

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 595 501**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01)

A61K 31/444 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.10.2007 PCT/EP2007/008951**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.06.2008 WO08067874**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.10.2007 E 07819021 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.07.2016 EP 2097404**

54 Título: **Dipiridil-dihidropirazonas sustituidas y su uso**

30 Prioridad:

26.10.2006 DE 102006050515

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
30.12.2016

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;
WILD, HANNO;
KOLKHOF, PETER;
BECK, HARTMUT y
JESKE, MARIO**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 595 501 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

Dipiridil-dihidropirazonas sustituidas y su uso

La presente solicitud se refiere a nuevos derivados de dipiridildihidropirazona sustituidos, a procedimientos para su preparación, a su uso para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades 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 y 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 y 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 sucede evidentemente sólo de manera muy insuficiente en el caso de diversas enfermedades cardiovasculares y enfermedades por oclusión vascular [revisión en: Simons y Ware, Therapeutic angiogenesis in cardiovascular disease, Nat. Rev. Drug. Discov. 2 (11), 863-71 (2003)].

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 de esto 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 *et al.*, 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 prolil-4-hydroxylases that modify HIF, Science 294 (5545), 1337-40 (2001); Ivan *et al.*, Biochemical purification and pharmacological inhibition of a mammalian prolyl hydroxylase 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 hasta ahora 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.

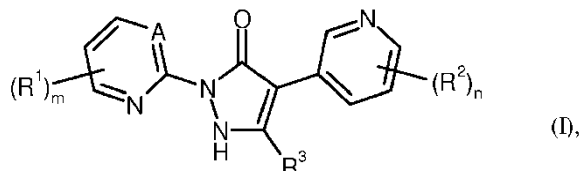
El objetivo de la presente invención es la facilitación de nuevos compuestos que pueden usarse para el tratamiento de enfermedades, en particular enfermedades cardiovasculares y hematológicas.

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-dihidropirazononas como inhibidores de lipoxigenasas para el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias, cardiovasculares e inflamatorias se reivindica en el documento EP 183 159. Las 2,4-difenil-1,2-dihidropirazononas 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 otros compuestos con estructura parcial de dihidropirazonona así como su uso para el tratamiento de enfermedades, y en el documento WO 02/092573 se describen derivados de pirazol-4-ilpiridina y de pirazol-4-ilpirimidina como inhibidores de cinasa. 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-dihidropirazonas como inhibidores de HIF-proil 4-hidroxilasas.

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



5

en la que

A representa CH,

10 R^1 representa un sustituyente seleccionado de la serie cicloalquilo (C_3-C_6), heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, $-O-C(=O)-NR^9R^{10}$, $-NR^{11}-C(=O)-R^{12}$, $-NR^{13}-C(=O)-OR^{14}$, $-NR^{15}-C(=O)-NR^{16}R^{17}$, $-NR^{18}-SO_2-R^{19}$ y $-NR^{25}R^{26}$, en los que

15 (i) cicloalquilo (C_3-C_6), heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros por su parte en cada caso pueden estar sustituidos de una a tres veces, de manera igual o distinta, con restos seleccionados de la serie alquilo (C_1-C_6), halógeno, ciano, oxo, hidroxilo, amino, hidroxicarbonilo, aminocarbonilo, $-C(=O)-NR^6R^7$, $-O-C(=O)-NR^9R^{10}$, $-NR^{11}-C(=O)-R^{12}$, $-NR^{13}-C(=O)-OR^{14}$, $-NR^{15}-C(=O)-NR^{16}R^{17}$, $NR^{18}-SO_2-R^{19}$, $-OR^{23}$ y $-NR^{25}R^{26}$,

15 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 (C_1-C_4), amino, mono-alquil(C_1-C_4)-amino, di-alquil(C_1-C_4)-amino, hidroxicarbonilo, alcoxi(C_1-C_4)-carbonilo, cicloalquilo (C_3-C_6), heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, fenilo y/o heteroarilo de 5 o 6 miembros,

20 (ii) R^6 , R^9 , R^{12} , R^{14} , R^{16} , R^{19} , R^{23} y R^{25} independientemente entre sí en cada aparición individual representan un resto seleccionado de la serie alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6) y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, pudiendo estar sustituidos cicloalquilo (C_3-C_6) y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros por su parte en cada caso hasta tres veces, de manera igual o distinta, con halógeno, ciano, alquilo (C_1-C_4), trifluorometilo, hidroxilo, alcoxilo (C_1-C_4), trifluorometoxilo, oxo, amino, mono-alquil(C_1-C_4)-amino, di-alquil(C_1-C_4)-amino, hidroxicarbonilo y/o alcoxi(C_1-C_4)-carbonilo

25 y pudiendo estar sustituido alquilo (C_1-C_6) de una a tres veces, de manera igual o distinta, con halógeno, ciano, hidroxilo, trifluorometoxilo, alcoxilo (C_1-C_4), amino, mono-alquil(C_1-C_4)-amino, di-alquil(C_1-C_4)-amino, hidroxicarbonilo, alcoxi(C_1-C_4)-carbonilo, cicloalquilo (C_3-C_6) y/o heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros,

30 (iii) R^7 , R^{10} , R^{11} , R^{13} , R^{15} , R^{17} , R^{18} y R^{26} independientemente entre sí en cada aparición individual representan un resto seleccionado de la serie hidrógeno y alquilo (C_1-C_6), pudiendo estar sustituido alquilo (C_1-C_6) de una a tres veces, de manera igual o distinta, con halógeno, ciano, hidroxilo, trifluorometoxilo, alcoxilo (C_1-C_4), amino, mono-alquil(C_1-C_4)-amino, di-alquil(C_1-C_4)-amino, hidroxicarbonilo y/o alcoxi(C_1-C_4)-carbonilo,

35 y/o en los que (iv) R^6 y R^7 , R^9 y R^{10} , R^{11} y R^{12} , R^{13} y R^{14} , R^{15} y R^{16} , R^{16} y R^{17} , R^{18} y R^{19} así como R^{25} y R^{26} 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 (C_1-C_4), trifluorometilo, hidroxilo, alcoxilo (C_1-C_4), trifluorometoxilo, oxo, amino, mono-alquil(C_1-C_4)-amino, di-alquil(C_1-C_4)-amino, hidroxicarbonilo y/o alcoxi(C_1-C_4)-carbonilo,

40 R^2 representa un sustituyente seleccionado de la serie $-O-C(=O)-NR^{9A}R^{10A}$, $-NR^{11A}-C(=O)-R^{12A}$, $-NR^{13A}-C(=O)-OR^{14A}$, $-NR^{15A}-C(=O)-NR^{16A}R^{17A}$, $-NR^{18A}-SO_2-R^{19A}$ y $-NR^{25A}R^{26A}$, en los que

45 (i) R^{9A} , R^{12A} , R^{14A} , R^{16A} , R^{19A} y R^{25A} independientemente entre sí representan alquilo (C_1-C_6), que puede estar sustituido en cada caso con halógeno, ciano, trifluorometilo, hidroxilo, trifluorometoxilo, alcoxilo (C_1-C_4), amino, mono-alquil(C_1-C_4)-amino, di-alquil(C_1-C_4)-amino, hidroxicarbonilo o alcoxi(C_1-C_4)-carbonilo,

(ii) R^{10A} , R^{11A} , R^{13A} , R^{15A} , R^{17A} , R^{18A} y R^{26A} independientemente entre sí representan hidrógeno o alquilo (C_1-C_6), que puede estar sustituido en cada caso con halógeno, ciano, trifluorometilo, hidroxilo, trifluorometoxilo, alcoxilo (C_1-C_4), amino, mono-alquil(C_1-C_4)-amino, di-alquil(C_1-C_4)-amino, hidroxicarbonilo o alcoxi(C_1-C_4)-carbonilo,

50 y/o en los que

(iii) R^{9A} y R^{10A} , R^{11A} y R^{12A} , R^{13A} y R^{14A} , R^{15A} y R^{16A} , R^{16A} y R^{17A} , R^{18A} y R^{19A} así como R^{25A} y R^{26A} 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 halógeno, ciano, alquilo (C_1-C_4), trifluorometilo, hidroxilo, alcoxilo (C_1-C_4), trifluorometoxilo, oxo, amino, mono-alquil(C_1-C_4)-amino, di-alquil(C_1-C_4)-amino, hidroxicarbonilo y/o alcoxi(C_1-C_4)-carbonilo,

m representa el número 1,

n representa el número 0 o 1
y

R^3 representa hidrógeno,

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.

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.

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-metilmorfolina, 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.

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

alquilo (C_1-C_6) y alquilo (C_1-C_4) 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-etil-propilo, *n*-pentilo y *n*-hexilo.

Alcoxilo (C_1-C_6) y alcoxilo (C_1-C_4) 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.

Mono-alquil(C_1-C_6)-amino y mono-alquil(C_1-C_4)-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.

5 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*-hexil-*N*-metilamino.

10 Acilo (C₁-C₄) [alcanoilo (C₁-C₄)] representa en el contexto de la invención un resto alquilo de cadena lineal o ramificado con 1 a 4 átomos de carbono, que lleva en la posición 1 un átomo de oxígeno unido de manera doble y está enlazado a través de la posición 1. Se prefiere un resto acilo con 1 a 4 átomos de carbono. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: formilo, acetilo, propionilo, *n*-butirilo e *iso*-butirilo.

15 Acil(C₁-C₄)-amino representa en el contexto de la invención un grupo amino con un sustituyente acilo de cadena lineal o ramificado que presenta 1 a 4 átomos de carbono y está enlazado a través del grupo carbonilo con el átomo de N. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: formilamino, acetilamino, propionilamino, *n*-butirilamino e *iso*-butirilamino.

20 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 alcoxicarbonilo de cadena lineal o ramificado con 1 a 4 átomos de carbono en el grupo alcoxilo. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, *n*-propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, *n*-butoxi-carbonilo y *terc*-butoxicarbonilo.

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.

25 Heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros representa en el contexto de la invención un heterociclo 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, oxetano, tetano, pirrolidino, pirazolidino, tetrahidrofuranilo, tiolano, 1,3-oxazolidino, piperidino, piperazino, tetrahidropirano, tetrahidrotiopirano, 1,3-dioxano, 1,4-dioxano, morfolino, tiomorfolino, hexahidroazepino, hexahidro-1,4-diazepino. Se prefiere 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 pirrolidino, tetrahidrofuranilo, piperidino, piperazino, tetrahidropirano y morfolino.

