol) del compuesto del ejemplo 3A, 115 mg (552 μ mol) del compuesto del ejemplo 6A y 13 mg (55 μ mol) de ácido canfor-10-sulfónico en 5 ml de etanol libre de agua y se calientan durante la noche con reflujo. Tras el enfriamiento se concentra y se purifica el residuo por medio de HPLC preparativa (columna RP18; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua con adición del 0,1 % de ácido clorhídrico conc.). La mezcla obtenida de producto objetivo y compuesto intermedio se disuelve en 5 ml de etanol libre de agua, se mezcla con 109 mg (607 μ mol) de una solución metanólica al 30 % de metanolato de sodio y se agita durante 1 h a TA. A continuación se neutraliza con ácido clorhídrico 1 M, se concentra y se purifica el residuo por medio de HPLC preparativa (columna RP18; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua con adición del 0,1 % de ácido clorhídrico conc.). La mezcla obtenida
- 25 de nuevo de producto objetivo y compuesto intermedio se disuelve de nuevo en 5 ml de etanol libre de agua, se mezcla con 99 mg (552 μ mol) de una solución metanólica al 30 % de metanolato de sodio y se agita durante 2 h a TA. A continuación se neutraliza de nuevo con ácido clorhídrico 1 M, se concentra y se purifica el residuo por medio de HPLC preparativa (columna RP18; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua con adición del 0,1 % de ácido clorhídrico conc.). Se obtienen así 9 mg (4 % d. t.) del compuesto del título.
- 30 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 11,1 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,84 (d, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 7,93 (dd, 1H), 7,64 (s, 1H), 4,62-4,50 (m, 2H), 3,57-3,44 (m, 4H), 3,18-3,05 (m, 2H), 2,81 (s, 3H).
 CL-EM (Método 1): R_t = 1,97 min; EM (ESIpos): m/z = 338 [M+H]⁺.

Ejemplo 20

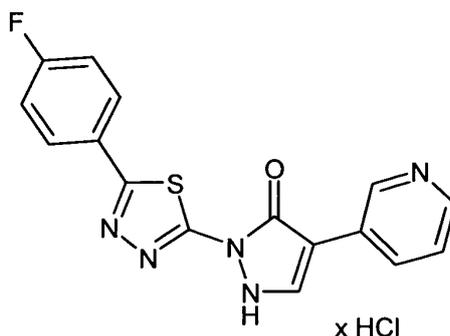
Clorhidrato de 2-(4-hidroxiquinazolin-2-il)-4-piridin-3-il-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona



- 5 Se disuelven 200 mg (908 μmol) del compuesto del ejemplo 3A, 133 mg (757 μmol) de 2-hidrazinoquinazolin-4(3H)-ona y 18 mg (76 μmol) de ácido canfor-10-sulfónico en 5 ml de etanol libre de agua y se calientan durante la noche con reflujo. Tras el enfriamiento se separa por filtración con succión el precipitado, se lava éste con dietiléter, se seca y se purifica previamente el precipitado por medio de HPLC preparativa (columna RP18; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua con adición del 0,1 % de ácido clorhídrico conc.). Las fracciones de producto se concentran, se mezclan con un exceso de una solución 4 N de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano y se concentran de nuevo. El residuo se lava con dietiléter y se seca. Se obtienen 75 mg (28 % d. t.) del compuesto del título.
- 10 RMN- ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 9,10 (s, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,21 (d, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,74 (t, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,48-7,42 (m, 1H), 7,35 (t, 1H).
CL-EM (Método 1): R_t = 2,61 min; EM (ESIpos): m/z = 306 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 21

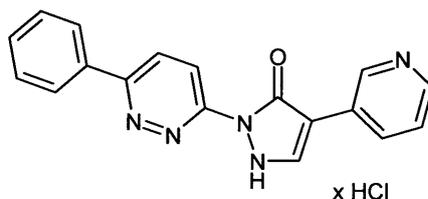
- 15 Clorhidrato de 2-[5-(4-fluorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-4-piridin-3-il-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona



- 20 Se disuelven 200 mg (908 μmol) del compuesto del ejemplo 3A, 159 mg (757 μmol) de 2-(4-fluorofenil)-5-hidrazino-1,3,4-tiadiazol [para la preparación véase el documento WO 2001/062208] y 18 mg (76 μmol) de ácido canfor-10-sulfónico en 5 ml de etanol libre de agua y se calientan durante la noche con reflujo. Tras el enfriamiento se separa el precipitado, se concentra el filtrado, se lava el residuo del filtrado con acetonitrilo y se mezcla con un exceso de una solución 4 N de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano. Tras la nueva concentración se lava el residuo con dietiléter y se seca. Se obtienen 80 mg (31 % d. t.) del compuesto del título.
- 25 RMN- ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 9,27 (s, 1H), 8,79 (d, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,06-8,00 (m, 2H), 7,86 (dd, 1H), 7,43-7,36 (m, 2H).
CL-EM (Método 1): R_t = 2,80 min; EM (ESIpos): m/z = 340 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 22

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



- 30 Se disuelven 142 mg (644 μmol) del compuesto del ejemplo 3A, 100 mg (537 μmol) de 3-hidrazino-6-fenilpiridazina y 13 mg (54 μmol) de ácido canfor-10-sulfónico en 4 ml de etanol libre de agua y se calientan durante la noche con reflujo. Tras el enfriamiento se concentra, se mezcla el residuo con una mezcla de metanol y acetonitrilo y se ajusta un valor de pH de 5 mediante adición de ácido clorhídrico 1 M. El precipitado se separa por filtración con succión y

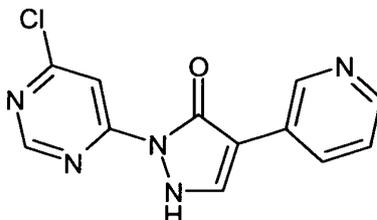
se seca. Se obtienen 123 mg (65 % d. t.) del compuesto del título.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 9,40 (s, 1H), 8,97-8,92 (m, 2H), 8,83 (d, 1H), 8,64 (d, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,21-8,15 (m, 2H), 7,98 (dd, 1H), 7,64-7,54 (m, 3H).

CL-EM (Método 4): R_t = 1,24 min; EM (ESIpos): m/z = 316 [M+H]⁺.

5 Ejemplo 23

2-(6-Cloropirimidin-4-il)-4-piridin-3-il-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona



Se agitan 30,0 g (207,5 mmol) del compuesto del ejemplo 7A y 50,3 g (228,3 mmol) del compuesto del ejemplo 3A en 1000 ml de ácido acético glacial durante 16 h a TA. Para el procesamiento se separa el disolvente en un rotavapor, el residuo se suspende con acetato de etilo, se lava de manera neutra con solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y la fase orgánica se concentra a vacío. Se disuelve el residuo en 1000 ml de etanol, se añaden 42,8 ml (41,1 g, 228,3 mmol) de solución metanólica al 30 % de metilato de sodio y se agita durante 2 h a TA. La mezcla de reacción se ajusta entonces con ácido clorhídrico 1 N a pH 5 y se agita durante 16 h. El precipitado se separa por filtración, el residuo de filtro se lava con agua y etanol y el producto se seca a vacío.

10

15

Rendimiento: 43,5 g (77 % d. t.)

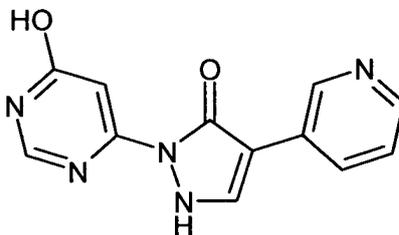
CL-EM (Método 1): R_t = 2,19 min; EM (ESIpos): m/z = 274 [M+H]⁺;

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 9,18 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,22 (t, 1H).

Ejemplo 24

20

2-(6-Hidroxipirimidin-4-il)-4-piridin-3-il-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona



Se agitan 2,8 g (19,6 mmol) del compuesto del ejemplo 7A y 4,3 g (19,6 mmol) del compuesto del ejemplo 3A en 50 ml de ácido acético glacial durante 16 h en el punto de ebullición (125 °C de temperatura de baño). Para el procesamiento se separa por filtración el precipitado formado, se lava el residuo de filtro con dietiléter y se concentra el filtrado en un rotavapor. El residuo del filtrado se disuelve en 50 ml de etanol, se mezcla con 18,5 ml (2,7 g, 39,2 mmol) de solución etanólica al 21 % de etilato de sodio y se agita la solución durante 16 h a TA. Se ajusta la mezcla de reacción después con ácido clorhídrico 1 N a pH 5, se agita posteriormente durante 2 h a TA, entonces se separa por filtración el precipitado, se lava posteriormente el residuo del filtro con agua y etanol y se seca el producto a vacío.

25

30

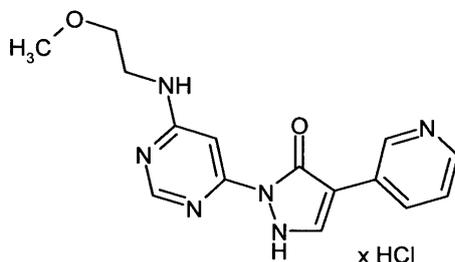
Rendimiento: 2,0 g (40 % d. t.)

CL-EM (Método 1): R_t = 1,84 min; EM (ESIpos): m/z = 256 [M+H]⁺;

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 12,80 (s a, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,22 (s, 1H).

Ejemplo 25

Clorhidrato de 2-{6-[(2-metoxietil)amino]pirimidin-4-il}-4-piridin-3-il-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona



Se agitan 100 mg (0,4 mmol) del compuesto del ejemplo 23, 64 μ l (55 mg, 0,7 mmol) de 2-metoxietilamina y 127 μ l de *N,N*-diisopropiletilamina (94 mg, 0,7 mmol) en 3 ml de *n*-butanol durante 1,5 h con reflujo. El disolvente se separa entonces completamente en un rotavapor. El residuo se mezcla mediante agitación con dietiléter/metanol, el precipitado se separa por filtración y el residuo de filtro se lava con dietiléter. Se mezcla mediante agitación el sólido en 1,5 ml de ácido clorhídrico 1 N, se concentra de nuevo y se seca el producto a vacío.

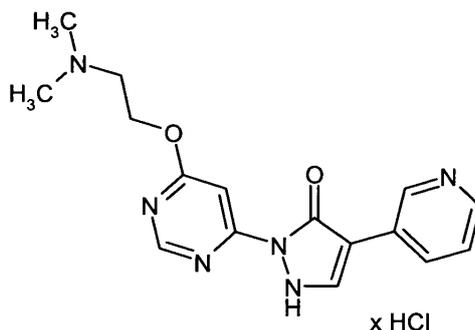
Rendimiento: 87 mg (68 % d. t.)

CL-EM (Método 1): $R_t = 2,11$ min; EM (ESIpos): $m/z = 313$ $[M+H]^+$;

RMN- 1H (400 MHz, D_2O): $\delta = 8,98$ (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,47-8,32 (m, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,81 (t, 1H), 6,91 (s, 1H), 3,73-3,43 (m, 4H), 3,31 (s, 3H).

Ejemplo 26

Clorhidrato de 2-{6-[2-(dimetilamino)etoxi]pirimidin-4-il}-4-piridin-3-il-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona



Una solución de 35 μ l (31 mg, 0,4 mmol) de *N,N*-dimetiletanolamina y 2 ml de THF libre de agua se mezcla con 99 mg (0,4 mmol, al 60 % en aceite mineral) de hidruro de sodio y se agita durante 10 min. Se añaden 100 mg (0,4 mmol) del compuesto del ejemplo 23, se suspenden en 3 ml de THF libre de agua, así como 6 mg (0,02 mmol) de yoduro de tetra-*n*-butilamonio y se agita la mezcla durante 16 h a TA. La mezcla de reacción se mezcla entonces con ácido clorhídrico 1 N y agua, se concentra en un rotavapor y se mezcla mediante agitación el residuo en metanol. El sólido precipitado se separa por filtración y el filtrado se concentra a vacío. El residuo del filtrado se mezcla mediante agitación en dietiléter, el precipitado se separa por filtración y el residuo de filtro se purifica posteriormente por medio de HPLC preparativa (columna RP18; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua con adición del 0,1 % de ácido fórmico). La sal de formiato obtenida según esto del compuesto objetivo se transforma en el clorhidrato mediante adición de 2 ml de ácido clorhídrico 1 M y nueva concentración.

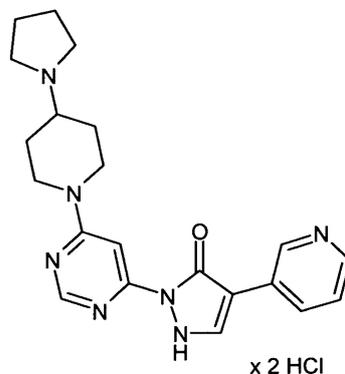
Rendimiento: 121 mg (96 % d. t.)

CL-EM (Método 1): $R_t = 1,83$ min; EM (ESIpos): $m/z = 327$ $[M+H]^+$;

RMN- 1H (400 MHz, D_2O): $\delta = 9,34$ (s, 1H), 8,85 (d, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,02 (dd, 1H), 7,73 (s, 1H), 4,92-4,40 (m, 2H), 3,69 (t, 2H), 3,01 (s, 6H).

Ejemplo 27

Diclorhidrato de 4-piridin-3-il-2-[6-(4-pirrolidin-1-ilpiperidin-1-il)pirimidin-4-il]-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona



5 Se disponen 100 mg (0,4 mmol) del compuesto del ejemplo 23 y 113 mg (0,7 mmol) de 4-pirrolidin-1-il-piperidina en 3 ml de THF. La mezcla de reacción se hace reaccionar en un microondas *single mode* (Emrys Optimizer) durante 24 min a 120 °C. Entonces se concentra la solución de reacción enfriada en un rotavapor y se cromatografía el residuo por medio de HPLC preparativa (columna RP18; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua con adición del 0,1 % de ácido fórmico). La sal de formiato obtenida según esto del compuesto objetivo se mezcla con 1 ml de una solución 4 N de cloruro de hidrógeno en dioxano y se agita durante 30 min a TA. La suspensión se concentra después a vacío y el residuo se seca.

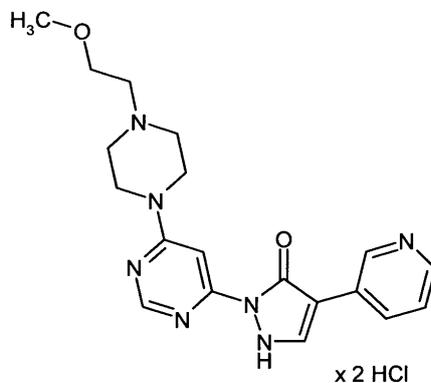
10 Rendimiento: 166 mg (98 % d. t.)