35 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, pirimidino, piridazino, pirazino, triazino. 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, pirimidino, piridazino, pirazino.

40 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.

45 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.

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

A representa CH,

50 R¹ representa un sustituyente seleccionado de la serie cicloalquilo (C₃-C₆), heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, -O-C(=O)-NR⁹R¹⁰, -NR¹¹-C(=O)-R¹², -NR¹³-C(=O)-OR¹⁴, -NR¹⁵-C(=O)-NR¹⁶R¹⁷, -NR¹⁸-SO₂-R¹⁹ y -NR²⁵R²⁶, en los que

55 (i) cicloalquilo (C₃-C₆), heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros por su parte en cada caso pueden estar sustituidos de una a tres veces, de manera igual o distinta, con restos seleccionados de la serie alquilo (C₁-C₆), halógeno, ciano, oxo, hidroxilo, amino, hidroxicarbonilo,

aminocarbonilo, $-C(=O)-NR^6R^7$, $-O-C(=O)-NR^9R^{10}$, $-NR^{11}-C(=O)-R^{12}$, $-NR^{13}-C(=O)-OR^{14}$, $-NR^{15}-C(=O)-NR^{16}R^{17}$, $-NR^{18}-SO_2-R^{19}$, $-OR^{23}$ y $-NR^{25}R^{26}$,

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-C₆), heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, fenilo y/o heteroarilo de 5 o 6 miembros,

(ii) R⁶, R⁹, R¹², R¹⁴, R¹⁶, R¹⁹, R²³ y R²⁵ independientemente entre sí en cada aparición individual representan un resto seleccionado de la serie alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆) y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, pudiendo estar sustituidos cicloalquilo (C₃-C₆) y heterocicloalquilo de 4 a 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-C₆) y/o heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros,

(iii) R⁷, R¹⁰, R¹¹, R¹³, R¹⁵, R¹⁷, R¹⁸ y R²⁶ 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 en los que

(iv) R⁶ y R⁷, R⁹ y R¹⁰, R¹¹ y R¹², R¹³ y R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶, R¹⁶ y R¹⁷, R¹⁸ y R¹⁹ así como R²⁵ y R²⁶ 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), trifluoro-metilo, hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₄), trifluorometoxilo, oxo, amino, mono-alquil(C₁-C₄)-amino, di-alquil(C₁-C₄)-amino, hidroxicarbonilo y/o alcoxi(C₁-C₄)-carbonilo,

R² representa un sustituyente seleccionado de la serie halógeno, ciano, nitro, alquilo (C₁-C₆), trifluorometilo, hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₆), trifluorometoxilo, amino, hidroxicarbonilo y $-C(=O)-NH-R^{7A}$, en los que alquilo (C₁-C₆) y alcoxilo (C₁-C₆) pueden estar sustituidos por su parte con hidroxilo

y

R^{7A} significa hidrógeno o alquilo (C₁-C₄),

m representa el número 1,

n representa el número 0 o 1

y

R³ representa hidrógeno,

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

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

A representa CH,

R¹ representa un sustituyente seleccionado de la serie alquilo (C₁-C₆), trifluorometilo, halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₆), amino, hidroxicarbonilo, alcoxi(C₁-C₆)-carbonilo y $-C(=O)-NH-R^7$, en los que alquilo (C₁-C₆) puede estar sustituido por su parte con hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₄), amino, mono-alquil(C₁-C₄)-amino, di-alquil(C₁-C₄)-amino o un grupo de fórmula $-NH-C(=O)-R^{12}$ $-NH-C(=O)-NH-R^{16}$ o $-NH-SO_2-R^{19}$, en los que

R¹², R¹⁶ y R¹⁹ significan en cada caso alquilo (C₁-C₆), que puede estar sustituido con hidroxilo o alcoxilo (C₁-C₄),

y

R⁷ significa hidrógeno o alquilo (C₁-C₆), que puede estar sustituido con hidroxilo o alcoxilo (C₁-C₄),

R² representa un sustituyente seleccionado de la serie $-O-C(=O)-NR^{9A}R^{10A}$, $-NR^{11A}-C(=O)-R^{12A}$, $-NR^{13A}-C(=O)-OR^{14A}$, $-NR^{15A}-C(=O)-NR^{16A}R^{17A}$, $-NR^{18A}-SO_2-R^{19A}$ y $-NR^{25A}R^{26A}$, en los que

(i) R^{9A}, R^{12A}, R^{14A}, R^{16A}, R^{19A} y R^{25A} independientemente entre sí representan alquilo (C₁-C₆), que puede estar sustituido en cada caso con halógeno, ciano, trifluorometilo, hidroxilo, trifluorometoxilo, alcoxilo (C₁-C₄), amino, mono-alquil(C₁-C₄)-amino, di-alquil(C₁-C₄)-amino, hidroxicarbonilo o alcoxi(C₁-C₄)-carbonilo,

(ii) R^{10A}, R^{11A}, R^{13A}, R^{15A}, R^{17A}, R^{18A} y R^{26A} independientemente entre sí representan hidrógeno o alquilo (C₁-

C₆), que puede estar sustituido en cada caso con halógeno, ciano, trifluorometilo, hidroxilo, trifluorometoxilo, alcoxilo (C₁-C₄), amino, mono-alquil(C₁-C₄)-amino, di-alquil(C₁-C₄)-amino, hidroxicarbonilo o alcoxi(C₁-C₄)-carbonilo,

y/o en los que

5 (iii) R^{9A} y R^{10A}, R^{11A} y R^{12A}, R^{13A} y R^{14A}, R^{15A} y R^{16A}, R^{16A} y R^{17A}, R^{18A} y R^{19A} así como R^{25A} y R^{26A} 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 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,

10 m representa el número 1,

n representa el número 0 o 1
y

R³ representa hidrógeno,

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

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

A representa CH,

R¹ representa alquilo (C₁-C₆), que

20 (i) está sustituido una o dos veces, de manera igual o distinta, con un resto seleccionado de la serie halógeno, ciano, trifluorometilo, cicloalquilo (C₃-C₆), heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, hidroxicarbonilo, aminocarbonilo, -C(=O)-NR⁶R⁷, -O-C(=O)-NR⁹R¹⁰, -NR¹¹-C(=O)-R¹², -NR¹³-C(=O)-OR¹⁴, -NR¹⁵-C(=O)-NR¹⁶R¹⁷, -NR¹⁸-SO₂-R¹⁹, -OR²³ y -NR²⁵R²⁶

y además puede estar sustituido con hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₄), amino, mono-alquil(C₁-C₄)-amino, di-alquil(C₁-C₄)-amino o acil(C₁-C₄)-amino, o

25 (ii) está sustituido dos veces, de manera igual o distinta, con un resto seleccionado de la serie hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₄), amino, mono-alquil(C₁-C₄)-amino, di-alquil(C₁-C₄)-amino y acil(C₁-C₄)-amino, en los que

(a) los restos cicloalquilo y heterocicloalquilo mencionados anteriormente pueden estar sustituidos 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,

30 (b) R⁷, R¹⁰, R¹¹, R¹³, R¹⁵, R¹⁷, R¹⁸ y R²⁶ 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,

35 (c) R⁶, R⁹ y R¹⁴ independientemente entre sí en cada aparición individual representan un resto seleccionado de la serie alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆) y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, pudiendo estar sustituidos cicloalquilo (C₃-C₆) y heterocicloalquilo de 4 a 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-C₆) y/o heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros,

45 (d) R¹², R¹⁶ y R¹⁹ independientemente entre sí en cada aparición individual representan un resto seleccionado de la serie alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆) y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, pudiendo estar sustituido cicloalquilo (C₃-C₆) y heterocicloalquilo de 4 a 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

50 y
pudiendo estar sustituido alquilo (C₁-C₆) de una a tres veces, de manera igual o distinta, con un resto seleccionado de la serie halógeno, ciano, amino, mono-alquil(C₁-C₄)-amino, di-alquil(C₁-C₄)-amino, hidroxicarbonilo, alcoxi(C₁-C₄)-carbonilo, cicloalquilo (C₃-C₆) y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros,

55

(e) R^{23} y R^{25} independientemente entre sí en cada aparición individual representan un resto seleccionado de la serie alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6) y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, pudiendo estar sustituidos cicloalquilo (C_3-C_6) y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros por su parte en cada caso hasta tres veces, de manera igual o distinta, con halógeno, ciano, alquilo (C_1-C_4), trifluorometilo, hidroxilo, alcoxilo (C_1-C_4), trifluorometoxilo, oxo, amino, mono-alquil(C_1-C_4)-amino, di-alquil(C_1-C_4)-amino, hidroxicarbonilo y/o alcoxi(C_1-C_4)-carbonilo

y estando sustituido alquilo (C_1-C_6) de una a tres veces, de manera igual o distinta, con un resto seleccionado de la serie halógeno, ciano, hidroxilo, trifluorometoxilo, alcoxilo (C_1-C_4), amino, mono-alquil(C_1-C_4)-amino, di-alquil(C_1-C_4)-amino, hidroxicarbonilo, alcoxi(C_1-C_4)-carbonilo, cicloalquilo (C_3-C_6) y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, y/o en los que

(f) R^6 y R^7 , R^9 y R^{10} , R^{11} y R^{12} , R^{13} y R^{14} , R^{15} y R^{16} , R^{16} y R^{17} , R^{18} y R^{19} así como R^{25} y R^{26} 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 (C_1-C_4), trifluorometilo, hidroxilo, alcoxilo (C_1-C_4), trifluorometoxilo, oxo, amino, mono-alquil(C_1-C_4)-amino, di-alquil(C_1-C_4)-amino, hidroxicarbonilo y/o alcoxi(C_1-C_4)-carbonilo,

R^2 representa un sustituyente seleccionado de la serie halógeno, ciano, alquilo (C_1-C_6), trifluorometilo, hidroxilo, trifluorometoxilo, amino, hidroxicarbonilo, aminocarbonilo, $-C(=O)-NR^{6A}R^{7A}$, $-O-C(=O)-NR^{9A}R^{10A}$, $-NR^{11A}-C(=O)-R^{12A}$, $-NR^{13A}-C(=O)-OR^{14A}$, $-NR^{15A}-C(=O)-NR^{16A}R^{17A}$, $-NR^{18A}-SO_2-R^{19A}$, $-OR^{23A}$ y $-NR^{25A}R^{26A}$, en los que