CL-EM (Método 1): $R_t = 1,92$ min; EM (ESIpos): $m/z = 392$ $[M+H]^+$;

RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 11,45$ (s, 1H), 9,48-9,28 (m, 1H), 8,88 (d, 1H), 8,67 (d, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,47 (dd, 1H), 7,50 (s, 1H), 3,57-3,27 (m, 5H), 3,21-2,93 (m, 3H), 2,87-2,83 (m, 1H), 2,28-2,14 (m, 2H), 2,08-1,68 (m, 6H).

15 Ejemplo 28

Diclorhidrato de 2-[6-[4-(2-metoxietil)piperazin-1-il]pirimidin-4-il]-4-piridin-3-il-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona



20 Se disponen 100 mg (0,4 mmol) del compuesto del ejemplo 23 y 113 mg (0,7 mmol) de *N*-(metoxietil)-piperazina en 3 ml de THF. La mezcla de reacción se hace reaccionar en un microondas *single mode* (Emrys Optimizer) durante 20 min a 120 °C. Entonces se concentra la solución de reacción enfriada en un rotavapor y se cromatografía el residuo por medio de HPLC preparativa (columna RP18; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua con adición del 0,1 % de ácido fórmico). La sal de formiato obtenida según esto del compuesto objetivo se mezcla con 1 ml de una solución 4 N de cloruro de hidrógeno en dioxano y se agita durante 30 min a TA. La suspensión se concentra después a vacío y el residuo se seca.

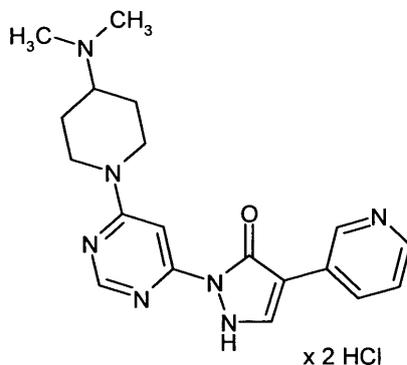
25 Rendimiento: 124 mg (98 % d. t.)

CL-EM (Método 8): $R_t = 0,82$ min; EM (ESIpos): $m/z = 382$ $[M+H]^+$;

RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 11,41$ (s, 1H), 9,86 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,92 (d, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,57 (d, 1H), 7,99 (dd, 1H), 7,62 (s, 1H), 3,82-3,71 (m, 4H), 3,68-3,28 (m, 9H), 3,26-3,10 (m, 2H).

Ejemplo 29

Diclorhidrato de 2-{6-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]pirimidin-4-il]-4-piridin-3-il-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona



5 Se disponen 200 mg (0,7 mmol) del compuesto del ejemplo 23 y 187 mg (1,5 mmol) de 4-(*N*-dimetilamino)piperidina en 3 ml de THF. La mezcla de reacción se hace reaccionar en un microondas *single mode* (Emrys Optimizer) durante 5 min a 180 °C. Entonces se concentra la solución de reacción enfriada en un rotavapor y se cromatografía el residuo por medio de HPLC preparativa (columna RP18; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua con adición del 0,1 % de ácido fórmico). La sal de formiato obtenida según esto del compuesto objetivo se mezcla con 1 ml de una solución 4 N de cloruro de hidrógeno en dioxano y se agita durante 30 min a TA. La suspensión se
10 concentra después a vacío y el residuo se seca.

Rendimiento: 257 mg (80 % d. t.)

CL-EM (Método 9): $R_t = 0,76$ min; EM (ESIpos): $m/z = 366 [M+H]^+$;

15 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 11,32-11,05$ (m, 1H), 9,34 (s, 1H), 9,03 (s a, 1H), 8,87 (d, 1H), 8,58 (s, 2H), 8,49 (d, 1H), 7,95 (dd, 1H), 7,51 (s, 1H), 4,62-4,58 (m, 1H), 3,59-3,33 (m, 2H), 3,13-3,09 (m, 1H), 2,90-2,88 (m, 1H), 2,71 (s, 6H), 2,14-2,10 (m, 2H), 1,95-1,91 (m, 1H), 1,69-1,67 (m, 1H).

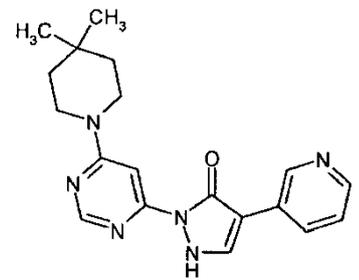
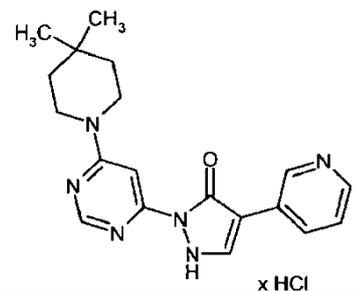
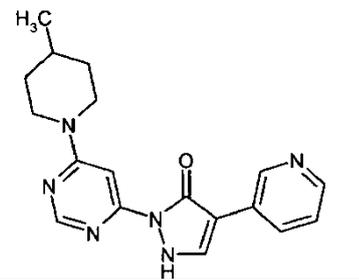
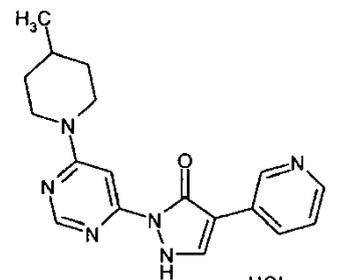
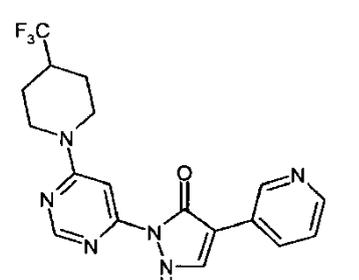
Los compuestos expuestos en la siguiente tabla 3 se obtienen a partir de los correspondientes productos de partida según las siguientes condiciones de reacción o procedimientos de procesamiento:

20 Se hace reaccionar 1 equivalente del compuesto del ejemplo 23 en THF con 2 equivalentes de la correspondiente amina en un microondas *single mode* (Emrys Optimizer) durante 10-30 min a 120 °C. Si se usa una sal de amonio del componente amina como producto de partida, entonces se añade 1 equivalente de *N,N*-diisopropiletilamina. La purificación del respectivo producto bruto de la mezcla de reacción concentrada se realiza mediante extracción con agitación en isopropanol. Se separa por filtración el precipitado obtenido y se lava posteriormente el residuo de filtro con isopropanol y/o diisopropiléter y se obtiene así el producto objetivo como base libre (procedimiento A). En un procesamiento alternativo se purifica el filtrado concentrado o la solución de
25 reacción concentrada por medio de HPLC preparativa (columna RP18; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua con adición del 0,1 % de ácido fórmico). La sal de formiato obtenida según esto se mezcla a continuación con una solución 4 N de cloruro de hidrógeno en dioxano y se agita durante 30 min a TA. La suspensión se concentra entonces a vacío y el residuo se seca (procedimiento B).

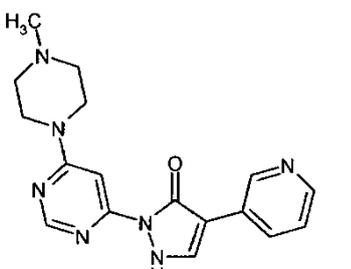
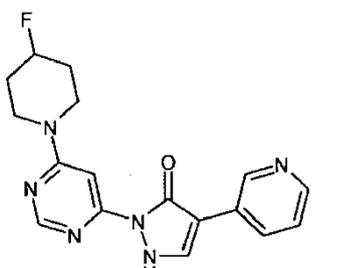
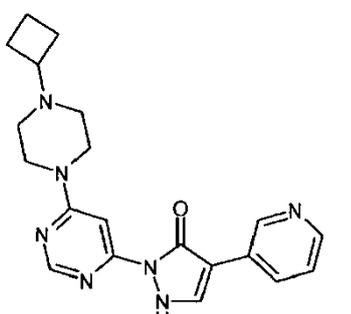
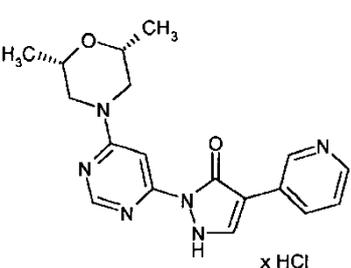
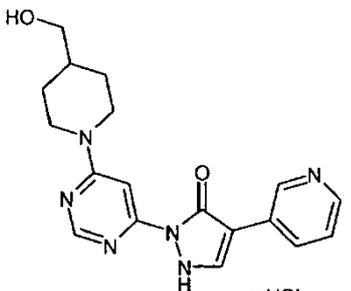
30 Como alternativa se disuelven 1 equivalente del compuesto del ejemplo 23 y 2 equivalentes del componente amina en THF y se hacen reaccionar durante 5 min a 180 °C en un microondas *single mode* (Emrys Optimizer). Se concentra la mezcla de reacción entonces y se purifica el producto bruto por medio de HPLC preparativa (columna RP18; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua con adición del 0,1 % de ácido fórmico). La sal de formiato obtenida según esto del compuesto objetivo se mezcla con una solución 4 N de cloruro de hidrógeno en dioxano y se agita durante 30 min a TA. La suspensión se concentra entonces a vacío y el residuo se seca (procedimiento C).

35

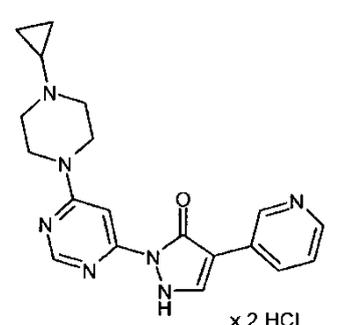
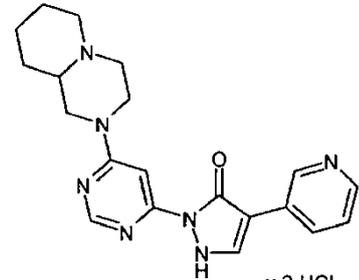
Tabla 3

N.º de ejemplo	Estructura	Rendimiento (% d. t.) [procedimiento]	EM (ESI) [M+H] ⁺ ; CL-EM R _t (proc.)	RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆)
30		42% [A]	m/z = 351; 1,58 min (8)	δ=9,03 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,33 (d, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,41 (s a, 1H), 7,34 (dd, 1H), 3,70-3,68 (m, 4H), 1,41-1,37 (m, 4H), 0,99 (s, 6H).
31		42% [B]	m/z = 351; 1,57 min (8)	δ = 9,28 (s, 1H), 8,84 (d, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,49-8,43 (m, 2H), 7,93 (dd, 1H), 7,41 (s, 1H), 3,79-3,75 (m, 4H), 1,44-1,40 (m, 4H), 1,01 (s, 6H).
32		17% [A]	m/z = 337; 2,69 min (1)	δ = 9,01 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,20 (dd, 1H), 2,94-2,90 (m, 2H), 1,71-1,53 (m, 4H), 1,30-1,27 (m, 1H), 1,18-1,01 (m, 2H), 0,99-0,83 (m, 3H).
33		26% [B]	m/z = 337; 1,44 min (8)	δ = 9,28 (s, 1H), 8,84 (d, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,49-8,42 (m, 2H), 7,93 (dd, 1H), 7,42 (s, 1H), 3,13-3,11 (m, 2H), 1,85-1,69 (m, 4H), 1,28-1,05 (m, 3H), 0,95 (d, 3H).
34		54% [B]	m/z = 391; 2,75 min (8)	δ = 9,30 (s, 1H), 8,86 (d, 1H), 8,54 (s, 2H), 8,49 (d, 1H), 7,94 (dd, 1H), 7,48 (s, 1H), 4,57-4,55 (m, 2H), 3,18-3,14 (m, 2H), 2,79-2,77 (m, 1H), 2,02-1,99 (m, 2H), 1,49-1,47 (m, 2H).

(Continuación)

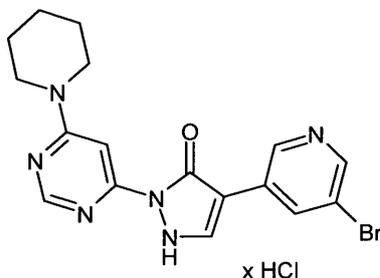
N.º de ejemplo	Estructura	Rendimiento (% d. t.) [procedimiento]	EM (ESI) [M+H] ⁺ ; CL-EM R _t (proc.)	RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆)
35		17% [A]	m/z = 338; 0,76 min (8)	δ = 9,05 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,21 (d, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,32 (dd, 1H), 3,74-3,71 (m, 4H), 2,60-2,57 (m, 4H), 2,34 (s, 3H).
36	 x HCl	26% [B]	m/z = 341; 1,25 min (7)	δ = 9,28 (s, 1H), 8,86 (d, 1H), 8,55-8,53 (m, 2H), 8,48 (d, 1H), 7,97-7,90 (m, 1H), 7,50 (s, 1H), 5,09-4,89 (m, 1H), 3,91-3,72 (m, 4H), 2,07-1,90 (m, 2H), 1,89-1,76 (m, 2H).
37	 x 2 HCl	55% [B]	m/z = 378; 0,85 min (7)	δ = 9,30 (s, 1H), 8,86 (d, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,54 (d, 1H), 7,98-7,89 (m, 1H), 7,60 (s, 1H), 4,64-4,46 (m, 1H), 3,13-2,82 (m, 4H), 2,42-2,27 (m, 3H), 2,21-2,08 (m, 3H), 1,82-1,60 (m, 3H), 1,30-1,22 (m, 1H).
38	 x HCl	65% [B]	m/z = 353; 1,24 min (8)	(500 MHz, D ₂ O) δ = 9,05 (s, 1H), 8,67 (d, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,94-7,85 (m, 1H), 7,07 (s, 1H), 4,02-3,94 (m, 1H), 3,84-3,73 (m, 1H), 3,36-3,29 (m, 1H), 2,98-2,75 (m, 3H), 1,29-1,21 (m, 6H).
39	 x HCl	49% [C]	m/z = 353; 1,06 min (7)	δ = 9,26 (s, 1H), 8,84 (d, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,48-8,41 (m, 2H), 7,95-7,89 (m, 1H), 7,42 (s, 1H), 4,64-4,39 (m, 1H), 3,32-3,23 (m, 3H), 3,16-3,07 (m, 1H), 1,88-1,72 (m, 3H), 1,20-1,10 (m, 1H).

(Continuación)

N.º de ejemplo	Estructura	Rendimiento (% d. t.) [procedimiento]	EM (ESI) [M+H] ⁺ ; CL-EM R _t (proc.)	RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆)
40		39% [B]	m/z = 364; 0,90 min (7)	δ = 9,33 (s, 1H), 8,91 (d, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,02-7,96 (m, 1H), 7,64 (s, 1H), 3,66-3,49 (m, 4H), 3,40-3,22 (m, 2H), 2,90-2,79 (m, 1 H), 1,31-1,24 (m, 2H), 1,22-1,15 (m, 2H), 0,87-0,80 (m, 2H).
41		22% [C]	m/z = 378; 0,77 min (10)	δ=9,32 (s, 1H), 8,91 (d, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,02-7,95 (m, 1H), 7,61 (s, 1H), 4,87-4,44 (m, 1H), 3,70-2,83 (m, 8H), 2,02-1,61 (m, 4H), 1,54-1,39 (m, 2H).

Ejemplo 42

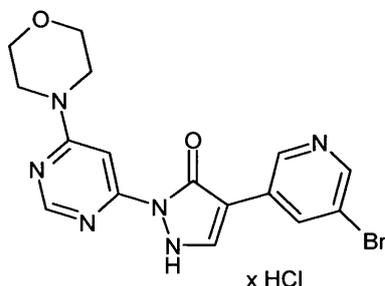
Clorhidrato de 4-(5-bromopiridin-3-il)-2-(6-piperidin-1-ilpirimidin-4-il)-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona



- 5 Se agitan 500 mg (1,7 mmol) del compuesto del ejemplo 11A, 323 mg (1,7 mmol) del compuesto del ejemplo 8A y 58 mg (0,3 mmol) de ácido p-toluenosulfónico en 2 ml de etanol durante 16 h a 100 °C. Tras enfriar hasta TA se añaden 0,5 ml de una solución 4 N de cloruro de hidrógeno en dioxano y se agita durante 30 min a TA. El precipitado se separa por filtración, se seca en primer lugar con etanol, entonces con dietiléter y se seca a vacío.
Rendimiento: 260 mg (36 % d. t.)
- 10 CL-EM (Método 7): R_t = 2,22 min; EM (ESIpos): m/z = 401 [M+H]⁺;
RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 9,12 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,53-8,46 (m, 3H), 7,42 (s, 1H), 3,83-3,63 (m, 4H), 1,73-1,54 (m, 6H).

Ejemplo 43

Clorhidrato de 4-(5-bromopiridin-3-il)-2-(6-morfolin-4-il-pirimidin-4-il)-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona



Se agitan 500 mg (1,7 mmol) del compuesto del ejemplo 11A, 326 mg (1,7 mmol) del compuesto del ejemplo 9A y 58 mg (0,3 mmol) de ácido p-toluenosulfónico en 4 ml de etanol durante 16 h a 100 °C. Tras enfriar hasta TA se añaden 0,5 ml de una solución 4 N de cloruro de hidrógeno en dioxano y se agita durante 30 min a TA. El precipitado se separa por filtración, se lava en primer lugar con etanol, entonces con dietiléter y se seca a vacío.

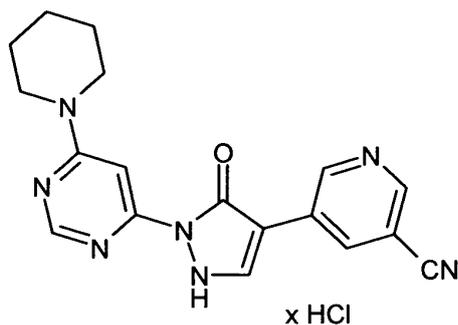
Rendimiento: 235 mg (32 % d. t.)

CL-EM (Método 7): $R_t = 1,85$ min; EM (ESIpos): $m/z = 403 [M+H]^+$;

10 RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 9,12$ (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,56-8,50 (m, 3H), 7,49 (s, 1H), 3,75-3,67 (m, 8H).

Ejemplo 44

Clorhidrato de 5-[3-oxo-2-(6-piperidin-1-ilpirimidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il]piridin-3-carbonitrilo



Se hacen reaccionar 100 mg (0,2 mmol) del compuesto del ejemplo 42, 20 mg (0,2 mmol) de cianuro de cinc y 8 mg (0,007 mmol) de tetrakis(trifenilfosfina)paladio en 2 ml de DMF durante en total 75 min a 220 °C en un microondas *single mode* (Emrys Optimizer). Tras enfriar hasta TA se concentra la mezcla de reacción a vacío y se suspende el residuo en ácido fórmico y se purifica por medio de HPLC preparativa (columna RP18; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua con adición del 0,1 % de ácido fórmico en agua). La sal de formiato que se produce según esto se transforma en el clorhidrato mediante adición de 0,5 ml de una solución 4 N de cloruro de hidrógeno en dioxano. El producto se lava en primer lugar con acetato de etilo, entonces con dietiléter y se seca a vacío.

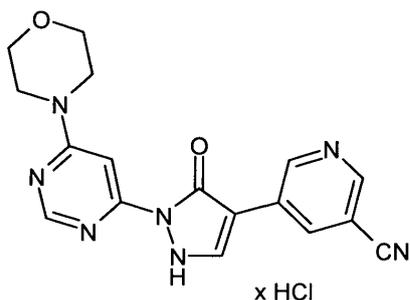
Rendimiento: 22 mg (25 % d. t.)

CL-EM (Método 7): $R_t = 1,97$ min; EM (ESIpos): $m/z = 348 [M+H]^+$;

20 RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 9,34$ (s, 1H), 8,73-8,59 (m, 2H), 8,54-8,37 (m, 2H), 7,41 (s, 1H), 3,77-3,58 (m, 4H), 1,75-1,49 (m, 6H).

Ejemplo 45

Clorhidrato de 5-[2-(6-morfolin-4-ilpirimidin-4-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il]piridin-3-carbonitrilo



Se hacen reaccionar 100 mg (0,2 mmol) del compuesto del ejemplo 43, 20 mg (0,2 mmol) de cianuro de cinc y 8 mg (0,007 mmol) de tetrakis(trifenilfosfina)paladio en 2 ml de DMF durante en total 105 min a 220 °C en un microondas *single mode* (Emrys Optimizer). Tras enfriar hasta TA se concentra la mezcla de reacción a vacío y se suspende el residuo en ácido fórmico y se purifica por medio de HPLC preparativa (columna RP18; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua con adición del 0,1 % de ácido fórmico en agua). La sal de formiato que se produce según esto se transforma en el clorhidrato mediante adición de 0,5 ml de una solución 4 N de cloruro de hidrógeno en dioxano.

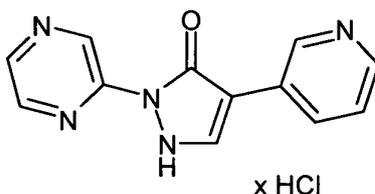
Rendimiento: 11 mg (13 % d. t.)

CL-EM (Método 7): $R_t = 1,64$ min; EM (ESIpos): $m/z = 350$ $[M+H]^+$;

RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 9,36$ (s, 1H), 8,75-8,64 (m, 2H), 8,59-8,49 (m, 2H), 7,49 (s, 1H), 3,76-3,65 (m, 8H).

Ejemplo 46

Clorhidrato de 2-pirazin-2-il-4-piridin-3-il-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona



Se disponen 441 mg (2,0 mmol) del compuesto del ejemplo 12A y 220 mg (2,0 mmol) del compuesto del ejemplo 3A en 10 ml de etanol. Se añaden 93 mg (0,4 mmol) de ácido canfor-10-sulfónico y se agita durante 5 h con reflujo. Se deja entonces enfriar hasta TA, se separa por filtración el sólido formado y se lava una vez con poco etanol. A continuación se mezcla con 10 ml de una solución 4 N de cloruro de hidrógeno en dioxano y se agita durante 30 min a TA. Se concentra después en un rotavapor y se seca el residuo a alto vacío.

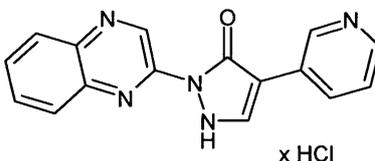
Rendimiento: 260 mg (47 % d. t.)

CL-EM (Método 1): $R_t = 1,93$ min; EM (ESIpos): $m/z = 240$ $[M+H]^+$;

RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 9,70$ (s, 1 H), 9,43 (s, 1 H), 9,08 (d, 1 H), 9,01 (s, 1 H), 8,70 (d, 1H), 8,61 (s, 2H), 8,08 (dd, 1H).

Ejemplo 47

Clorhidrato de 4-piridin-3-il-2-quinoxalin-2-il-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona



Se disponen 1,5 g (6,8 mmol) del compuesto del ejemplo 3A y 1,0 g (6,8 mmol) del compuesto del ejemplo 13A en 35 ml de etanol. Se añaden 316 mg (1,4 mmol) de ácido canfor-10-sulfónico y se agita durante 6 h con reflujo. Se enfría entonces hasta 0 °C, se separa por filtración el sólido producido y se lava posteriormente con etanol. A continuación se mezcla con 10 ml de una solución 4 N de cloruro de hidrógeno en dioxano y se agita durante 30 min a TA. Se concentra después en un rotavapor y se seca el residuo a alto vacío.

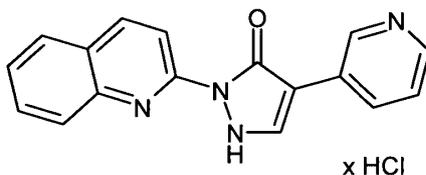
Rendimiento: 470 mg (21 % d. t.)

CL-EM (Método 11): $R_t = 1,22$ min; EM (ESIpos): $m/z = 290$ $[M+H]^+$;

RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 10,03$ (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 9,10-9,05 (m, 2H), 8,70 (d, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,11-8,02 (m, 2H), 7,92 (dd, 1H), 7,85 (dd, 1H).

Ejemplo 48

Clorhidrato de 4-piridin-3-il-2-quinolin-2-il-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona



Se disponen 750 mg (3,4 mmol) del compuesto del ejemplo 14A y 542 mg (3,4 mmol) del compuesto del ejemplo 3A en 17,5 ml de etanol. Se añaden 130 mg (0,7 mmol) de ácido p-toluenosulfónico y se agita durante 16 h con reflujo. Se deja enfriar después y se concentra en un rotavapor. Se mezcla mediante agitación el residuo durante 30 min en

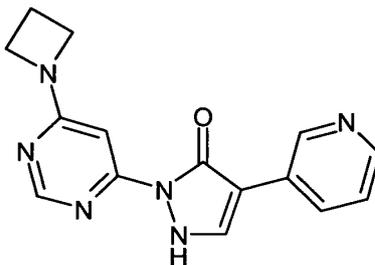
una mezcla de 6 ml de DMSO y 10 ml de agua, se separa por filtración el sólido y se seca éste a alto vacío. A continuación se mezcla con 10 ml de una solución 4 N de cloruro de hidrógeno en dioxano y se agita durante 30 min a TA. Se concentra después en un rotavapor y se seca el residuo a alto vacío.

Rendimiento: 750 mg (65 % d. t.)

- 5 CL-EM (Método 12): $R_t = 1,14$ min; EM (ESIpos): $m/z = 289$ $[M+H]^+$;
 RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 9,40$ (s, 1H), 9,03 (d, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,71-8,57 (m, 3H), 8,12-8,02 (m, 3H), 7,88 (dd, 1H), 7,64 (dd, 1H).

Ejemplo 49

2-(6-Azetidin-1-ilpirimidin-4-il)-4-piridin-3-il-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona



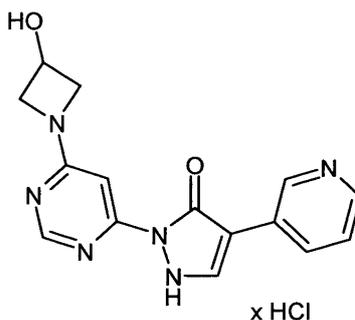
- 10 Se suspenden 150 mg (0,5 mmol) del compuesto del ejemplo 23 y 63 mg (1,1 mmol) de azetidina en 4 ml de etanol y se hacen reaccionar durante 40 min a 120 °C en un microondas *single mode* (CEM Explorer). El sólido se separa por filtración, se lava dos veces con en cada caso 0,5 ml de etanol y se descarta. La solución madre de hidróxido de sodio se combina con las soluciones de lavado y se separa el disolvente en un rotavapor. El residuo se purifica por medio de HPLC preparativa (columna RP18; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua con adición del 0,1 % de TFA).
- 15 Se combinan las fracciones que contienen producto y se concentran en un rotavapor. El residuo se mezcla con agitación durante 20 min en etanol con reflujo y a continuación se separa por filtración en caliente. El sólido obtenido se seca a alto vacío.

Rendimiento: 45 mg (28 % d. t.)

- 20 CL-EM (Método 9): $R_t = 0,38$ min; EM (ESIpos): $m/z = 295$ $[M+H]^+$;
 RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 9,19$ (s, 1H), 8,64 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,41 (d, 2H), 7,75 (dd, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,20 (dd, 4H), 2,46-2,38 (m, 2H).

Ejemplo 50

Clorhidrato de 2-[6-(3-hidroxiacetidin-1-il)pirimidin-4-il]-4-piridin-3-il-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona



- 25 Se suspenden 100 mg (0,4 mmol) del compuesto del ejemplo 23, 94 mg (0,7 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina y 80 mg (0,7 mmol) de clorhidrato de azetidina-3-ol en 3 ml de THF y se hacen reaccionar durante 20 min a 120 °C en un microondas *single mode* (CEM Explorer). Se añaden entonces 2 ml de etanol y se hacen reaccionar de nuevo durante 20 min en un microondas *single mode* (CEM Explorer). A continuación se hace reaccionar en primer lugar durante otros 60 min a 120 °C y entonces durante 60 min a 175 °C en un microondas *single mode* (CEM Explorer).
- 30 La mezcla se separa después directamente por medio de HPLC preparativa (columna RP18; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua con adición del 0,1 % TFA). Se combinan las fracciones que contienen producto, se concentran en un rotavapor y se seca el residuo a alto vacío. El residuo se mezcla con agitación entonces durante 30 min en 5 ml de una solución 4 N de cloruro de hidrógeno en dioxano. Se separa por filtración el sólido, se lava con *tert*-butilmetiléter y se seca a alto vacío.

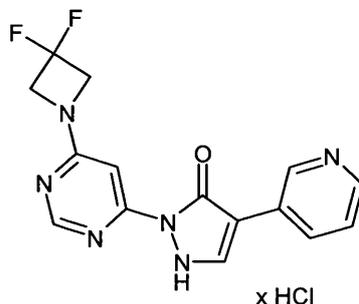
Rendimiento: 26 mg (20 % d. t.)