(i) alquilo (C_1-C_6) puede estar sustituido con halógeno, ciano, trifluorometilo, hidroxilo, trifluorometoxilo, alcoxilo (C_1-C_4), amino, mono-alquil(C_1-C_4)-amino, di-alquil(C_1-C_4)-amino, hidroxicarbonilo o alcoxi(C_1-C_4)-carbonilo,

(ii) R^{6A} , R^{9A} , R^{12A} , R^{14A} , R^{16A} , R^{19A} , R^{23A} y R^{25A} independientemente entre sí representan alquilo (C_1-C_6), que puede estar sustituido en cada caso con halógeno, ciano, trifluorometilo, hidroxilo, trifluorometoxilo, alcoxilo (C_1-C_4), amino, mono-alquil(C_1-C_4)-amino, di-alquil(C_1-C_4)-amino, hidroxicarbonilo o alcoxi(C_1-C_4)-carbonilo,

(iii) R^{7A} , R^{10A} , R^{11A} , R^{13A} , R^{15A} , R^{17A} , R^{18A} y R^{26A} independientemente entre sí representan hidrógeno o alquilo (C_1-C_6), que puede estar sustituido en cada caso con halógeno, ciano, trifluorometilo, hidroxilo, trifluorometoxilo, alcoxilo (C_1-C_4), amino, mono-alquil(C_1-C_4)-amino, di-alquil(C_1-C_4)-amino, hidroxicarbonilo o alcoxi(C_1-C_4)-carbonilo, y/o en los que

(iv) R^{6A} y R^{7A} , R^{9A} y R^{10A} , R^{11A} y R^{12A} , R^{13A} y R^{14A} , R^{15A} y R^{16A} , R^{16A} y R^{17A} , R^{18A} y R^{19A} así como R^{25A} y R^{26A} 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 halógeno, ciano, alquilo (C_1-C_4), trifluorometilo, hidroxilo, alcoxilo (C_1-C_4), trifluorometoxilo, oxo, amino, mono-alquil(C_1-C_4)-amino, di-alquil(C_1-C_4)-amino, hidroxicarbonilo y/o alcoxi(C_1-C_4)-carbonilo,

m representa el número 1,

n representa el número 0 o 1
y

R^3 representa hidrógeno,

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

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

A representa CH,

R^1 representa alcoxilo (C_1-C_6), que está sustituido una o dos veces, de manera igual o distinta, con un resto seleccionado de la serie halógeno, ciano, trifluorometilo, cicloalquilo (C_3-C_6), heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, hidroxilo, amino, hidroxicarbonilo, aminocarbonilo, $-C(=O)-NR^9R^7$, $-O-C(=O)-NR^9R^{10}$, $-NR^{11}-C(=O)-R^{12}$, $-NR^{13}-C(=O)-OR^{14}$, $-NR^{15}-C(=O)-NR^{16}R^{17}$, $-NR^{18}-SO_2-R^{19}$, $-OR^{23}$ y $-NR^{25}R^{26}$, en los que

(i) cicloalquilo (C_3-C_6) y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros por su parte en cada caso pueden estar sustituidos de una a tres veces, de manera igual o distinta, con halógeno, ciano, alquilo (C_1-C_4), trifluorometilo, hidroxilo, alcoxilo (C_1-C_4), trifluorometoxilo, oxo, amino, mono-alquil(C_1-C_4)-amino, di-alquil(C_1-C_4)-amino, hidroxicarbonilo y/o alcoxi(C_1-C_4)-carbonilo,

(ii) R^6 , R^9 , R^{12} , R^{14} , R^{16} , R^{19} , R^{23} y R^{25} independientemente entre sí en cada aparición individual representan un resto seleccionado de la serie alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6) y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, pudiendo estar sustituidos cicloalquilo (C_3-C_6) y heterocicloalquilo de 4 a 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

5 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-C₆) y/o heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros,

(iii) R⁷, R¹⁰, R¹¹, R¹³, R¹⁵, R¹⁷, R¹⁸ y R²⁶ independientemente entre sí en cada aparición individual representan un resto seleccionado de la serie hidrógeno y alquilo (C₁-C₆),

10 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

15 (iv) R⁶ y R⁷, R⁹ y R¹⁰, R¹¹ y R¹², R¹³ y R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶, R¹⁶ y R¹⁷, R¹⁸ y R¹⁹ así como R²⁵ y R²⁶ 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,

R² representa un sustituyente seleccionado de la serie halógeno, ciano, alquilo (C₁-C₆), trifluorometilo, hidroxilo, trifluorometoxilo, amino, hidroxicarbonilo, aminocarbonilo, -C(=O)-NR^{6A}R^{7A}, -O-C(=O)-NR^{9A}R^{10A}, -NR^{11A}-C(=O)-R^{12A}, -NR^{13A}-C(=O)-OR^{14A}, -NR^{15A}-C(=O)-NR^{16A}R^{17A}, -NR^{18A}-SO₂-R^{19A}, -OR^{23A} y -NR^{25A}-R^{26A}, en los que

(i) alquilo (C₁-C₆) puede estar sustituido con halógeno, ciano, trifluorometilo, hidroxilo, trifluorometoxilo, alcoxilo (C₁-C₄), amino, mono-alquil(C₁-C₄)-amino, di-alquil(C₁-C₄)-amino, hidroxicarbonilo o alcoxi(C₁-C₄)-carbonilo,

25 (ii) R^{6A}, R^{9A}, R^{12A}, R^{14A}, R^{16A}, R^{19A}, R^{23A} y R^{25A} independientemente entre sí representan alquilo (C₁-C₆), que puede estar sustituido en cada caso con halógeno, ciano, trifluorometilo, hidroxilo, trifluorometoxilo, alcoxilo (C₁-C₄), amino, mono-alquil(C₁-C₄)-amino, di-alquil(C₁-C₄)-amino, hidroxicarbonilo o alcoxi(C₁-C₄)-carbonilo,

(iii) R^{7A}, R^{10A}, R^{11A}, R^{13A}, R^{15A}, R^{17A}, R^{18A} y R^{26A} independientemente entre sí representan hidrógeno o alquilo (C₁-C₆), que puede estar sustituido en cada caso con halógeno, ciano, trifluorometilo, hidroxilo, trifluorometoxilo, alcoxilo (C₁-C₄), amino, mono-alquil(C₁-C₄)-amino, di-alquil(C₁-C₄)-amino, hidroxicarbonilo o alcoxi(C₁-C₄)-carbonilo, y/o en los que

35 (iv) R^{6A} y R^{7A}, R^{9A} y R^{10A}, R^{11A} y R^{12A}, R^{13A} y R^{14A}, R^{15A} y R^{16A}, R^{16A} y R^{17A}, R^{18A} y R^{19A} así como R^{25A} y R^{26A} 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 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,

m representa el número 1,

n representa el número 0 o 1

40 y

R³ representa hidrógeno,

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

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

A representa CH,

45 R¹ representa el grupo -C(=O)-NR⁶R⁷, en el que (i)

R⁶ significa cicloalquilo (C₃-C₆) o heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, que pueden estar sustituidos en cada caso 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,

50 o

significa alquilo (C₁-C₆) que

(a) está sustituido una o dos veces, de manera igual o distinta, con un resto seleccionado de la serie halógeno, ciano, trifluorometilo, amino, mono-alquil(C₁-C₄)-amino, di-alquil(C₁-C₄)-amino, hidroxicarbonilo,

alcoxi(C₁-C₄)-carbonilo, cicloalquilo (C₃-C₆) y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros y además puede estar sustituido con hidroxilo o alcoxilo (C₁-C₄),

o
(b) está sustituido dos veces con hidroxilo y/o alcoxilo (C₁-C₄),
y

R⁷ significa hidrógeno,

o en el que (ii)

R⁶ significa alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆) o heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, pudiendo estar sustituidos cicloalquilo (C₃-C₆) y heterocicloalquilo de 4 a 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-C₆) y/o heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros,

y
R⁷ significa alquilo (C₁-C₆) que puede estar sustituido 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,

o en el que (iii)

R⁶ y R⁷ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman 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,

R² representa un sustituyente seleccionado de la serie halógeno, ciano, alquilo (C₁-C₆), trifluorometilo, hidroxilo, trifluorometoxilo, amino, hidroxicarbonilo, aminocarbonilo, -C(=O)-NR^{6A}R^{7A}, -O-C(=O)-NR^{9A}R^{10A}, -NR^{11A}-C(=O)-R^{12A}, -NR^{13A}-C(=O)-OR^{14A}, -NR^{15A}-C(=O)-NR^{16A}R^{17A}; -NR^{18A}-SO₂-R^{19A}; -OR^{23A} y -NR^{25A}-R^{26A}, en los que

(i) alquilo (C₁-C₆) puede estar sustituido con halógeno, ciano, trifluorometilo, hidroxilo, trifluorometoxilo, alcoxilo (C₁-C₄), amino, mono-alquil(C₁-C₄)-amino, di-alquil(C₁-C₄)-amino, hidroxicarbonilo o alcoxi(C₁-C₄)-carbonilo,

(ii) R^{6A}, R^{9A}, R^{12A}, R^{14A}, R^{16A}, R^{19A}, R^{23A} y R^{25A} independientemente entre sí representan alquilo (C₁-C₆), que puede estar sustituido en cada caso con halógeno, ciano, trifluorometilo, hidroxilo, trifluorometoxilo, alcoxilo (C₁-C₄), amino, mono-alquil(C₁-C₄)-amino, di-alquil(C₁-C₄)-amino, hidroxicarbonilo o alcoxi(C₁-C₄)-carbonilo,

(iii) R^{7A}, R^{10A}, R^{11A}, R^{13A}, R^{15A}, R^{17A}, R^{18A} y R^{26A} independientemente entre sí representan hidrógeno o alquilo (C₁-C₆), que puede estar sustituido en cada caso con halógeno, ciano, trifluorometilo, hidroxilo, trifluorometoxilo, alcoxilo (C₁-C₄), amino, mono-alquil(C₁-C₄)-amino, di-alquil(C₁-C₄)-amino, hidroxicarbonilo o alcoxi(C₁-C₄)-carbonilo, y/o en los que

(iv) R^{6A} y R^{7A}, R^{9A} y R^{10A}, R^{11A} y R^{12A}, R^{13A} y R^{14A}, R^{15A} y R^{16A}, R^{16A} y R^{17A}, R^{18A} y R^{19A} así como R^{25A} y R^{26A} 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 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,

m representa el número 1,

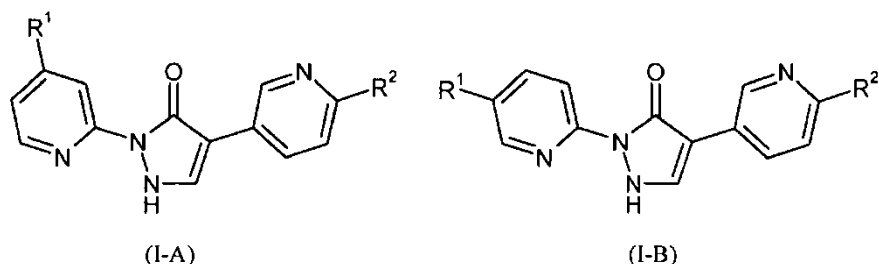
n representa el número 0 o 1

y

R³ representa hidrógeno,

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

Se prefieren especialmente en el contexto de la presente invención compuestos de fórmula (I-A) o (I-B)



en las que

R^1 representa heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros que pueden estar sustituidos en cada caso una o dos veces, de manera igual o distinta, con un resto seleccionado de la serie flúor, cloro, bromo, ciano, alquilo (C_1-C_4), hidroxilo, amino, hidroxicarbonilo, $-OR^{23}$ y $-NR^{25}R^{26}$, en los que alquilo (C_1-C_4) puede estar sustituido por su parte de una a tres veces, de manera igual o distinta, con flúor, cloro, ciano, hidroxilo, alcoxilo (C_1-C_4), amino, mono-alquil(C_1-C_4)-amino, di-alquil(C_1-C_4)-amino, hidroxicarbonilo, cicloalquilo (C_3-C_6), heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, fenilo y/o heteroarilo de 5 o 6 miembros,

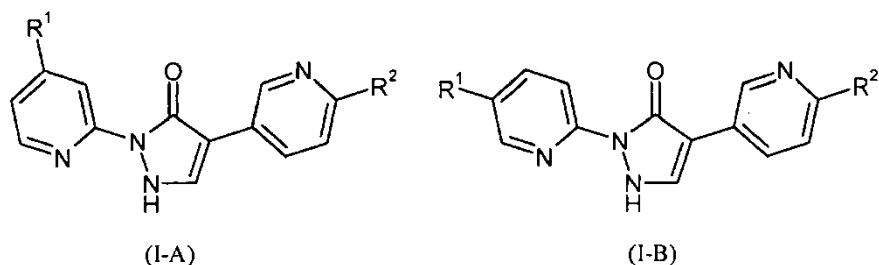
R^{23} y R^{25} independientemente entre sí en cada aparición individual significan alquilo (C_1-C_4) que puede estar sustituido de una a tres veces, de manera igual o distinta, con flúor, cloro, ciano, hidroxilo, alcoxilo (C_1-C_4), amino, mono-alquil(C_1-C_4)-amino, di-alquil(C_1-C_4)-amino, hidroxicarbonilo, cicloalquilo (C_3-C_6) y/o heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros,

y R^{26} en cada aparición individual significa hidrógeno o alquilo (C_1-C_4) que puede estar sustituido de una a tres veces, de manera igual o distinta, con flúor, cloro, ciano, hidroxilo, alcoxilo (C_1-C_4), amino, mono-alquil(C_1-C_4)-amino, di-alquil(C_1-C_4)-amino y/o hidroxicarbonilo, y

R^2 representa hidrógeno, flúor, cloro, ciano, alquilo (C_1-C_4), trifluorometilo, hidroximetilo, alcoxilo (C_1-C_4), trifluorometoxilo, amino o hidroxicarbonilo,

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-A) o (I-B)



en las que

R^1 representa alquilo (C_1-C_6) que

(i) está sustituido una o dos veces, de manera igual o distinta, con un resto seleccionado de la serie flúor, cloro, ciano, trifluorometilo, cicloalquilo (C_3-C_6), heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, hidroxicarbonilo, $-C(=O)-NR^6R^7$, $-O-C(=O)-NR^9R^{10}$, $-NR^{11}-C(=O)-R^{12}$, $-NR^{13}-C(=O)-OR^{14}$, $-NR^{15}-C(=O)-NR^{16}R^{17}$, $-NR^{18}-SO_2-R^{19}$, $-OR^{23}$ y $-NR^{25}R^{26}$

y además puede estar sustituido con hidroxilo, alcoxilo (C_1-C_4), amino, mono-alquil(C_1-C_4)-amino, di-alquil(C_1-C_4)-amino o acil(C_1-C_4)-amino,

o
(ii) está sustituido dos veces, de manera igual o distinta, con un resto seleccionado de la serie hidroxilo, alcoxilo (C_1-C_4), amino, mono-alquil(C_1-C_4)-amino, di-alquil(C_1-C_4)-amino y acil(C_1-C_4)-amino, en los que

(a) los restos cicloalquilo y heterocicloalquilo mencionados anteriormente pueden estar sustituidos por su parte en cada caso hasta tres veces, de manera igual o distinta, con flúor, cloro, ciano, alquilo (C_1-C_4), trifluorometilo, hidroxilo, alcoxilo (C_1-C_4), oxo, amino, mono-alquil(C_1-C_4)-amino, di-alquil(C_1-C_4)-amino y/o hidroxicarbonilo,

(b) R^7 , R^{10} , R^{11} , R^{13} , R^{15} , R^{17} , R^{18} y R^{26} independientemente entre sí en cada aparición individual representan un resto seleccionado de la serie hidrógeno y alquilo (C_1-C_4), pudiendo estar sustituido alquilo

(C₁-C₄) de una a tres veces, de manera igual o distinta, con flúor, cloro, ciano, hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₄), amino, mono-alquil(C₁-C₄)-amino, di-alquil(C₁-C₄)-amino y/o hidroxicarbonilo,

(c) R⁶, R⁹ y R¹⁴ independientemente entre sí en cada aparición individual representan un resto seleccionado de la serie alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₆) y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, pudiendo estar sustituidos cicloalquilo (C₃-C₆) y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros por su parte en cada caso hasta tres veces, de manera igual o distinta, con flúor, cloro, ciano, alquilo (C₁-C₄), trifluorometilo, hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₄), oxo, amino, mono-alquil(C₁-C₄)-amino, di-alquil(C₁-C₄)-amino y/o hidroxicarbonilo

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

(d) R¹², R¹⁶ y R¹⁹ independientemente entre sí en cada aparición individual representan un resto seleccionado de la serie alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₆) y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, pudiendo estar sustituidos cicloalquilo (C₃-C₆) y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros por su parte en cada caso hasta tres veces, de manera igual o distinta, con flúor, cloro, ciano, alquilo (C₁-C₄), trifluorometilo, hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₄), oxo, amino, mono-alquil(C₁-C₄)-amino, di-alquil(C₁-C₄)-amino y/o hidroxicarbonilo

y
estando sustituido alquilo (C₁-C₄) de una a tres veces, de manera igual o distinta, con un resto seleccionado de la serie flúor, cloro, ciano, amino, mono-alquil(C₁-C₄)-amino, di-alquil(C₁-C₄)-amino, hidroxicarbonilo, alcoxi(C₁-C₄)-carbonilo, cicloalquilo (C₃-C₆) y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros,

(e) R²³ y R²⁵ independientemente entre sí en cada aparición individual representan un resto seleccionado de la serie alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₆) y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, pudiendo estar sustituidos cicloalquilo (C₃-C₆) y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros por su parte en cada caso hasta tres veces, de manera igual o distinta, con flúor, cloro, ciano, alquilo (C₁-C₄), trifluorometilo, hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₄), oxo, amino, mono-alquil(C₁-C₄)-amino, di-alquil(C₁-C₄)-amino y/o hidroxicarbonilo

y
estando sustituido alquilo (C₁-C₄) de una a tres veces, de manera igual o distinta, con un resto seleccionado de la serie flúor, cloro, ciano, hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₄), amino, mono-alquil(C₁-C₄)-amino, di-alquil(C₁-C₄)-amino, hidroxicarbonilo, cicloalquilo (C₃-C₆) y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, y/o en los que

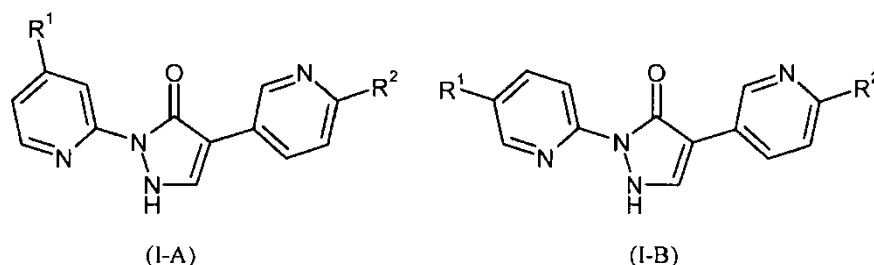
(f) R⁶ y R⁷, R⁹ y R¹⁰, R¹¹ y R¹², R¹³ y R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶, R¹⁶ y R¹⁷, R¹⁸ y R¹⁹ así como R²⁵ y R²⁶ pueden formar en cada caso por parejas junto con los átomos a los que están unidos, un anillo de heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros que puede estar sustituido de una a tres veces, de manera igual o distinta, con flúor, cloro, ciano, alquilo (C₁-C₄), trifluorometilo, hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₄), amino, mono-alquil(C₁-C₄)-amino, di-alquil(C₁-C₄)-amino y/o hidroxicarbonilo,

y

R² representa hidrógeno, flúor, cloro, ciano, alquilo (C₁-C₄), trifluorometilo, hidroximetilo, alcoxilo (C₁-C₄), trifluorometoxilo, amino o hidroxicarbonilo,