- 35 CL-EM (Método 7): $R_t = 0,92$ min; EM (ESIpos): $m/z = 311$ $[M+H]^+$;
 RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 9,25$ (s, 1H), 8,84 (d, 1H), 8,50-8,42 (m, 3H), 7,94 (dd, 1H), 6,93 (s, 1H), 4,70-4,62 (m, 1H), 4,43 (dd, 2H), 3,95 (dd, 2H).

40

Ejemplo 51

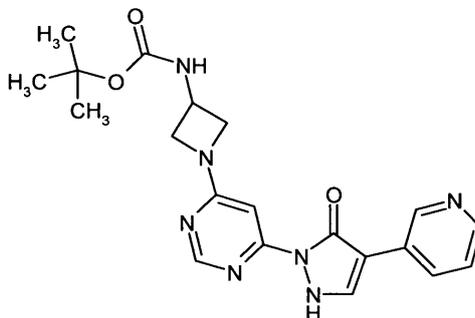
Clorhidrato de 2-[6-(3,3-difluoroazetidín-1-il)pirimidín-4-il]-4-piridin-3-il-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona



- 5 Se suspenden 100 mg (0,4 mmol) del compuesto del ejemplo 23, 94 mg (0,7 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina y 95 mg (0,731 mmol) de clorhidrato de 3,3-difluoroazetidina en 3 ml de etanol y se hacen reaccionar durante 40 min a 120 °C en un microondas *single mode* (CEM Explorer). El disolvente se separa después y el residuo se suspende en 6 ml de DMSO. Los componentes no disueltos se separan mediante filtración y la solución obtenida se purifica por medio de HPLC preparativa (columna RP18; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua con adición del 0,1 % de TFA).
 10 Se combinan las fracciones que contienen producto, se concentran en un rotavapor y se seca el residuo a alto vacío. El residuo se mezcla con agitación entonces durante 30 min en 5 ml de una solución 4 N de cloruro de hidrógeno en dioxano. Se separa por filtración el sólido, se lava con *tert*-butilmetiléter y se seca a alto vacío.
 Rendimiento: 64 mg (44 % d. t.)
 CL-EM (Método 7): $R_t = 1,13$ min; EM (ESIpos): $m/z = 331$ $[M+H]^+$;
 15 RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 9,32$ (s, 1H), 8,91 (d, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,60-8,53 (m, 2H), 7,97 (dd, 1H), 7,26 (s, 1H), 4,66 (dd, 4H).

Ejemplo 52

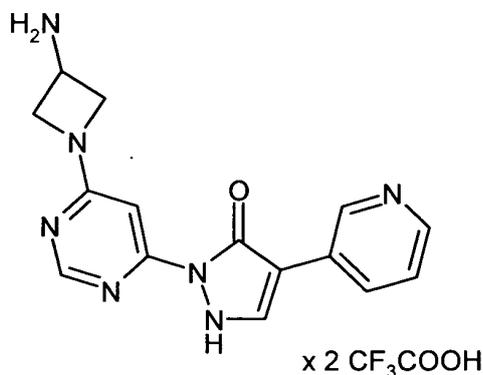
{1-[6-(5-Oxo-4-piridin-3-il-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)pirimidín-4-il]azetidín-3-il}-carbamato de *tert*-butilo



- 20 Se suspenden 200 mg (0,7 mmol) del compuesto del ejemplo 23 y 252 mg (1,5 mmol) azetidín-3-ilcarbamato de *tert*-butilo en 6 ml de etanol y se hacen reaccionar durante 40 min a 120 °C en un microondas *single mode* (CEM Explorer). El sólido producido se separa por filtración, se lava dos veces con en cada caso 0,5 ml de etanol y se seca a alto vacío.
 Rendimiento: 227 mg (76 % d. t.)
 CL-EM (Método 9): $R_t = 0,72$ min; EM (ESIpos): $m/z = 410$ $[M+H]^+$;
 25 RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 9,05$ (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 9,32 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,36 (dd, 1H), 4,55-4,45 (m, 1H), 4,35 (t, 2H), 3,98-3,91 (m, 2H), 1,40 (s, 9H).

Ejemplo 53

Bistrifluoroacetato de 2-[6-(3-aminoazetidín-1-il)pirimidín-4-il]-4-piridin-3-il-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona



5 Se disuelven 200 mg (0,5 mmol) del compuesto del ejemplo 52 en 5 ml de diclorometano, se mezclan con 111 mg (1,0 mmol) de TFA y se agitan durante 18 h a TA. Se añaden otros 1,10 g (9,8 mmol) de TFA y se agita de nuevo durante 5 h a TA. Se concentra entonces en un rotavapor y se mezcla con agitación el residuo dos veces sucesivamente en diclorometano, añadiéndose en cada caso 5 ml de diclorometano y a continuación se concentra de nuevo en un rotavapor. Se mezcla mediante agitación después de la misma manera dos veces en *terc*-butilmetiléter y una vez en metanol y finalmente se seca el residuo a alto vacío.

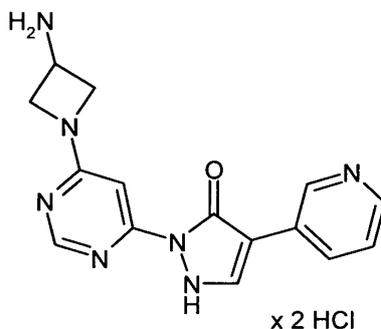
10 Rendimiento: 249 mg (95 % d. t.)

CL-EM (Método 7): R_t = 0,72 min; EM (ESIpos): m/z = 310 [M+H]⁺;

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 9,24 (s, 1H), 8,71 (d, 1H), 8,60-8,51 (m, 3H), 8,47 (d, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,10 (s, 1H), 4,46 (dd, 2H), 4,25-4,15 (m, 3H).

Ejemplo 54

15 Diclorhidrato de 2-[6-(3-aminoazetidín-1-il)pirimidín-4-il]-4-piridin-3-il-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona



Se mezclan con agitación 278 mg (0,5 mmol) del compuesto del ejemplo 53 durante 30 min en 10 ml de una solución 4 N de cloruro de hidrógeno en dioxano. Se separa por filtración el sólido después, se lava dos veces con en cada caso 0,5 ml de *terc*-butilmetiléter y se seca a alto vacío.

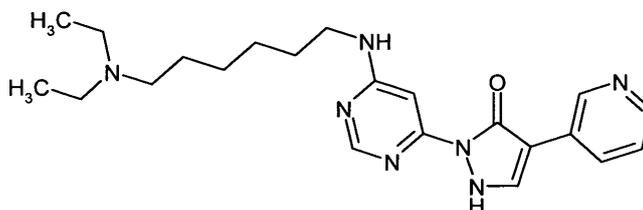
20 Rendimiento: 188 mg (95 % d. t.)

CL-EM (Método 7): R_t = 0,74 min; EM (ESIpos): m/z = 310 [M+H]⁺;

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 9,29 (s, 1H), 8,89-8,75 (m, 4H), 8,59 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,51 (d, 1H), 7,95 (dd, 1H), 7,10 (s, 1H), 4,50-4,42 (m, 2H), 4,28-4,20 (m, 3H).

Ejemplo 55

25 2-(6-[[6-(Dietilamino)hexil]amino]pirimidín-4-il)-4-piridin-3-il-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona



Se disuelven 2,7 g (10,0 mmol) del compuesto del ejemplo 23 se disuelven en 60 ml de n-butanol y se facilitan como solución madre.

- 5 Se disponen 17 mg (0,1 mmol) de *N,N*-diethylhexano-1,6-diamina y sucesivamente se mezclan con 600 μ l (0,1 mmol) de la solución madre anterior así como 35 μ l (26 mg, 0,2 mmol) de *N,N*-diisopropiletamina (base de Hünig). Se agita la mezcla de reacción durante 16 h a 120 °C. Para el procesamiento se deja evaporar el n-butanol. El residuo se suspende en DMSO y se separa por filtración. El filtrado se purifica por medio de EM-CL preparativa (procedimiento 13). Las fracciones de producto se concentran a vacío y se seca el residuo.

Rendimiento: 3 mg (7 % d. t.)

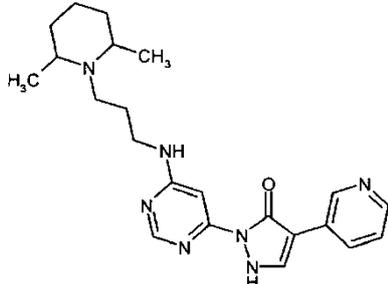
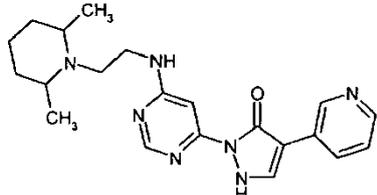
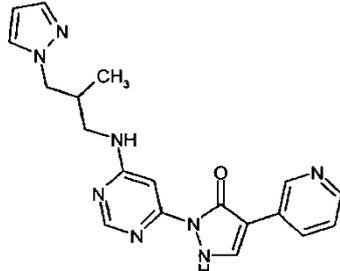
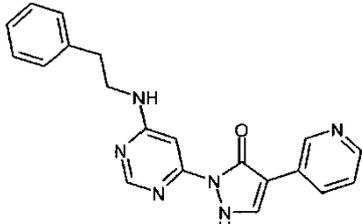
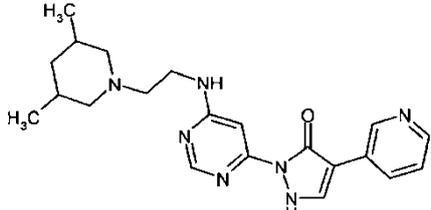
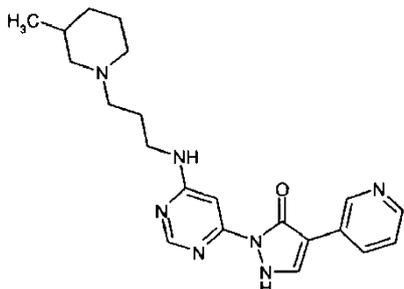
CL-EM (Método 13): $R_t = 1,24$ min; EM (ESIpos): $m/z = 410$ $[M+H]^+$.

- 10 De manera análoga a las instrucciones de trabajo del ejemplo 55 se preparan los compuestos expuestos en la tabla 4 a partir de 0,1 mmol del compuesto del ejemplo 23 y 0,1 mmol de la correspondiente amina:

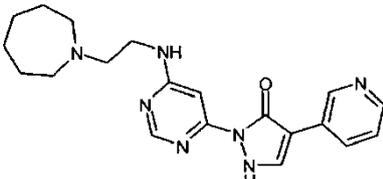
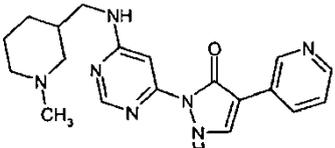
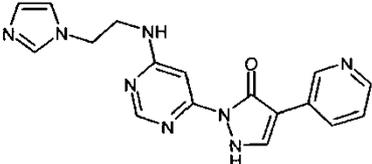
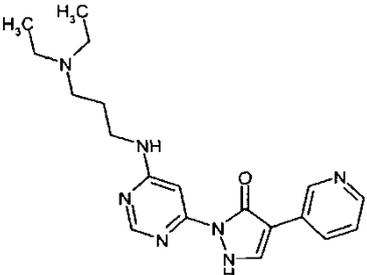
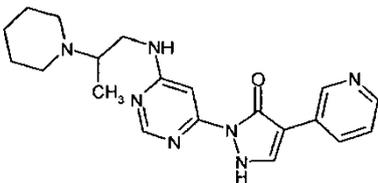
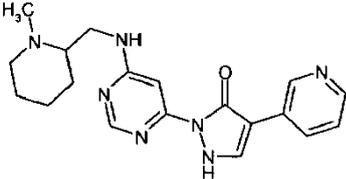
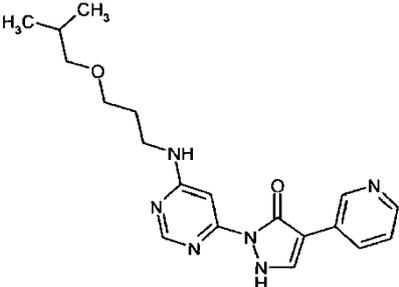
Tabla 4

N.º de ejemplo	Estructura	Rendimiento (% d. t.)	ES (ESI): $[M+H]^+$; CL-EM: R_t (Procedimiento 13)
56		15%	$m/z = 380$; 1,19 min
57		28%	$m/z = 391$; 1,52 min
58		6%	$m/z = 380$; 0,30 min
59		7%	$m/z = 366$; 0,30 min
60		20%	$m/z = 380$; 1,18 min

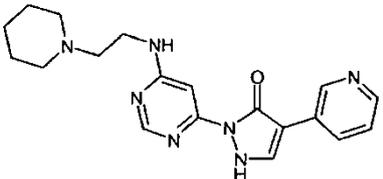
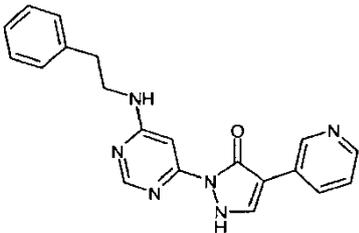
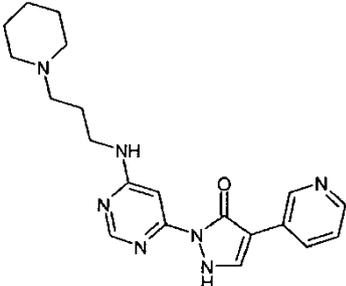
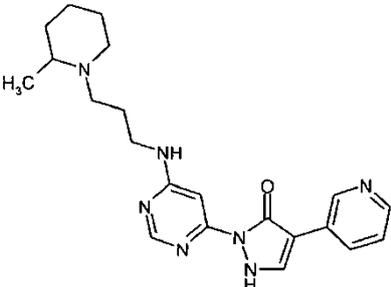
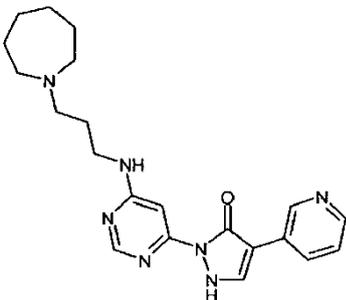
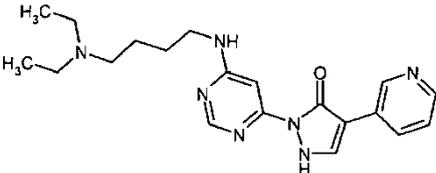
(Continuación)

N.º de ejemplo	Estructura	Rendimiento (% d. t.)	ES (ESI): [M+H] ⁺ ; CL-EM: R _t (Procedimiento 13)
61		26%	m/z = 408; 1,20 min
62		12%	m/z = 394; 1,21 min
63		34%	m/z = 377; 1,41 min
64		15%	m/z = 359; 1,57 min
65		22%	m/z = 394; 1,21 min
66		62%	m/z = 394; 1,20 min