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-A) o (I-B)



en las que

R¹ representa alcoxilo (C₁-C₆), que está sustituido una o dos veces, de manera igual o distinta, con un resto seleccionado de la serie flúor, cloro, ciano, trifluorometilo, cicloalquilo (C₃-C₆), heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, hidroxilo, amino, hidroxicarbonilo, -C(=O)-NR⁶R⁷, -O-C(=O)-NR⁹R¹⁰, -NR¹¹-C(=O)-R¹², -NR¹³-

$C(=O)-OR^{14}$, $-NR^{15}-C(=O)-NR^{16}R^{17}$, $-NR^{18}-SO_2-R^{19}$, $-OR^{23}$ y $-NR^{25}R^{26}$, en los que

(i) cicloalquilo (C_3-C_6) y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros por su parte en cada caso pueden estar sustituidos de una a tres veces, de manera igual o distinta, con flúor, cloro, ciano, alquilo (C_1-C_4), trifluorometilo, hidroxilo, alcoxilo (C_1-C_4), oxo, amino, mono-alquil(C_1-C_4)-amino, di-alquil(C_1-C_4)-amino y/o hidroxicarbonilo,

(ii) R^6 , R^9 , R^{12} , R^{14} , R^{16} , R^{19} , R^{23} y R^{25} independientemente entre sí en cada aparición individual representan un resto seleccionado de la serie alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_6) y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, pudiendo estar sustituidos cicloalquilo (C_3-C_6) y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros por su parte en cada caso hasta tres veces, de manera igual o distinta, con flúor, cloro, ciano, alquilo (C_1-C_4), trifluorometilo, hidroxilo, alcoxilo (C_1-C_4), oxo, amino, mono-alquil(C_1-C_4)-amino, di-alquil(C_1-C_4)-amino y/o hidroxicarbonilo

y pudiendo estar sustituido alquilo (C_1-C_4) de una a tres veces, de manera igual o distinta, con flúor, cloro, ciano, hidroxilo, alcoxilo (C_1-C_4), amino, mono-alquil(C_1-C_4)-amino, di-alquil(C_1-C_4)-amino, hidroxicarbonilo, cicloalquilo (C_3-C_6) y/o heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros,

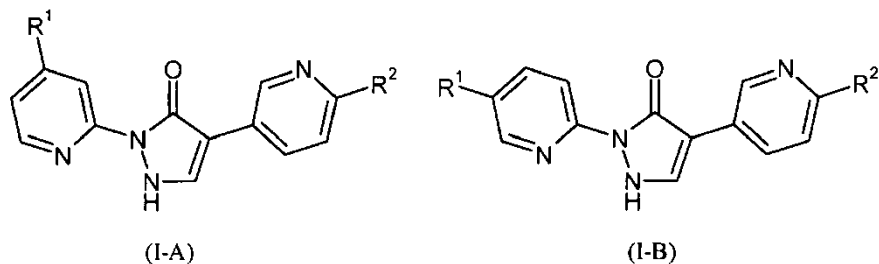
(iii) R^7 , R^{10} , R^{11} , R^{13} , R^{15} , R^{17} , R^{18} y R^{26} independientemente entre sí en cada aparición individual representan un resto seleccionado de la serie hidrógeno y alquilo (C_1-C_4), pudiendo estar sustituido alquilo (C_1-C_4) de una a tres veces, de manera igual o distinta, con flúor, cloro, ciano, hidroxilo, alcoxilo (C_1-C_4), amino, mono-alquil(C_1-C_4)-amino, di-alquil(C_1-C_4)-amino y/o hidroxicarbonilo, y/o en los que

(iv) R^6 y R^7 , R^9 y R^{10} , R^{11} y R^{12} , R^{13} y R^{14} , R^{15} y R^{16} , R^{16} y R^{17} , R^{18} y R^{19} así como R^{25} y R^{26} 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 flúor, cloro, ciano, alquilo (C_1-C_4), trifluorometilo, hidroxilo, alcoxilo (C_1-C_4), amino, mono-alquil(C_1-C_4)-amino, di-alquil(C_1-C_4)-amino y/o hidroxicarbonilo,

R^2 representa hidrógeno, flúor, cloro, ciano, alquilo (C_1-C_4), trifluorometilo, hidroximetilo, alcoxilo (C_1-C_4), trifluorometoxilo, amino o hidroxicarbonilo,

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-A) o (I-B)



en las que

R^1 representa el grupo $-C(=O)-NR^6R^7$, en el que (i)

R^6 significa cicloalquilo (C_3-C_6) o heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, que pueden estar sustituidos en cada caso de una a tres veces, de manera igual o distinta, con flúor, cloro, ciano, alquilo (C_1-C_4), trifluorometilo, hidroxilo, alcoxilo (C_1-C_4), oxo, amino, mono-alquil(C_1-C_4)-amino, di-alquil(C_1-C_4)-amino y/o hidroxicarbonilo,

o significa alquilo (C_1-C_6) que

(a) está sustituido una o dos veces, de manera igual o distinta, con un resto seleccionado de la serie flúor, cloro, ciano, trifluorometilo, amino, mono-alquil(C_1-C_4)-amino, di-alquil(C_1-C_4)-amino, hidroxicarbonilo, cicloalquilo (C_3-C_6) y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros

y además puede estar sustituido con hidroxilo o alcoxilo (C_1-C_4), o

(b) está sustituido dos veces con hidroxilo y/o alcoxilo (C_1-C_4),

y

R^7 significa hidrógeno, o en el que (ii)

R⁶ significa alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆) o heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, pudiendo estar sustituidos cicloalquilo (C₃-C₆) y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros por su parte en cada caso hasta tres veces, de manera igual o distinta, con flúor, cloro, ciano, alquilo (C₁-C₄), trifluorometilo, hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₄), oxo, amino, mono-alquil(C₁-C₄)-amino, di-alquil(C₁-C₄)-amino y/o hidroxicarbonilo y pudiendo estar sustituido alquilo (C₁-C₆) de una a tres veces, de manera igual o distinta, con flúor, cloro, ciano, hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₄), amino, mono-alquil(C₁-C₄)-amino, di-alquil(C₁-C₄)-amino, hidroxicarbonilo, cicloalquilo (C₃-C₆) y/o heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros,

y
R⁷ significa alquilo (C₁-C₄) que puede estar sustituido de una a tres veces, de manera igual o distinta, con flúor, cloro, ciano, hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₄), amino, mono-alquil(C₁-C₄)-amino, di-alquil(C₁-C₄)-amino y/o hidroxicarbonilo,

o en el que (iii)
R⁶ y R⁷ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros que puede estar sustituido de una a tres veces, de manera igual o distinta, con flúor, cloro, ciano, alquilo (C₁-C₄), trifluorometilo, hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₄), amino, mono-alquil(C₁-C₄)-amino, di-alquil(C₁-C₄)-amino y/o hidroxicarbonilo,

y
R² representa hidrógeno, flúor, cloro, ciano, alquilo (C₁-C₄), trifluorometilo, hidroximetilo, alcoxilo (C₁-C₄), trifluorometoxilo, amino o hidroxicarbonilo,

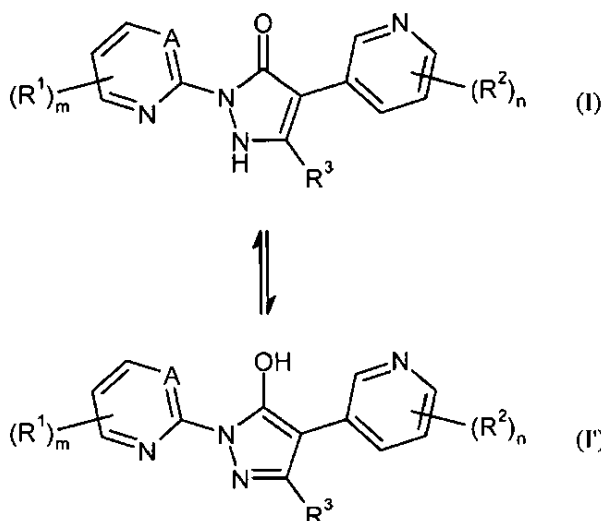
así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

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.

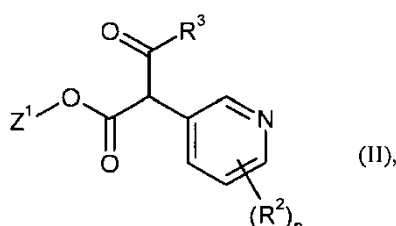
Se prefieren muy especialmente combinaciones de dos o varios de los intervalos preferentes mencionados anteriormente.

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

Esquema 1



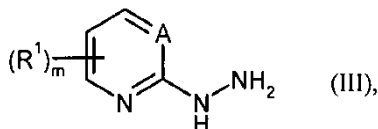
Otro objeto de la invención es un procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la invención, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula



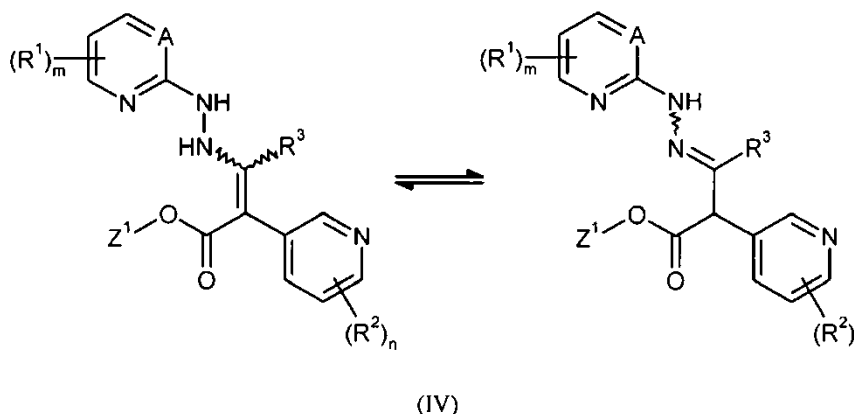
en la que R^2 , R^3 y n presentan los significados indicados anteriormente y

Z^1 representa metilo o etilo,

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



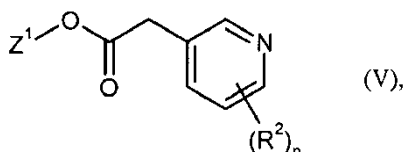
5 en la que A , R^1 y m presentan los significados indicados anteriormente, para dar compuestos de fórmula (IV)



10 en la que Z^1 , A , R^1 , R^2 , R^3 , m y n 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),

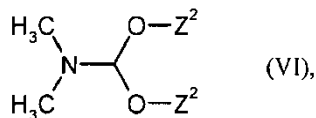
y los compuestos de fórmula (I) se transforman eventualmente con los correspondientes (i) disolventes y/o (ii) bases o ácidos en sus solvatos, sales y/o solvatos de las sales.