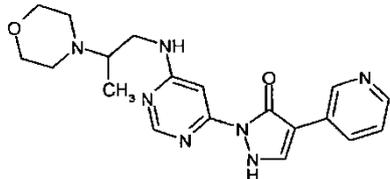
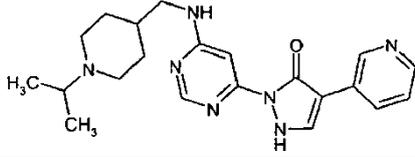
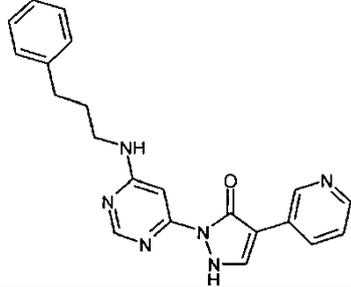
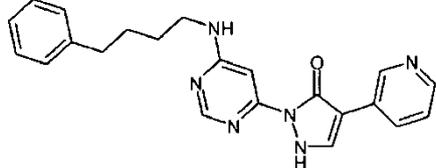
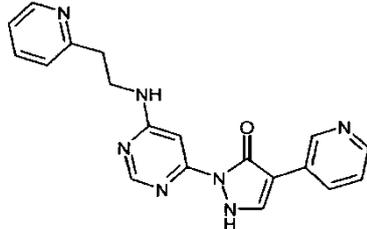
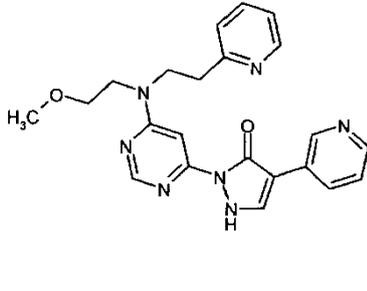
(Continuación)

N.º de ejemplo	Estructura	Rendimiento (% d. t.)	ES (ESI): [M+H] ⁺ ; CL-EM: R _t (Procedimiento 13)
67		18%	m/z = 379; 1,18 min
68		24%	m/z = 366; 1,16 min
69		5%	m/z = 349; 0,30 min
70		4%	m/z = 368; 0,30 min
71		25%	m/z = 380; 1,18 min
72		14%	m/z = 366; 0,30 min
73		2%	m/z = 369; 1,57 min

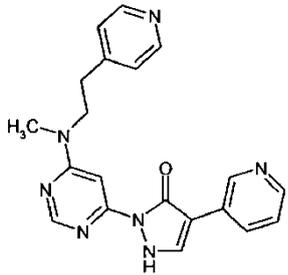
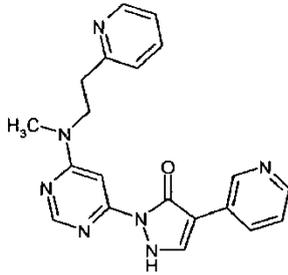
(Continuación)

N.º de ejemplo	Estructura	Rendimiento (% d. t.)	ES (ESI): [M+H] ⁺ ; CL-EM: R _t (Procedimiento 13)
74		27%	m/z = 366; 1,13 min
75		5%	m/z = 359; 1,56 min
76		25%	m/z = 380; 1,14 min
77		18%	m/z = 394; 1,17 min
78		30%	m/z = 394; 1,18 min
79		6%	m/z = 382; 0,30 min

(Continuación)

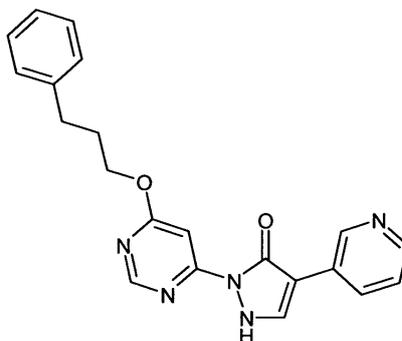
N.º de ejemplo	Estructura	Rendimiento (% d. t.)	ES (ESI): [M+H] ⁺ ; CL-EM: R _t (Procedimiento 13)
80		11%	m/z = 382; 0,30 min
81		24%	m/z = 393; 1,18 min
82		12%	m/z = 373; 1,64 min
83		11%	m/z = 387; 1,71 min
84		20%	m/z = 360; 1,18 min
85		9%	m/z = 418; 1,28 min

(Continuación)

N.º de ejemplo	Estructura	Rendimiento (% d. t.)	ES (ESI): [M+H] ⁺ ; CL-EM: R _t (Procedimiento 13)
86		16%	m/z = 374; 1,19 min
87		12%	m/z = 374; 1,21 min

Ejemplo 88

2-[6-(3-Fenilproxi)pirimidin-4-il]-4-piridin-3-il-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona



5 Se disuelven 2,3 g (10,0 mmol) del compuesto del ejemplo 23 en 30 ml de THF y se facilitan como solución madre.

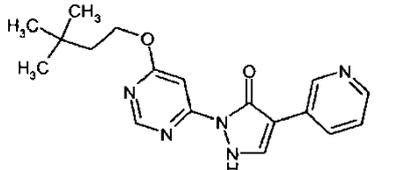
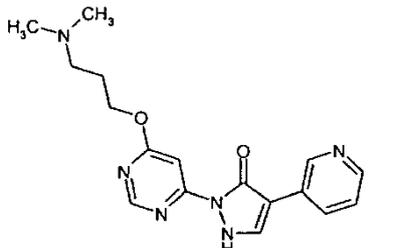
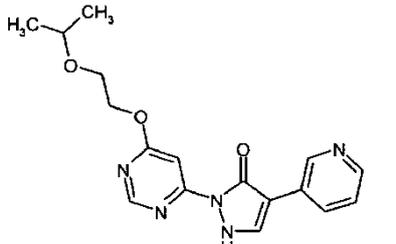
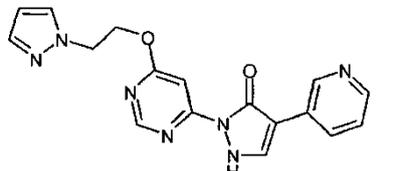
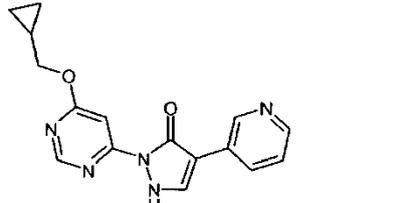
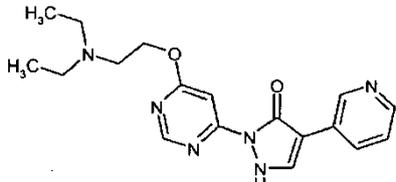
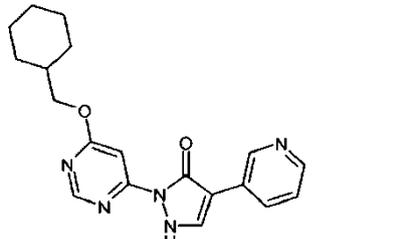
Una solución de 14 mg (0,1 mmol) de 3-fenilpropan-1-ol en 300 µl de THF se mezcla con 5 mg (0,1 mmol) de hidruro de sodio (al 60 % en aceite mineral) y se agita durante 10 min a TA. Tras la adición de 300 µl (0,1 mmol) de la solución madre anterior y 2 mg (0,1 mmol) de yoduro de tetra-n-butilamonio se agita la mezcla de reacción durante 16 h a TA. Para el procesamiento se deja evaporar el disolvente. El residuo se suspende en DMSO y se separa por filtración. El filtrado se purifica por medio de EM-CL preparativa (procedimiento 13). Las fracciones de producto se concentran a vacío y el residuo se seca.

10 Rendimiento: 4 mg (10 % d. t.)

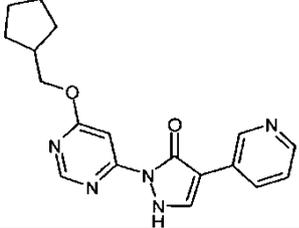
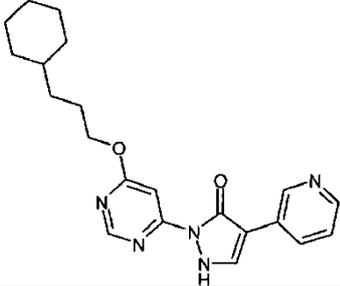
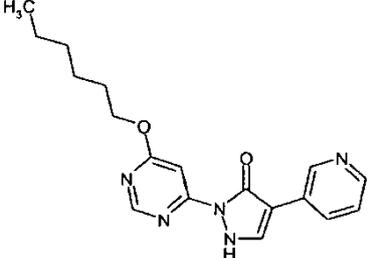
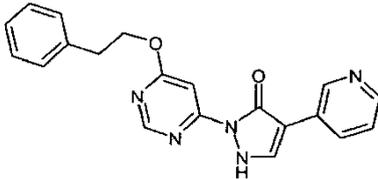
CL-EM (Método 13): R_t = 1,85 min; EM (ESIpos): m/z = 374 [M+H]⁺.

15 De manera análoga a las instrucciones de trabajo del ejemplo 88 se preparan los compuestos expuestos en la tabla 5 a partir de 0,1 mmol del compuesto del ejemplo 23 y 0,1 mmol del correspondiente alcohol:

Tabla 5

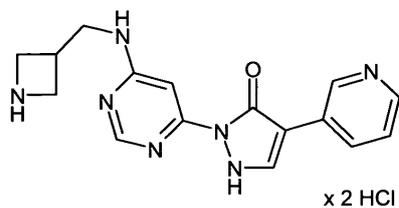
N.º de ejemplo	Estructura	Rendimiento (% d. t.)	ES (ESI): [M+H] ⁺ ; CL-EM: R _t (Procedimiento 13)
89		15%	m/z = 340; 1,91 min
90		2%	m/z = 341; 0,30 min
91		27%	m/z = 342; 1,47 min
92		3%	m/z = 350; 1,37 min
93		7%	m/z = 310; 1,52 min
94		4%	m/z = 355; 1,09 min
95		2%	m/z = 352; 1,92 min

(Continuación)

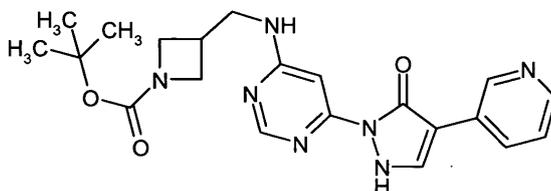
N.º de ejemplo	Estructura	Rendimiento (% d. t.)	ES (ESI): [M+H] ⁺ ; CL-EM: R _t (Procedimiento 13)
96		2%	m/z = 338; 1,87 min
97		1%	m/z = 380; 2,26 min
98		2%	m/z = 340; 2,01 min
99		5%	m/z = 360; 1,73 min

Ejemplo 100

Diclorhidrato de 2-{6-[(azetidín-3-ilmetil)amino]pirimidín-4-il}-4-piridin-3-il-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona

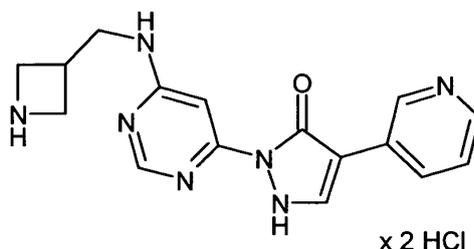


Etapa a): 3-({[6-(5-oxo-4-piridin-3-il-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-il]amino}metil)azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo



- 5 Se disponen 300 mg (1,1 mmol) del compuesto del ejemplo 23 en 6 ml de etanol. Se añaden 408 mg (2,2 mmol) de -
3-(aminometil)azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo y se hacen reaccionar en primer lugar durante 40 min a 120 °C,
entonces otra vez durante 40 min a 150 °C en un microondas *single mode* (CEM Explorer). A continuación se separa
por filtración el sólido, se lava posteriormente dos veces con metanol, se descarta el sólido y se combinan las
soluciones de lavado con la solución madre de hidróxido de sodio. Éstas se concentran en un rotavapor y se purifica
el residuo por medio de HPLC preparativa (columna RP18; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Se combinan
10 las fracciones que contienen producto, se concentran en un rotavapor y se obtienen 354 mg de un residuo que
corresponde de acuerdo con EM-CL y RMN-¹H al compuesto del título en una pureza de aproximadamente el 50 % y
como tal se hace reaccionar posteriormente.

Etapa b): diclorhidrato de 2-[6-[(azetidín-3-ilmetil)amino]pirimidin-4-il]-4-piridin-3-il-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona



- 15 Se disponen 301 mg de los precursores obtenidos anteriormente en 3 ml de diclorometano, se mezclan a TA con
agitación con 1,1 ml (14,2 mmol) de TFA y se agita durante 30 min a TA. A continuación se diluye la mezcla de
reacción con metanol y se concentra en un rotavapor. Se añade de nuevo metanol, se concentra de nuevo y se
repite este procedimiento aún dos veces. A continuación se mezcla con agitación el residuo durante 30 min a TA en
terc-butilmetiléter, se separa por filtración el sólido y se seca éste a alto vacío. Se purifica entonces por medio de
20 HPLC preparativa (columna RP18; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua con adición del 0,1 % de TFA en agua).
Las fracciones que contienen producto se combinan y se concentran en un rotavapor. El residuo se mezcla con
agitación durante 30 min en 4 ml de una solución 4 N de cloruro de hidrógeno en dioxano. Se separa por filtración el
sólido y se seca éste a alto vacío.
Rendimiento: 29 mg (18 % d. t.)
25 CL-EM (Método 7): R_t = 0,21 min; EM (ESIpos): m/z = 324 [M+H]⁺;
RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 10,36 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,89 (d, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,56 (d, 1H),
8,50 (s a, 3H), 8,03 (s, 1H), 7,94 (dd, 1H), 4,40 (dd, 1H), 4,30 (dd, 1H), 3,70-3,60 (m, 2H), 3,02-2,92 (m, 2H), 2,75-
2,65 (m, 1H).