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



15

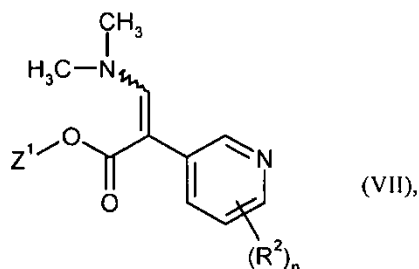
en la que Z^1 , R^2 y n presentan los significados indicados anteriormente, con un compuesto de fórmula (VI)



en la que

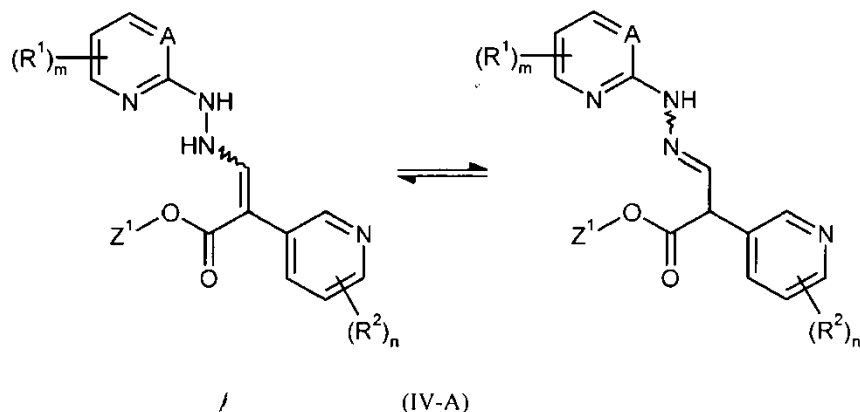
Z^2 representa metilo o etilo,

20 para dar compuestos de fórmula (VII)



en la que Z^1 , R^2 y n presentan los significados indicados anteriormente,

y a continuación se hacen reaccionar en presencia de un ácido con un compuesto de fórmula (III) para dar compuestos de fórmula (IV-A)



- 5 en la que Z^1 , A , R^1 , R^2 , m y n 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.

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 ,
10 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
15 introducción y eliminación de grupos protectores temporales.

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.

20 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 *et al.*, *Synthesis* 1998,967; *ibid* 2001 (4), 581].

25 Las etapas de procedimiento (II) + (III) \rightarrow (IV) y (VII) + (III) \rightarrow (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.

30 La reacción (II) + (III) \rightarrow (IV) se realiza en general en un intervalo de temperatura de 0 °C a +100 °C, preferentemente a de +10 °C a +50 °C. La reacción (VII) + (III) \rightarrow (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.

Las secuencias de procedimiento (II) + (III) \rightarrow (IV) \rightarrow (I) y (VII) + (III) \rightarrow (IV-A) \rightarrow (I) pueden realizarse con realización de reacción en dos etapas o también como reacción en un solo recipiente, sin aislamiento de los
35 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.

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.

40 Como base para una etapa de ciclación separada de este tipo (IV) \rightarrow (I) o (IV-A) \rightarrow (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.

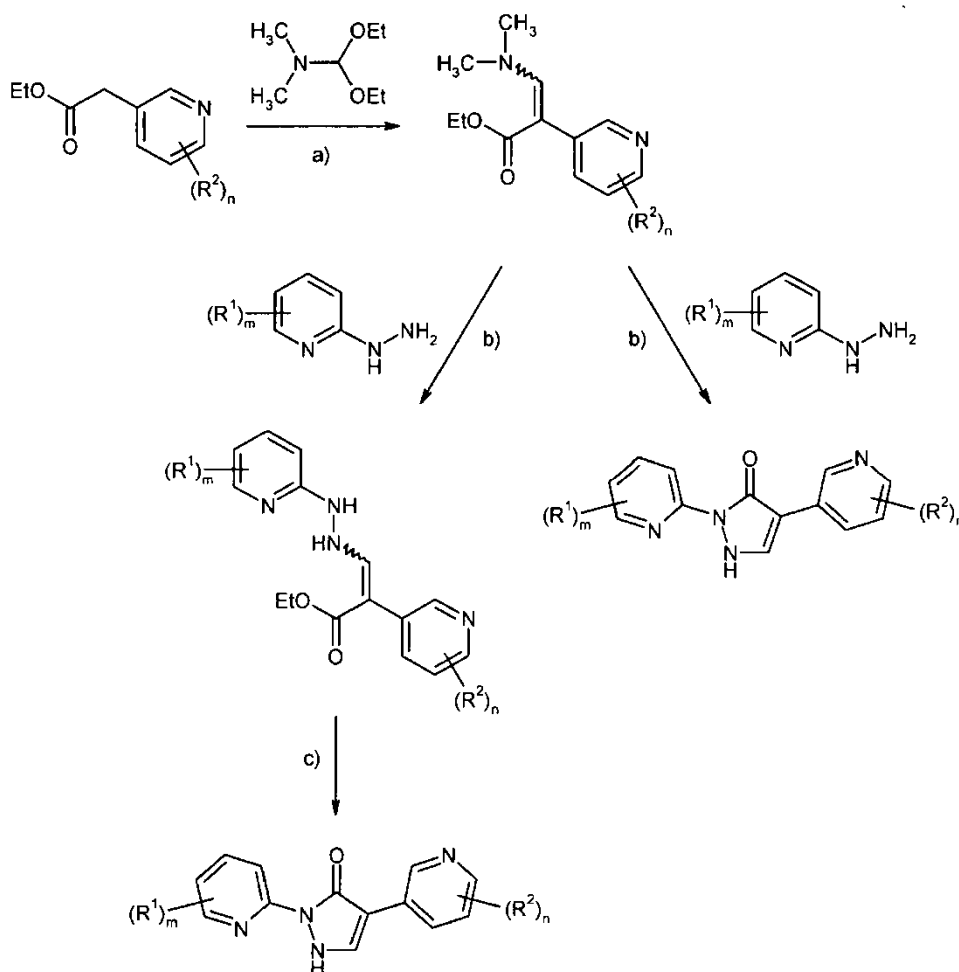
La reacción inducida por bases (IV) → (I) o (IV-A) → (I) se realiza en general en un intervalo de temperatura de 0 °C a +60 °C, preferentemente a de 0 °C a +30 °C.

- 5 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.

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



- 15 [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.

Los compuestos de acuerdo con la invención se caracterizan como inhibidores específicos de HIF-proliil-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.

5 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 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 sideroacrésica) o anemias como resultado de otros trastornos endocrinos (por ejemplo, hipotiroidismo).

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

15 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 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.

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).

25 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.

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.

30 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.

35 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.

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.

40 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.

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

Además se divulga el uso de los compuestos de acuerdo con la invención para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, en particular de las enfermedades mencionadas anteriormente.

45 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.

50 Además se divulga un procedimiento para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, en particular de las enfermedades mencionadas anteriormente, usando una cantidad eficaz de al menos uno de los compuestos de acuerdo con la invención.

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 antineoplásicos tumorales así como antibióticos.

- 5 Los presentes compuestos pueden administrarse en combinación con un inhibidor de ACE, tal como a modo de ejemplo y preferentemente enalapril, captopril, lisinopril, ramipril, delapril, fosinopril, quinopril, perindopril otrandopril.

Los presentes compuestos pueden administrarse en combinación con un antagonista de angiotensina AII, tal como a modo de ejemplo y preferentemente losartán, candesartán, valsartán, telmisartán o embusartán.

- 10 Los presentes compuestos pueden administrarse 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.

- 15 Los presentes compuestos pueden administrarse en combinación con un antagonista de calcio, tal como a modo de ejemplo y preferentemente nifedipino, amlodipino, verapamilo o diltiazem.

Los presentes compuestos pueden administrarse en combinación con un inhibidor de fosfodiesterasa (PDE), tal como a modo de ejemplo y milrinona, amrinona, pimobendan, cilostazol, sildenafil, vardenafilo o tadalafilo.

- 20 Los presentes compuestos pueden administrarse en combinación con un antagonista de receptores mineralocorticoides, tal como a modo de ejemplo y preferentemente espironolactona, eplerenona, canrenona o canrenoato de potasio.

Los presentes compuestos pueden administrarse en combinación con un diurético, tal como a modo de ejemplo y preferentemente furosemida, bumetanida, torsemida, bendroflumetiazida, clortiazida, hidroclortiazida, hidroflumetiazida, meticlotiazida, politiazida, tricloretmetiazida, clortalidona, indapamida, metolazona, quinetazona, acetazolamida, diclorfenamida, metazolamida, glicerina, isosorbida, manitol, amilorida o triamterén.

- 25 Los presentes compuestos pueden administrarse 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.

- 30 Los presentes compuestos pueden administrarse en combinación con un agente antineoplásico tumoral, 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 etoposido 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.

- 35 Los presentes compuestos pueden administrarse 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. 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.

- 40 Los compuestos de acuerdo con la invención pueden actuar sistémica y/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.

- 45 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/obleas, 50 películas/liofilizados, cápsulas (por ejemplo cápsulas de gelatina duras o blandas), grajeas, gránulos, microgránulos, 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, suspensiones, emulsiones, liofilizados o polvos estériles.

5 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/obleas o cápsulas, supositorios, preparaciones óticas u oftálmicas, cápsulas vaginales, suspensiones acuosas (lociones, mezclas para agitar), suspensiones lipófilas, 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.

10 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.

20 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.

25 Aún 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.

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

30 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.

A. Ejemplos

Abreviaturas y acrónimos:

35	ac.	acuoso
	cat.	catalítico
	d	día(s)
	DCI	ionización química directa (en EM)
	DMF	dimetilformamida
40	DMSO	dimetilsulfóxido
	d. t.	del teórico (en rendimiento)
	EI	ionización por impacto electrónico (en EM)
	ESI	ionización por electropulverización (en EM)
	Et	etilo
45	CG-EM	espectrometría de masas acoplada con cromatografía de gases
	h	hora(s)
	HPLC	cromatografía de líquidos de alta resolución, a alta presión
	conc.	concentrado
	CL-EM	espectrometría de masas acoplada con cromatografía de líquidos
50	proc.	procedimiento
	min	minuto(s)
	EM	espectrometría de masas
	RMN	espectrometría de resonancia nuclear
	rac	racémico
55	R _t	tiempo de retención (en HPLC)
	TA	temperatura ambiente
	TFA	ácido trifluoroacético
	THF	tetrahidrofurano

Procedimientos de CL-EM, CG-EM y HPLC:**Procedimiento 1:**

5 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:

10 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 3:

15 Instrumento MS: Micromass TOF (LCT); instrumento HPLC: Waters 2690; automuestreador: Waters 2700; 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 °C; flujo: 3,0 ml/min; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 4:

20 Instrumento de EM: Waters ZQ 2000; instrumento de HPLC: Agilent 1100, circuito 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 °C; flujo: 3,0 ml/min; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 5:

25 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 °C; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 6:

30 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 7:

35 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 °C; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 8:

40 Instrumento de EM: Micromass TOF (LCT); instrumento de HPLC: Waters 2690; automuestreador: Waters 2700; columna: YMC-ODS-AQ, 3 μ , 50 mm x 4,6 mm; 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 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 °C; flujo: 3 ml/min; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 9:

50 Instrumento de EM: Waters ZQ 2000; instrumento de HPLC: Agilent 1100, circuito 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 °C; flujo: 3,0 ml/min; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 10:

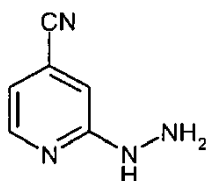
Instrumento: HP 1100 con detección DAD; columna: Kromasil 100 RP-18, 60 mm x 2,1 mm, 3,5 μm ; eluyente A: 5 ml de ácido perclórico (al 70 %) / litro de agua, eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0 min 2 % de B \rightarrow 0,5 min 2 % de B \rightarrow 4,5 min 90 % de B \rightarrow 6,5 min 90 % de B \rightarrow 6,7 min 2 % de B \rightarrow 7,5 min 2 % de B; flujo: 0,75 ml/min; temperatura de la columna: 30 $^{\circ}\text{C}$; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 11:

Instrumento: Micromass GCT, GC6890; columna: Restek RTX-35, 15 m x 200 μm x 0,33 μm ; flujo constante con helio: 0,88 ml/min; horno: 70 $^{\circ}\text{C}$; entrada: 250 $^{\circ}\text{C}$; gradiente: 70 $^{\circ}\text{C}$, 30 $^{\circ}\text{C}/\text{min}$ \rightarrow 310 $^{\circ}\text{C}$ (mantener 3 min).

Compuestos de partida y productos intermedios:10 **Ejemplo 1A**

Nitrilo de ácido 2-hidrazino-isonicotínico



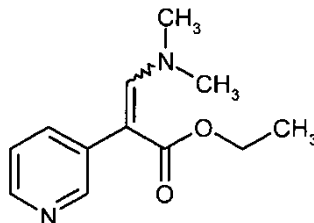
Se disponen 20,0 g (144 mmol) de nitrilo de ácido 2-cloroisonicotínico en 150 ml de 1-butanol, se mezclan con 303 ml (303 mmol) de una solución 1 M de hidrato de hidrazina en THF y se calientan durante 16 h (110 $^{\circ}\text{C}$ de temperatura de baño). Se concentra y el residuo se purifica por medio de cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol 10:1).

Rendimiento: 9,48 g (49 % d. t.)

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 8.15 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.83 (dd, 1H), 4.30 (s, 2H).CL-EM (Método 1): R_t = 0.52 min; EM (ESIpos): m/z = 135 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20 **Ejemplo 2A**

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



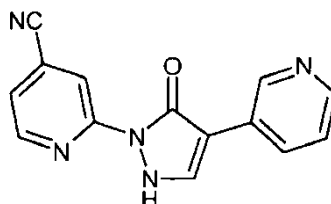
Se calientan 37,4 g (226 mmol) de éster etílico del ácido piridin-3-ilacético en 100 g (679 mmol) de dietilacetal de dimetilformamida durante la noche a 100 $^{\circ}\text{C}$. Tras el enfriamiento se concentra y se purifica previamente el residuo por medio de cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente: gradiente ciclohexano/acetato de etilo 1:1 \rightarrow acetato de etilo/etanol 9:1). El producto obtenido se purifica de manera fina mediante destilación a vacío (0,1 kPa, 200 $^{\circ}\text{C}$ de temperatura de baño).

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

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 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 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 3A

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



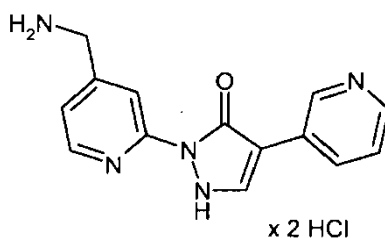
Se agitan 545 mg (4,06 mmol) del compuesto del ejemplo 1A y 1,07 g (4,88 mmol) del compuesto del ejemplo 2A en 15 ml de ácido acético glacial durante 2 h a TA. La mezcla de reacción se concentra, el residuo se suspende en 300 ml de acetato de etilo y se lava varias veces con solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra. El residuo se suspende en 30 ml de etanol, se mezcla a TA con 1,33 g (4,88 mmol) de una solución al 25 % de etanolato de sodio en etanol y se agita durante 30 min. Mediante adición de ácido clorhídrico 1 M se ajusta un valor de pH de 5, se separa por filtración con succión el sólido producido, se lava con dietiléter y se seca a alto vacío.

Rendimiento: 890 mg (83 % d. t.)

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 9.01-8.98 (m, 2H), 8.54 (dd, 1H), 8.18 (dt, 1H), 8.01 (dd, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.39 (dd, 1H), 7.14 (dd, 1H).CL-EM (Método 2): R_t = 1.13 min; EM (ESIpos): m/z = 264 [M+H]⁺.

Ejemplo 4A

Diclorhidrato de 2-[4-(aminometil)piridin-2-il]-4-piridin-3-il-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona



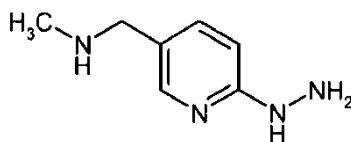
Se disuelven 100 mg (380 μmol) del compuesto del ejemplo 3A en 10 ml de ácido acético glacial, se mezclan con 50,0 mg de catalizador (10 % de paladio sobre carbón) y se agitan durante la noche bajo atmósfera de hidrógeno a presión normal y TA. A continuación se filtra la mezcla de reacción, se concentra y el residuo se purifica por medio de HPLC preparativa (columna RP18; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua con adición del 0,1 % de ácido clorhídrico conc.).

Rendimiento: 64 mg (49 % d. t.)

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 9.38 (s, 1H), 8.93 (d, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.75 (s, 3H), 8.64 (d, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.99 (dd, 1H), 7.54 (d, 1H), 4.21 (c, 2H).CL-EM (Método 1): R_t = 1.39 min; EM (ESIpos): m/z = 268 [M+H]⁺.

Ejemplo 5A

1-(6-Hidrazinopiridin-3-il)-N-metilmetanoamina

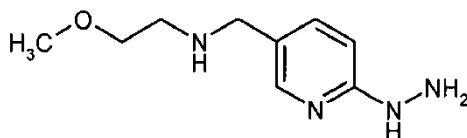


Se disponen 1,0 g (6,4 mmol) de 1-(6-cloropiridin-3-il)-N-metilmetanoamina [preparación véase el documento EP 0 556 684-A1] en 1,5 ml (1,6 g, 31,9 mmol) de hidrato de hidrazina y se agitan durante 12 h en el calor de ebullición a una temperatura de baño de 150 °C. La solución de reacción enfriada se concentra y el residuo se seca a vacío. Se obtienen 1,1 g del compuesto del título, que se usa sin purificación posterior.

CL-EM (Método 1): R_t = 0.52 min; EM (ESIpos): m/z = 153 [M+H]⁺.

Ejemplo 6A

N-[(6-Hidrazinopiridin-3-il)metil]-2-metoxietanoamina



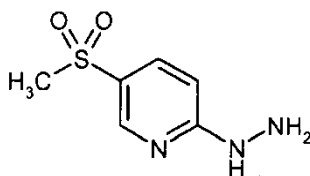
Se disponen 3,6 g (17,7 mmol) de N-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-2-metoxietanoamina [preparado de manera análoga al documento WO 2004/081007] en 4,3 ml (4,4 g, 88,5 mmol) de hidrato de hidrazina y se agitan durante 16 h en el calor de ebullición a una temperatura de baño de 150 °C. La solución de reacción enfriada se concentra y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: acetonitrilo/agua 9:1).

Rendimiento: 1,6 g (47 % d. t.)

CL-EM (Método 1): R_t = 0.44 min; EM (ESIpos): m/z = 197 [M+H]⁺.

Ejemplo 7A

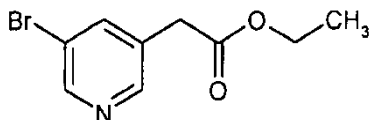
2-Hidrazino-5-(metilsulfonyl)piridina



- 5 Se mezclan 2,0 g (8,5 mmol) de 2,5-bis(metilsulfonyl)piridina [Woods *et al.*, J. Heterocycl. Chem. 1984, 21, 97-101] en 15 ml de etanol con 1,7 ml (1,7 g, 34,0 mmol) de hidrato de hidrazina y se agitan durante 4 h con reflujo. Para el procesamiento se enfría la solución de reacción hasta 15 °C, se separa por filtración con succión el sólido precipitado, se lava el residuo de filtro con etanol y dietiléter y se seca el producto a vacío.
Rendimiento: 1,4 g (89 % d. t.)
10 CL-EM (Método 1): $R_t = 0.51$ min; EM (ESIpos): $m/z = 188$ $[M+H]^+$; 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8.56$ (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 7.81 (dd, 1H), 6.79 (d, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.11 (s, 3H).