B. Evaluación de la actividad farmacológica

- 30 Las propiedades farmacológicas de los compuestos de acuerdo con la invención pueden demostrarse en los
siguientes ensayos:

Abreviaturas:

- DMEM Medio Eagle modificado por Dulbecco
FCS Suero de ternero fetal
35 TMB 3,3',5,5'-tetrametilbenzidina
Tris tris(hidroximetil)-aminometano

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

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

- 40 El HIF hidroxilado se une específicamente al complejo de proteína de von Hippel-Lindau-elongina B-elongina C
(complejo VBC). Esta interacción sólo ocurre si el HIF está hidroxilado en un resto prolilo conservado. Esta es la
base para la determinación bioquímica de la actividad de HIF-prolil-hidroxilasa. La prueba se realiza tal como está

descrito [Oehme F., Jonghaus W., Narouz-Ott L., Huetter J., Flamme I., Anal. Biochem. 330 (1), 74-80 (2004)]:

- 5 Una placa transparente de microtitulación de 96 pocillos revestida con NeutrAvidin HBC (empresa Pierce) se incuba con caseína bloqueadora durante 3 minutos. A continuación se lava la placa tres veces con en cada caso 200 μ l de tampón de lavado (Tris 50 mM, pH 7,5, NaCl 100 mM, 10 % (v/v) de caseína bloqueadora, 0,5 % (v/v) de Tween 20) por pocillo. Se añade el péptido biotina-DLDLEMLAPYIPMDDDFQL (empresa Eurogentec, 4102 Seraing, Bélgica) en una concentración de 400 nM en 100 μ l de tampón de lavado. Este péptido sirve como sustrato para la prolilhidroxilación y se fija en la placa de microtitulación. Tras una incubación durante 60 minutos se lava la placa tres veces con tampón de lavado, se incuba con biotina 1 mM en caseína bloqueadora durante 30 minutos y luego se vuelve a lavar tres veces con tampón de lavado.
- 10 Para la realización de 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 tampón de reacción (Tris 20 mM, pH 7,5, KCl 5 mM, MgCl₂ 1,5 mM, 2-oxoglutarato 1 μ M - 1 mM, FeSO₄ 10 μ M, ascorbato 2 mM) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción también contiene diversas concentraciones del inhibidor de prolilhidroxilasa que va a someterse a prueba.
- 15 La sustancia de prueba preferentemente, pero no exclusivamente, se usa en concentraciones de entre 1 nM y 100 μ M. La reacción se detiene mediante lavado de la placa tres veces con tampón de lavado.
- 20 Para la determinación cuantitativa de la prolilhidroxilación se añade una proteína de fusión que contiene tanto tiorredoxina de *E. coli* como el complejo VBC en 80 μ l de tampón de unión (Tris 50 mM, pH 7,5, NaCl 120 mM). Después de 15 minutos, se añaden 10 μ l de una solución de anticuerpos policlonales anti-tiorredoxina de conejo en tampón de unión. Después de otros 30 minutos se añaden 10 μ l de una solución de inmunoglobulina anti-conejo acoplada con peroxidasa de rábano en tampón de unión. Tras una incubación durante 30 minutos a temperatura ambiente se lava la placa tres veces con tampón de lavado a fin de eliminar el complejo VBC no unido y los anticuerpos. A fin de determinar la cantidad de complejo VBC unido, la placa se incuba con TMB durante 15 minutos. La reacción de color termina por adición de 100 μ l de ácido sulfúrico 1 M. La cantidad de complejo VBC
- 25 unido se determina por medición de la densidad óptica a 450 nm. Ésta es proporcional a la cantidad de prolina hidroxilada en el sustrato peptídico.
- 30 Como alternativa puede usarse un complejo VBC acoplado con europio (empresa Perkin Elmer) para la detección de la prolilhidroxilación. En este caso se determina la cantidad de complejo VBC unido por la fluorescencia con respecto al tiempo. También es posible el uso de complejo VBC marcado con [³⁵S]-meionita. Para ello puede prepararse el complejo VBC marcado radiactivamente por transcripción-traducción *in vitro* en lisado de reticulocitos.
- Los ejemplos de realización inhiben la actividad de la HIF-prolilhidroxilasa en esta prueba con un valor CI₅₀ de \leq 30 μ M. Los valores de CI₅₀ representativos para los ejemplos de realización se reproducen en la siguiente tabla 1:

Tabla 1

N.º de ejemplo	CI ₅₀ [μ M]
3	0,7
6	2,8
7	0,88
16	0,48
18	0,18
22	2,7
26	4,0
28	0,89
44	1,12
46	0,93
55	1,7

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

La cuantificación de la actividad de los compuestos de acuerdo con la invención se realiza con la ayuda de una línea celular recombinante. La célula deriva originalmente de una línea celular de carcinoma de pulmón humano (A549, ATCC: Colección Americana de Cultivos Tipo, Manassas, VA 20108, EE. UU.). La línea celular de prueba se transfecta en forma estable con un vector que contiene el gen indicador de la 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 en el sentido de 3' 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 del 1 % de oxígeno durante 24 horas) o bajo la acción de inhibidores no selectivos de dioxigenasa (por ejemplo desferroxamina en una concentración de 100 μM, cloruro de cobalto en una concentración de 100 μM o éster dietílico de *N*-oxalilglicina en una concentración de 1 mM), la línea celular de prueba produce luciferasa, que puede detectarse y cuantificarse con ayuda de reactivos de bioluminiscencia adecuados (por ejemplo Steady-Glo[®] Luciferase Assay System, Promega Corporation, Madison, WI 53711, EE.UU.) y un luminómetro adecuado.

Desarrollo de la prueba: el día anterior a la prueba, las células se colocan en placa en una cantidad exactamente calculada de medio de cultivo (DMEM, 10 % de FCS, glutamina 2 mM) en placas de microtitulación de 384 o 1.536 pocillos y se mantienen en una incubadora celular (96 % de humedad del aire, 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 control negativo. Como control positivo para la determinación de la sensibilidad de la célula a los inhibidores, por ejemplo, se añade desferroxamina en una concentración final de 100 μM. De seis a 24 horas después de la transferencia de las sustancias de prueba a los pocillos de las placas de microtitulación se mide la señal de luz resultante en un luminómetro. Por medio de los valores de medición se establece una relación de dosis-acción que sirve como base para la determinación de la mitad de la concentración de acción máxima (designada como valor CE₅₀).

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

Para someter a estudio la modificación de la expresión de ARNm específicos en líneas celulares humanas después del tratamiento con sustancias de prueba, se cultivan las siguientes líneas celulares en placas de 6 o 24 pocillos: 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 lavan 24 horas después de la adición de las sustancias de prueba con solución salina tamponada con fosfato y se obtiene de éstas el ARN total mediante el uso de un procedimiento adecuado (por ejemplo reactivo Trizol[®], Invitrogen GmbH, 76131 Karlsruhe, Alemania).

Para un típico experimento de análisis se digieren con DNasa I 1 μg de cada uno de los ARN totales obtenidos de esta manera y se traducen en un ADN complementario (ADNc) 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 usa un 2,5 % del lote de ADNc obtenido de esta manera para la reacción en cadena de la polimerasa. El nivel de expresión del ARNm de los genes sometidos a estudio se estudia mediante la reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa en 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 (empresa Applied Biosystems, Inc.). Las combinaciones de cebador-sonda usadas según esto se generan mediante el software Primer Express 1.5 (empresa Applied Biosystems, Inc.). En particular, se investigan los ARNm de eritropoyetina, carboanhidrasa IX, lactatodeshidrogenasa A y un factor de crecimiento de células endoteliales vasculares.

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

2. Pruebas *in vivo* para la detección de la acción en el sistema cardiovascular**2.a) Prueba *in vivo* para la modificación de la expresión génica:**

Los compuestos de prueba disueltos en disolventes adecuados se administran a ratones o ratas o bien por vía oral mediante administración por sonda gástrica, por vía intraperitoneal o intravenosa. Las dosificaciones 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 disolvente. 4, 8 o 24 horas después de la administración de la sustancia de prueba se sacrifican los animales con una sobredosis de isofluran y posterior fractura del cuello, y se extraen los órganos que van a someterse a estudio. Las partes de los órganos se congelan por shock en nitrógeno líquido. Se obtiene el ARN total de las partes de órganos tal como se describe en B.1.a) y éste se traduce en un ADNc. El nivel de expresión del ARNm de los genes que van a someterse a estudio se estudia mediante la reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa en 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 conducen a un significativo incremento dependiente de la dosis del ARNm de eritropoyetina en el riñón después de la administración oral o parenteral en comparación con el control con placebo.

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

- 5 La sustancia de prueba en un disolvente adecuado se administra a ratones o ratas o bien por vía intraperitoneal o por vía oral una o dos veces por día. Las dosificaciones 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 disolvente. Antes de la administración y cuatro horas después de la última administración de la sustancia se extraen 5 µl de sangre de los animales, bajo narcosis corta, del plexo venoso retroorbital o de la vena de la cola. La sangre se mantiene sin coagular mediante adición de heparina de litio. El plasma sanguíneo se obtiene por centrifugación.
- 10 El contenido de eritropoyetina en el plasma sanguíneo se determina mediante la ayuda de eritropoyetina-ELISA (Quantikine® mouse Epo Immunoassay, 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.
- 15 Las sustancias de acuerdo con la presente invención conducen a un significativo aumento dependiente de la dosis de la eritropoyetina plasmática después de la administración oral y parenteral, en comparación con el valor de partida y el control con placebo.

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

- 20 La sustancia de prueba en un disolvente adecuado se administra a ratones o ratas por vía intraperitoneal o por vía oral una o dos veces por día durante varios días. Las dosificaciones 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 disolvente. 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 mediante 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.
- 25 La concentración de los reticulocitos se determina por medio de análisis microscópico de en cada caso 1000 eritrocitos con la ayuda de extendidos sanguíneos teñidos con una solución de tinción adecuada para este fin (empresa 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.
- 30 Las sustancias de acuerdo con la presente invención conducen a un incremento significativo dependiente de la dosis del hematocrito, el recuento de eritrocitos y los reticulocitos después de la administración oral y parenteral, en comparación con el valor de partida y el control de placebo.

C. Ejemplos de realización para composiciones farmacéuticas

- 35 Los compuestos de acuerdo con la invención pueden convertirse de la siguiente manera en preparaciones farmacéuticas:

Comprimido:

Composición:

- 40 100 mg del compuesto de acuerdo con la invención, 50 mg de lactosa (monohidratada), 50 mg de almidón de maíz (nativo), 10 mg de polivinilpirrolidona (PVP 25) (empresa BASF, Ludwigshafen, Alemania) y 2 mg de estearato de magnesio.

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

Preparación:

- 45 La mezcla del compuesto de acuerdo con la invención, lactosa y almidón se granula con una solución al 5 % (p/p) de PVP en agua. El granulado se mezcla después del secado con el estearato de magnesio durante 5 minutos. Esta mezcla se comprime con una máquina prensadora de comprimidos habitual (véase anteriormente el formato del comprimido). Como norma para la operación de prensado se usa una fuerza de prensado de 15 kN.

Suspensión administrable por vía oral:

Composición:

- 50 1000 mg del compuesto de acuerdo con la invención, 1000 mg de etanol (96 %), 400 mg de Rhodigel® (goma xantana de la empresa FMC, Pennsylvania, EE.UU.) y 99 g de agua.

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

Preparación:

Se suspende el Rhodigel en etanol, se añade el compuesto de acuerdo con la invención a la suspensión. Con agitación se realiza la adición de agua. Se agita durante aproximadamente 6 h hasta que termina el hinchamiento de Rhodigel.

5 **Solución administrable por vía oral:**

Composición:

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

Preparación:

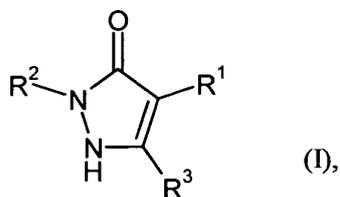
- 10 El compuesto de acuerdo con la invención se suspende en la mezcla de polietilenglicol y polisorbato con agitación. El procedimiento de agitación se continúa hasta la disolución completa del compuesto de acuerdo con la invención.

Solución i.v.:

- 15 El compuesto de acuerdo con la invención se disuelve en una concentración por debajo de la solubilidad de saturación en un disolvente fisiológicamente compatible (por ejemplo solución de cloruro de sodio isotónica, solución de glucosa al 5 % y/o solución de PEG 400 al 30 %). La solución se esteriliza por filtración y se envasa en recipientes para inyección estériles y libres de pirógenos.

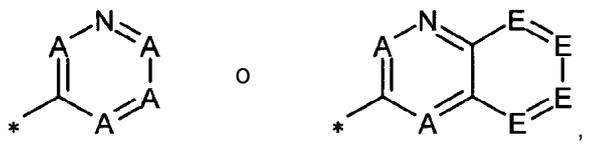
REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I)



en la que

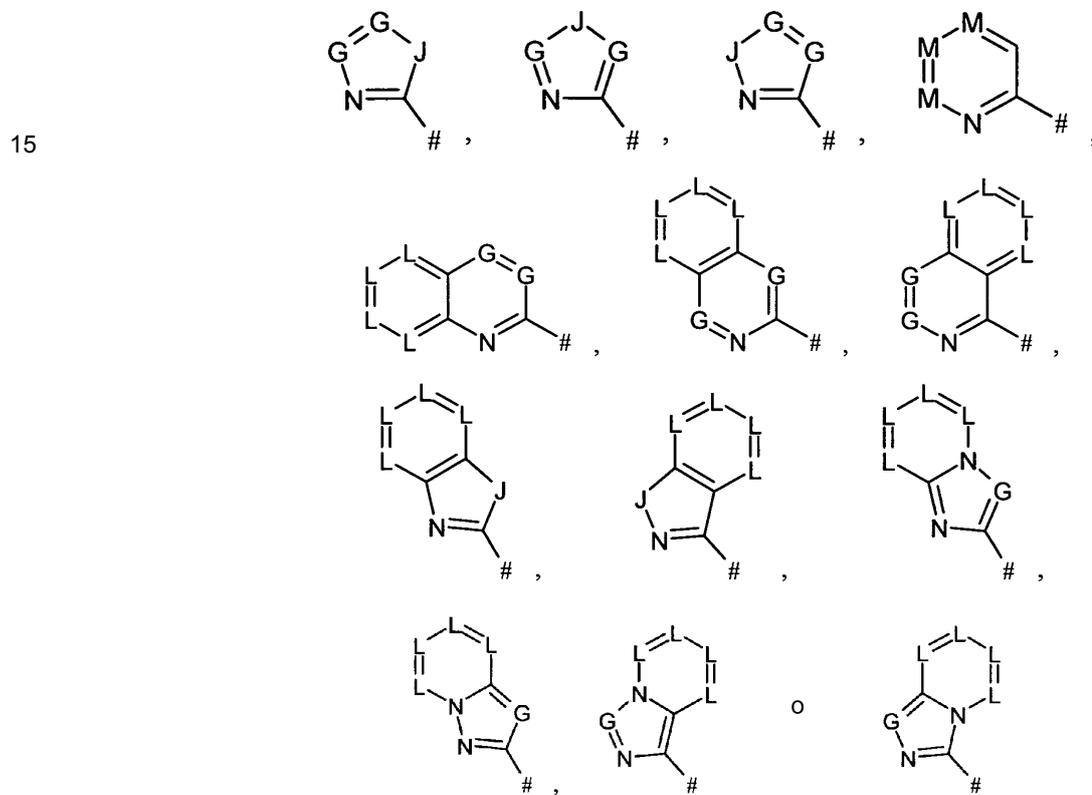
5 R¹ representa un grupo heteroarilo de fórmula



en la que

10 * significa el sitio de unión con el anillo de dihidropirazolona,
 A en cada aparición individual significa C-R⁴ o N, representando como máximo dos miembros de anillo A al mismo tiempo N
 y
 E en cada aparición individual significa C-R⁵ o N, representando como máximo dos miembros de anillo E al mismo tiempo N,

R² representa un grupo heteroarilo de fórmula



20 en las que
 # significa el sitio de unión con el anillo de dihidropirazolona,
 G en cada aparición individual significa C-R⁶ o N,

J significa O, S o N-R⁷,

L en cada aparición individual significa C-R⁸ o N, representando como máximo dos miembros de anillo L al mismo tiempo N,

y

5 M en cada aparición individual significa C-R⁹ o N, en el que en total uno o dos miembros de anillo M representan N, en los que

10 R⁴, R⁶, R⁸ y R⁹ son iguales o distintos y en cada caso individual, independientemente entre sí, representan hidrógeno o un sustituyente seleccionado de la serie de halógeno, ciano, nitro, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇), heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, -C(=O)-R¹⁰, -C(=O)-OR¹¹, -C(=O)-NR¹²R¹³, -O-C(=O)-R¹⁴, -O-C(=O)-NR¹⁵R¹⁶, -NR¹⁷-C(=O)-R¹⁸, -NR¹⁹-C(=O)-OR²⁰, -NR²¹-C(=O)-NR²²R²³, -NR²⁴-SO₂-R²⁵, -SO₂-R²⁶, -SO₂-NR²⁷R²⁸, -OR²⁹, -SR³⁰ y -NR³¹R³², en los que

15 (i) alquilo (C₁-C₆) puede estar sustituido por su parte de una a tres veces, de manera igual o distinta, con restos seleccionados de la serie de halógeno, ciano, oxo, cicloalquilo (C₃-C₇), heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, -C(=O)-R¹⁰, -C(=O)-OR¹¹, -C(=O)-NR¹²R¹³, -O-C(=O)-R¹⁴, -O-C(=O)-NR¹⁵R¹⁶, -NR¹⁷-C(=O)-R¹⁸, -NR¹⁹-C(=O)-OR²⁰, -NR²¹-C(=O)-NR²²R²³, -NR²⁴-SO₂-R²⁵, -SO₂-R²⁶, -SO₂-NR²⁷R²⁸, -OR²⁹, -SR³⁰ y -NR³¹R³²,

20 pudiendo estar sustituidos los restos cicloalquilo, heterocicloalquilo, fenilo y heteroarilo mencionados en último lugar por su parte en cada caso hasta tres veces, de manera igual o distinta, con halógeno, ciano, alquilo (C₁-C₄), trifluorometilo, hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₄), trifluorometoxilo, oxo, amino, mono-alquil-(C₁-C₄)-amino, di-alquil-(C₁-C₄)-amino, hidroxicarbonilo y/o alcoxi-(C₁-C₄)-carbonilo,

25 (ii) cicloalquilo (C₃-C₇), heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros pueden estar sustituidos por su parte en cada caso de una a tres veces, de manera igual o distinta, con restos seleccionados de la serie de alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇), halógeno, ciano, oxo, -C(=O)-R¹⁰, -C(=O)-OR¹¹, -C(=O)-NR¹²R¹³, -O-C(=O)-R¹⁴, -O-C(=O)-NR¹⁵R¹⁶, -NR¹⁷-C(=O)-R¹⁸, -NR¹⁹-C(=O)-OR²⁰, -NR²¹-C(=O)-NR²²R²³, -NR²⁴-SO₂-R²⁵, -SO₂-R²⁶, -SO₂-NR²⁷R²⁸, -OR²⁹, -SR³⁰ y -NR³¹R³²,

30 pudiendo estar sustituido el resto alquilo mencionado en último lugar por su parte hasta tres veces, de manera igual o distinta, con halógeno, ciano, hidroxilo, trifluorometoxilo, alcoxilo (C₁-C₄), amino, mono-alquil-(C₁-C₄)-amino, di-alquil-(C₁-C₄)-amino, hidroxicarbonilo, alcoxi-(C₁-C₄)-carbonilo, cicloalquilo (C₃-C₇), heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, fenilo y/o heteroarilo de 5 o 6 miembros,

35 (iii) R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹⁴, R¹⁵, R¹⁸, R²⁰, R²², R²⁵, R²⁶, R²⁷, R²⁹, R³⁰ y R³¹ independientemente entre sí en cada aparición individual representan un resto seleccionado de la serie de hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇), heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros, pudiendo estar sustituidos cicloalquilo (C₃-C₇), heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros por su parte en cada caso hasta tres veces, de manera igual o distinta, con halógeno, ciano, alquilo (C₁-C₄), trifluorometilo, hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₄), trifluorometoxilo, oxo, amino, mono-alquil-(C₁-C₄)-amino, di-alquil-(C₁-C₄)-amino, hidroxicarbonilo y/o alcoxi-(C₁-C₄)-carbonilo

y

40 pudiendo estar sustituido alquilo (C₁-C₆) de una a tres veces, de manera igual o distinta, con halógeno, ciano, hidroxilo, trifluorometoxilo, alcoxilo (C₁-C₄), amino, mono-alquil-(C₁-C₄)-amino, di-alquil-(C₁-C₄)-amino, hidroxicarbonilo, alcoxi-(C₁-C₄)-carbonilo, cicloalquilo (C₃-C₇), heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, fenilo y/o heteroarilo de 5 o 6 miembros,

en los que el resto heterocicloalquilo mencionado en último lugar puede estar sustituido por su parte hasta dos veces, de manera igual o distinta, con alquilo (C₁-C₄),

45 (iv) R¹³, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁹, R²¹, R²³, R²⁴, R²⁸ y R³² independientemente entre sí en cada aparición individual representan un resto seleccionado de la serie de hidrógeno y alquilo (C₁-C₆), pudiendo estar sustituido alquilo (C₁-C₆) de una a tres veces, de manera igual o distinta, con halógeno, ciano, hidroxilo, trifluorometoxilo, alcoxilo (C₁-C₄), amino, mono-alquil-(C₁-C₄)-amino, di-alquil-(C₁-C₄)-amino, hidroxicarbonilo y/o alcoxi-(C₁-C₄)-carbonilo

y/o en los que

50 (v) R¹² y R¹³, R¹⁵ y R¹⁶, R¹⁷ y R¹⁸, R¹⁹ y R²⁰, R²¹ y R²², R²² y R²³, R²⁴ y R²⁵, R²⁷ y R²⁸ así como R³¹ y R³² pueden formar en cada caso por parejas junto con los átomos a los que están unidos un anillo de heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros que puede estar sustituido de una a tres veces, de manera igual o distinta, con halógeno, ciano, alquilo (C₁-C₄), trifluorometilo, hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₄), trifluorometoxilo, oxo, amino, mono-alquil-(C₁-C₄)-amino, di-alquil-(C₁-C₄)-amino, hidroxicarbonilo y/o alcoxi-(C₁-C₄)-carbonilo,

55 R⁵ en cada caso individual, independientemente entre sí, representa hidrógeno o un sustituyente seleccionado de la serie de halógeno, ciano, nitro, alquilo (C₁-C₆), trifluorometilo, hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₆), trifluorometoxilo, amino, mono-alquil-(C₁-C₆)-amino, di-alquil-(C₁-C₆)-amino, hidroxicarbonilo y alcoxi-(C₁-C₆)-carbonilo y R⁷ representa hidrógeno o un sustituyente seleccionado de la serie de alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇), heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros en los que

60 (i) alquilo (C₁-C₆) puede estar sustituido por su parte de una a tres veces, de manera igual o distinta, con restos seleccionados de la serie de halógeno, ciano, oxo, cicloalquilo (C₃-C₇), heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, -C(=O)-R¹⁰, -C(=O)-OR¹¹, -C(=O)-NR¹²R¹³, -O-C(=O)-R¹⁴, -

O-C(=O)-NR¹⁵R¹⁶, -NR¹⁷-C(=O)-R¹⁸, -NR¹⁹-C(=O)-OR²⁰, -NR²¹-C(=O)-NR²²R²³, -NR²⁴-SO₂-R²⁵, -SO₂-R²⁶, -SO₂-NR²⁷R²⁸, -OR²⁹, -SR³⁰ y -NR³¹R³²,

pudiendo estar sustituidos los restos cicloalquilo, heterocicloalquilo, fenilo y heteroarilo mencionados en último lugar por su parte en cada caso hasta tres veces, de manera igual o distinta, con halógeno, ciano, alquilo (C₁-C₄), trifluorometilo, hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₄), trifluorometoxilo, oxo, amino, mono-alquil-(C₁-C₄)-amino, di-alquil-(C₁-C₄)-amino, hidroxicarbonilo y/o alcoxi-(C₁-C₄)-carbonilo,

y

(ii) cicloalquilo (C₃-C₇), heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros pueden estar sustituidos por su parte en cada caso de una a tres veces, de manera igual o distinta, con restos seleccionados de la serie de alquilo (C₁-C₆), halógeno, ciano, oxo, -C(=O)-R¹⁰, -C(O)-OR¹¹, -C(=O)-NR¹²R¹³, -O-C(=O)-R¹⁴, -O-C(=O)-NR¹⁵R¹⁶, -NR¹⁷-C(=O)-R¹⁸, -NR¹⁹-C(=O)-OR²⁰, -NR²¹-C(=O)-NR²²R²³, -NR²⁴-SO₂-R²⁵, -SO₂-R²⁶, -SO₂-NR²⁷R²⁸, -OR²⁹, -SR³⁰ y -NR³¹R³²,

pudiendo estar sustituido el resto alquilo mencionado en último lugar por su parte hasta tres veces, de manera igual o distinta, con halógeno, ciano, hidroxilo, trifluorometoxilo, alcoxilo (C₁-C₄), amino, mono-alquil-(C₁-C₄)-amino, di-alquil-(C₁-C₄)-amino, hidroxicarbonilo, alcoxi-(C₁-C₄)-carbonilo, cicloalquilo (C₃-C₇), heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, fenilo y/o heteroarilo de 5 o 6 miembros,

en los que

(a) R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹⁴, R¹⁵, R¹⁸, R²⁰, R²², R²⁵, R²⁶, R²⁷, R²⁹, R³⁰ y R³¹ independientemente entre sí en cada aparición individual representan un resto seleccionado de la serie de hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇), heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros, pudiendo estar sustituidos cicloalquilo (C₃-C₇), heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros por su parte en cada caso hasta tres veces, de manera igual o distinta, con halógeno, ciano, alquilo (C₁-C₄), trifluorometilo, hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₄), trifluorometoxilo, oxo, amino, mono-alquil-(C₁-C₄)-amino, di-alquil-(C₁-C₄)-amino, hidroxicarbonilo y/o alcoxi-(C₁-C₄)-carbonilo y

pudiendo estar sustituido alquilo (C₁-C₆) de una a tres veces, de manera igual o distinta, con halógeno, ciano, hidroxilo, trifluorometoxilo, alcoxilo (C₁-C₄), amino, mono-alquil-(C₁-C₄)-amino, di-alquil-(C₁-C₄)-amino, hidroxicarbonilo, alcoxi-(C₁-C₄)-carbonilo, cicloalquilo (C₃-C₇), heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, fenilo y/o heteroarilo de 5 o 6 miembros,

(b) R¹³, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁹, R²¹, R²³, R²⁴, R²⁸ y R³² independientemente entre sí en cada aparición individual representan un resto seleccionado de la serie de hidrógeno y alquilo (C₁-C₆),

pudiendo estar sustituido alquilo (C₁-C₆) de una a tres veces, de manera igual o distinta, con halógeno, ciano, hidroxilo, trifluorometoxilo, alcoxilo (C₁-C₄), amino, mono-alquil-(C₁-C₄)-amino, di-alquil-(C₁-C₄)-amino, hidroxicarbonilo y/o alcoxi-(C₁-C₄)-carbonilo,

y/o

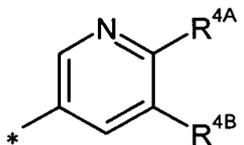
(c) R¹² y R¹³, R¹⁵ y R¹⁶, R¹⁷ y R¹⁸, R¹⁹ y R²⁰, R²¹ y R²², R²² y R²³, R²⁴ y R²⁵, R²⁷ y R²⁸ así como R³¹ y R³² pueden formar en cada caso por parejas junto con los átomos a los que están unidos un anillo de heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros que puede estar sustituido de una a tres veces, de manera igual o distinta, con halógeno, ciano, alquilo (C₁-C₄), trifluorometilo, hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₄), trifluorometoxilo, oxo, amino, mono-alquil-(C₁-C₄)-amino, di-alquil-(C₁-C₄)-amino, hidroxicarbonilo y/o alcoxi-(C₁-C₄)-carbonilo y

R³ representa hidrógeno, alquilo (C₁-C₆) o cicloalquilo (C₃-C₇),

así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

2. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 en la que

R¹ representa un grupo heteroarilo de fórmula



en la que

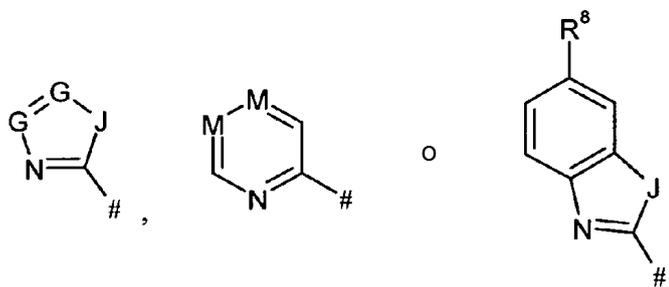
* significa el sitio de unión con el anillo de dihidropirazolona

y

R^{4A} y R^{4B} son iguales o distintos y significan, independientemente entre sí, hidrógeno o un sustituyente seleccionado de la serie de flúor, cloro, bromo, ciano, alquilo (C₁-C₆), hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₆), trifluorometoxilo, amino, mono-alquil-(C₁-C₆)-amino, di-alquil-(C₁-C₆)-amino, hidroxicarbonilo y alcoxi-(C₁-C₆)-carbonilo,

pudiendo estar sustituido el resto alquilo (C₁-C₆) mencionado por su parte hasta tres veces, de manera igual o distinta, con flúor, cloro, bromo, ciano, hidroxilo, trifluorometoxilo, alcoxilo (C₁-C₄), amino, mono-alquil-(C₁-C₄)-amino, di-alquil-(C₁-C₄)-amino, hidroxicarbonilo y/o alcoxi-(C₁-C₄)-carbonilo,

R² representa un grupo heteroarilo de fórmula



en la que

significa el sitio de unión con el anillo de dihidropirazolona,

G significa en cada caso C-R⁶ o N en donde no más de uno de los dos miembros de anillo G representa N,

J significa O o S,

M significa en cada caso C-R⁹ o N en donde uno de los dos miembros de anillo M representa N y el otro representa C-R⁹,

en los que

R⁶ y R⁹ en cada caso individual, independientemente entre sí, representan hidrógeno o un sustituyente seleccionado de la serie de flúor, cloro, bromo, ciano, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, -C(O)-OR¹¹, -C(O)-NR¹²R¹³, -O-C(O)-R¹⁴, -O-C(O)-NR¹⁵R¹⁶, -NR¹⁷-C(O)-R¹⁸, -NR¹⁹-C(O)-OR²⁰, -NR²¹-C(O)-NR²²R²³, -NR²⁴-SO₂-R²⁵, -OR²⁹ y -NR³¹R³², en los que

(i) alquilo (C₁-C₆) puede estar sustituido por su parte de una a tres veces, de manera igual o distinta, con restos seleccionados de la serie de flúor, cloro, bromo, ciano, cicloalquilo (C₃-C₆), heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, -C(O)-OR¹¹, -C(O)-NR¹²R¹³, -O-C(O)-R¹⁴, -O-C(O)-NR¹⁵R¹⁶, -NR¹⁷-C(O)-R¹⁸, -NR¹⁹-C(O)-OR²⁰, -NR²¹-C(O)-NR²²R²³, -NR²⁴-SO₂-R²⁵, -OR²⁹ y -NR³¹R³²,

pudiendo estar sustituidos los restos cicloalquilo, heterocicloalquilo, fenilo y heteroarilo mencionados en último lugar por su parte en cada caso hasta dos veces, de manera igual o distinta, con flúor, cloro, bromo, ciano, alquilo (C₁-C₄), trifluorometilo, hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₄), trifluorometoxilo, oxo, amino, mono-alquil-(C₁-C₄)-amino, di-alquil-(C₁-C₄)-amino, hidroxicarbonilo y/o alcoxi-(C₁-C₄)-carbonilo,

(ii) cicloalquilo (C₃-C₆), heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros pueden estar sustituidos por su parte en cada caso una o dos veces, de manera igual o distinta, con flúor, cloro, bromo, ciano, alquilo (C₁-C₄), trifluorometilo, hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₄), trifluorometoxilo, oxo, amino, mono-alquil-(C₁-C₄)-amino, di-alquil-(C₁-C₄)-amino, hidroxicarbonilo y/o alcoxi-(C₁-C₄)-carbonilo,

(iii) R¹¹, R¹², R¹⁴, R¹⁵, R¹⁸, R²⁰, R²², R²⁵, R²⁹ y R³¹ independientemente entre sí en cada aparición individual representan un resto seleccionado de la serie de hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros, pudiendo estar sustituidos cicloalquilo (C₃-C₆), heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros por su parte en cada caso hasta tres veces, de manera igual o distinta, con flúor, cloro, bromo, ciano, alquilo (C₁-C₄), trifluorometilo, hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₄), trifluorometoxilo, oxo, amino, mono-alquil-(C₁-C₄)-amino, di-alquil-(C₁-C₄)-amino, hidroxicarbonilo y/o alcoxi-(C₁-C₄)-carbonilo

y

pudiendo estar sustituido alquilo (C₁-C₆) de una a tres veces, de manera igual o distinta, con flúor, cloro, bromo, ciano, hidroxilo, trifluorometoxilo, alcoxilo (C₁-C₄), amino, mono-alquil-(C₁-C₄)-amino, di-alquil-(C₁-C₄)-amino, hidroxicarbonilo, alcoxi-(C₁-C₄)-carbonilo, cicloalquilo (C₃-C₆), heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, fenilo y/o heteroarilo de 5 o 6 miembros,

(iv) R¹³, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁹, R²¹, R²³, R²⁴ y R³² independientemente entre sí en cada aparición individual representan un resto seleccionado de la serie de hidrógeno y alquilo (C₁-C₆),

pudiendo estar sustituido alquilo (C₁-C₆) una o dos veces, de manera igual o distinta, con flúor, cloro, bromo, ciano, hidroxilo, trifluorometoxilo, alcoxilo (C₁-C₄), amino, mono-alquil-(C₁-C₄)-amino, di-alquil-(C₁-C₄)-amino, hidroxicarbonilo y/o alcoxi-(C₁-C₄)-carbonilo,

y/o en los que

(v) R¹² y R¹³, R¹⁵ y R¹⁶, R¹⁷ y R¹⁸, R¹⁹ y R²⁰, R²¹ y R²², R²² y R²³, R²⁴ y R²⁵ así como R³¹ y R³² pueden formar en cada caso por parejas junto con los átomos a los que están unidos un anillo de heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros que puede estar sustituido una o dos veces, de manera igual o distinta, con flúor, cloro, bromo, ciano, alquilo (C₁-C₄), trifluorometilo, hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₄), trifluorometoxilo, oxo, amino, mono-alquil-(C₁-C₄)-amino, di-alquil-(C₁-C₄)-amino, hidroxicarbonilo y/o

alcoxi-(C₁-C₄)-carbonilo

y

5 R⁸ significa hidrógeno o un sustituyente seleccionado de la serie de flúor, cloro, bromo, ciano, alquilo (C₁-C₆), hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₆), trifluorometoxilo, amino, mono-alquil-(C₁-C₆)-amino, di-alquil-(C₁-C₆)-amino, hidroxicarbonilo y alcoxi-(C₁-C₆)-carbonilo,

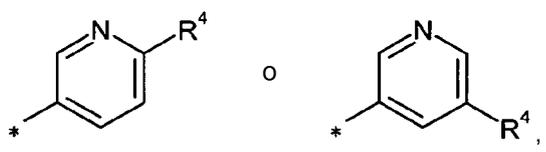
y

R³ representa hidrógeno o metilo,

así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

3. Compuesto de fórmula (I) según las reivindicaciones 1 o 2 en el que

10 R¹ representa un grupo heteroarilo de fórmula



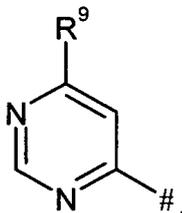
en la que

* significa el sitio de unión con el anillo de dihidropirazolona

y

15 R⁴ significa hidrógeno, flúor, cloro, bromo, ciano, alquilo (C₁-C₄), trifluorometilo, hidroximetilo, alcoxilo (C₁-C₄), trifluorometoxilo, hidroxicarbonilo o alcoxi-(C₁-C₄)-carbonilo,

R² representa un grupo heteroarilo de fórmula



en la que

20 # significa el sitio de unión con el anillo de dihidropirazolona

y

25 R⁹ significa hidrógeno, flúor, cloro, bromo, ciano, alquilo (C₁-C₄), trifluorometilo, hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₄), trifluorometoxilo, amino, mono-alquil-(C₁-C₄)-amino, di-alquil-(C₁-C₄)-amino, hidroxicarbonilo, alcoxi-(C₁-C₄)-carbonilo, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros, pudiendo estar sustituidos

alquilo (C₁-C₄) por su parte con hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₄) o amino

y

30 heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros por su parte en cada caso una o dos veces, de manera igual o distinta, con flúor, cloro, bromo, ciano, alquilo (C₁-C₄), trifluorometilo, hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₄), trifluorometoxilo, oxo, amino, mono-alquil-(C₁-C₄)-amino, di-alquil-(C₁-C₄)-amino, hidroxicarbonilo y/o alcoxi-(C₁-C₄)-carbonilo,

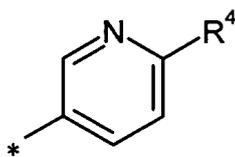
y

R³ representa hidrógeno,

así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

35 4. Compuesto de fórmula (I) según las reivindicaciones 1 o 2 en el que

R¹ representa un grupo heteroarilo de fórmula

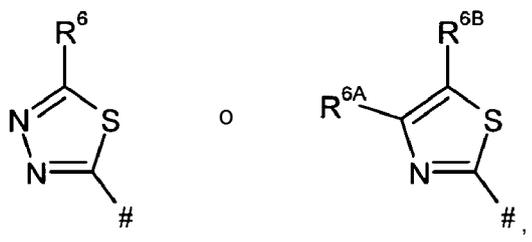


en la que

* significa el sitio de unión con el anillo de dihidropirazolona

5 y
R⁴ significa hidrógeno, flúor, cloro, bromo, ciano, alquilo (C₁-C₄), trifluorometilo, hidroximetilo, alcoxilo (C₁-C₄), trifluorometoxilo, hidroxicarbonilo o alcoxi-(C₁-C₄)-carbonilo,

R² representa un grupo heteroarilo de fórmula



en la que

10 # significa el sitio de unión con el anillo de dihidropirazolona

y

15 R⁶, R^{6A} y R^{6B} son iguales o distintos y significan, independientemente entre sí, hidrógeno o un sustituyente seleccionado de la serie flúor, cloro, bromo, ciano, alquilo (C₁-C₄), trifluorometilo, hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₄), trifluorometoxilo, amino, mono-alquil-(C₁-C₄)-amino, di-alquil-(C₁-C₄)-amino, hidroxicarbonilo, alcoxi-(C₁-C₄)-carbonilo, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros, pudiendo estar sustituidos alquilo (C₁-C₄) por su parte con hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₄) o amino

y

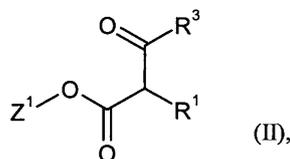
20 heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros por su parte en cada caso una o dos veces, de manera igual o distinta, con flúor, cloro, bromo, ciano, alquilo (C₁-C₄), trifluorometilo, hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₄), trifluorometoxilo, oxo, amino, mono-alquil-(C₁-C₄)-amino, di-alquil-(C₁-C₄)-amino, hidroxicarbonilo y/o alcoxi-(C₁-C₄)-carbonilo,

y

R³ representa hidrógeno,

así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

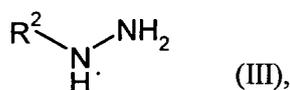
25 5. Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I), tal como se define en las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado porque** se hace reaccionar un compuesto de fórmula (II)



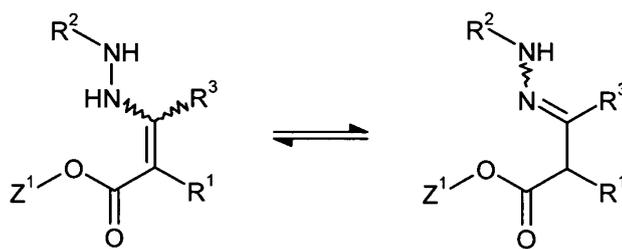
en la que R¹ y R³ presentan los significados indicados en las reivindicaciones 1 a 4 y

Z¹ representa metilo o etilo,

30 en un disolvente inerte eventualmente en presencia de un ácido, con un compuesto de fórmula (III)



en la que R² presenta el significado indicado en las reivindicaciones 1 a 4, para dar compuestos de fórmula (IV)

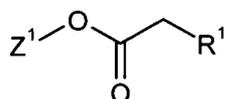


(IV)

en la que Z^1 , R^1 , R^2 y R^3 presentan los significados indicados anteriormente, que ciclan ya en estas condiciones de reacción o en una etapa de reacción posterior bajo la influencia de una base para dar los compuestos de fórmula (I),

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

6. Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I), tal como se define en las reivindicaciones 1 a 4, en la que R^3 significa hidrógeno, **caracterizado porque** se condensa en primer lugar un compuesto de fórmula (V)



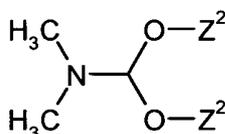
(V),

10

en la que R^1 presenta el significado indicado en las reivindicaciones 1 a 4 y

Z^1 representa metilo o etilo,

con un compuesto de fórmula (VI)

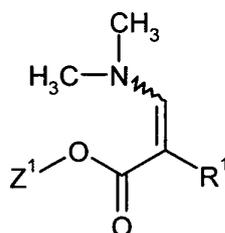


(VI),

15 en la que

Z^2 representa metilo o etilo,

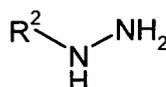
para dar compuestos de fórmula (VII)



(VII),

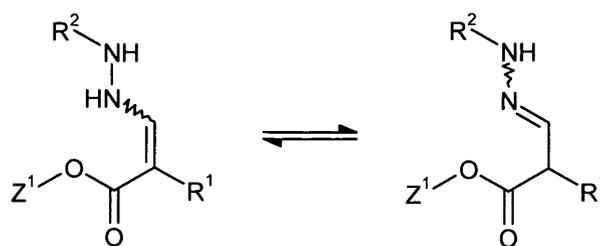
20

en la que Z^1 y R^1 presentan los significados indicados anteriormente, y a continuación se hace reaccionar en presencia de un ácido con un compuesto de fórmula (III)



(III),

en la que R^2 presenta el significado indicado en las reivindicaciones 1 a 4, para dar compuestos de fórmula (IV-A)



(IV-A)

en la que Z^1 , R^1 y R^2 presentan los significados indicados anteriormente, que ciclan ya en estas condiciones de reacción o en una etapa de reacción posterior bajo la influencia de una base para dar los compuestos de fórmula (I) en la que R^3 representa hidrógeno.

- 5 7. Compuesto, tal como se define en una de las reivindicaciones 1 a 4, para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades.
8. Uso de un compuesto, tal como se define en una de las reivindicaciones 1 a 4, para la preparación de un fármaco para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades cardiovasculares, insuficiencia cardíaca, anemia, enfermedades renales crónicas e insuficiencia renal.
- 10 9. Fármaco que contiene un compuesto, tal como se define en una de las reivindicaciones 1 a 4, en combinación con un coadyuvante inerte, no tóxico y farmacéuticamente adecuado.
10. Fármaco que contiene un compuesto, tal como se define en una de las reivindicaciones 1 a 4, en combinación con uno o varios principios activos adicionales seleccionados del grupo que está constituido por inhibidores de ACE, antagonistas del receptor de angiotensina II, bloqueadores del receptor beta, antagonistas de calcio, inhibidores de PDE, antagonistas de receptores de mineralocorticoides, diuréticos, aspirina, suplementos de hierro, suplementos de vitamina B12 y de ácido fólico, estatinas, derivados de digitalis (digoxina), agentes quimioterápicos antineoplásicos y antibióticos.
- 15 11. Fármaco según las reivindicaciones 9 o 10 para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades cardiovasculares, insuficiencia cardíaca, anemia, enfermedades renales crónicas e insuficiencia renal.