Ejemplo 8A

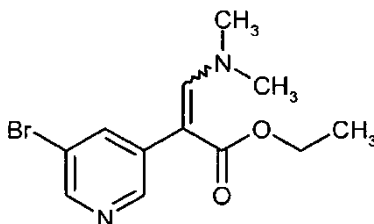
Éster etílico del ácido (5-bromopiridin-3-il)acético



- 15 Se mezclan 5,0 g (23,1 mmol) de ácido (5-bromopiridin-3-il)acético en 30 ml de etanol con 15 gotas de ácido sulfúrico concentrado y se calientan durante 16 h con reflujo. Tras enfriar hasta TA se concentra a vacío, el residuo se suspende en acetato de etilo y se lava con solución acuosa semiconcentrada de hidrogenocarbonato de sodio. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra a vacío.
Rendimiento: 5,2 g (91 % d. t.)
20 CL-EM (Método 2): $R_t = 1.48$ min; EM (ESIpos): $m/z = 244$ $[M+H]^+$; 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8.61$ (d, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.00 (dd, 1H), 4.10 (c, 2H), 3.33 (s, 2H), 1.20 (t, 3H).

Ejemplo 9A

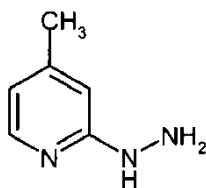
Éster etílico del ácido (2Z)-2-(5-bromopiridin-3-il)-3-(dimetilamino)prop-2-enoico



- 25 Se calientan 5,1 g (20,8 mmol) del compuesto del ejemplo 8A en 7,1 ml (6,2 g, 41,8 mmol) de dietilacetil de dimetilformamida durante 16 h hasta 100 °C. Tras el enfriamiento se concentra a vacío.
Rendimiento: 6,1 g (73 % d. t.)
CL-EM (Método 6): $R_t = 1.86$ min; EM (ESIpos): $m/z = 299$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 10A

2-Hidrazino-4-metilpiridina



- 30 Se disponen 3,3 g (30,0 mmol) de 2-fluoro-4-metilpiridina en 40 ml de etilenglicolmonoetiléter, la solución se mezcla con 14,6 ml (15,0 g, 300 mmol) de hidrato de hidrazina y se agita la mezcla de reacción en el calor de ebullición (150 °C de temperatura de baño) durante 16 h. La solución de reacción se concentra entonces en un rotavapor, el residuo

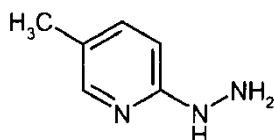
se añade a 100 ml de agua y se extrae con acetato de etilo (tres veces en cada caso 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio, se filtras y se concentras. El residuo obtenido se seca a vacío.

Rendimiento: 1,90 g (51 % d. t.)

5 CL-EM (Método 1): $R_t = 0.80$ min; EM (ESIpos): $m/z = 124$ $[M+H]^+$; 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7.83$ (d, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.38 (d, 1H), 4.04 (s, 2H), 2.17 (s, 3H).

Ejemplo 11A

2-Hidrazino-5-metilpiridina



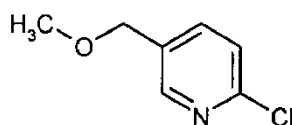
10 Se mezclan 1,0 g (7,8 mmol) de 2-cloro-5-metilpiridina con 5,7 ml (5,9 g, 117,6 mmol) de hidrato de hidrazina y se agitan durante 16 h en el calor de ebullición (150 °C de temperatura de baño). La mezcla de reacción enfriada se concentra después en un rotavapor y el residuo se co-evapora tres veces con en cada caso 10 ml de etilenglicolmonoetiléter. El residuo se suspenden entonces en diclorometano, se separa el precipitado y se concentra el filtrado a vacío.

Rendimiento: 644 mg (67 % d. t.)

15 CL-EM (Método 6): $R_t = 0.35$ min; EM (ESIpos): $m/z = 124$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 12A

2-Cloro-5-(metoximetil)piridina



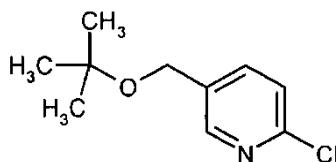
20 Se disuelven 2,6 g (23,0 mmol) de *terc*-butilato de potasio en 50 ml de THF. Se añaden 3,0 g (20,9 mmol) de (6-cloropiridin-3-il)metanol y se agita durante 15 min a TA. Se añaden entonces lentamente 4,4 g (31,3 mmol) de yodometano y se agita durante aproximadamente 30 min, hasta que se haya extinguido la reacción ligeramente exotérmica. Se separa el disolvente, se suspende el residuo en diclorometano y se lava dos veces con agua. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se concentra y se purifica el residuo mediante cromatografía en columna en gel de sílice (cromatografía Biotage, eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 85:15).

25 Rendimiento: 2,2 g (68 % d. t.)

CL-EM (Método 1): $R_t = 2.62$ min; EM (ESIpos): $m/z = 158$ $[M+H]^+$; 1H -RMN (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 8.34$ (d, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.32 (d, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.41 (s, 3H).

Ejemplo 13A

5-(*terc*-Butoximetil)-2-cloropiridina



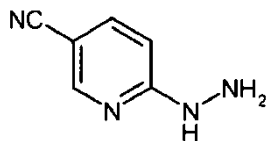
30 Se disponen 7,2 g (50,0 mmol) (6-cloropiridin-3-il)metanol en 50 ml de diclorometano. Se añaden 25,1 g (115,0 mmol) de dicarbonato de di-*terc*-butilo y 1,1 g (5,0 mmol) de perclorato de magnesio y se agita durante 24 h a 40 °C. Se enfría entonces hasta TA, se añaden otros 12,5 g (57,3 mmol) de dicarbonato de di-*terc*-butilo así como 600 mg (2,7 mmol) de perclorato de magnesio y se agita de nuevo durante 2,5 h con reflujo. Se añaden otra vez 12,5 g (57,3 mmol) de dicarbonato de di-*terc*-butilo y se agita durante otras 3 h con reflujo. Después se diluye con diclorometano y se lava una vez con agua y una vez con solución saturada de cloruro de sodio. Se seca sobre sulfato de magnesio, se concentra y se purifica el residuo mediante cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 85:15).

Rendimiento: 7,9 g (79 % d. t.)

40 CL-EM (Método 5): $R_t = 1.12$ min; EM (ESIpos): $m/z = 200$ $[M+H]^+$; 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8.35$ (d, 1H), 7.78 (dd, 1H), 7.48 (d, 1H), 4.45 (s, 2H), 1.22 (s, 9H).

Ejemplo 14A

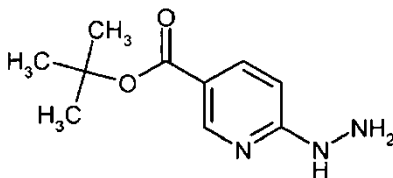
6-Hidrazinopiridin-3-carbonitrilo



5 Se mezclan 25,0 g (180,4 mmol) de nitrilo de ácido 6-cloronicotínico con 90,3 g (1,8 mol) de hidrato de hidrazina y se agitan durante 15 min a 100 °C de temperatura de baño. La mezcla de reacción enfriada hasta TA se diluye con agua y se agita durante 30 min a TA. Se separa por filtración el precipitado formado, se lava el residuo de filtro con agua, se secan los cristales durante 24 h al aire y se recristaliza una vez en acetato de etilo.

Rendimiento: 18,7 g (77 % d. t.)

10 CL-EM (Método 1): $R_t = 0.51$ min; EM (ESIpos): $m/z = 135$ $[M+H]^+$; 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) = 8.58 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.74 (d, 1H), 6.76 (s a, 1H), 4.42 (s, 2H).

Ejemplo 15AÉster *terc*-butílico del ácido 6-hidrazinopiridin-3-carboxílico

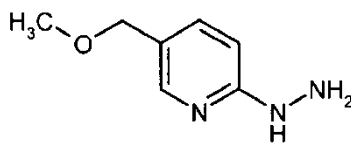
15 Se disponen 18,0 g (84,2 mmol) de éster *terc*-butílico del ácido 6-cloropiridin-3-carboxílico en 85 ml de etanol. Se añaden 42,2 g (842,0 mmol) de hidrato de hidrazina y se agita durante 2 h a 100 °C. Se concentra entonces y se suspende el residuo en una mezcla de acetato de etilo y agua. Se separan las fases, se lava la fase orgánica una vez con agua y una vez con solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra de nuevo. El residuo se mezcla agitando en éter de petróleo, se separa por filtración el sólido formado y se seca a alto vacío.

20 Rendimiento: 16,4 g (78 % d. t.)

CL-EM (Método 1): $R_t = 2.30$ min; EM (ESIpos): $m/z = 210$ $[M+H]^+$; 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8.49$ (d, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.82 (dd, 1H), 6.70 (d, 1H), 4.35 (s, 2H), 1.50 (s, 9H).

Ejemplo 16A

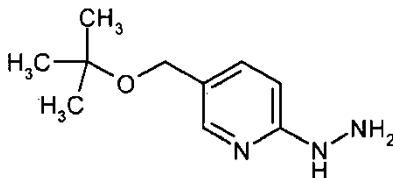
2-Hidrazino-5-(metoximetil)piridina



25 Se disponen 2,2 g (14,0 mmol) del compuesto del ejemplo 12A en 10 ml de etanol. Se añaden 7,0 g (140,0 mmol) de hidrato de hidrazina y se agita durante 16 h con reflujo. A continuación se hace reaccionar la mezcla de reacción otra vez durante 2 h en un microondas de modo único, *single mode*, (CEM Explorer) a 150 °C. Se concentra entonces en un rotavapor, se suspende en acetato de etilo, se lava una vez con solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, se concentra de nuevo y se seca el residuo a alto vacío.

30 Rendimiento: 970 mg (45 % d. t.)

CL-EM (Método 7): $R_t = 0.20$ min; EM (ESIpos): $m/z = 154$ $[M+H]^+$; 1H -RMN (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 8.09$ (d, 1H), 7.50 (dd, 1H), 6.70 (d, 1H), 6.00 (s a, 1H), 4.32 (s, 2H), 3.75 (s a., 2H), 3.35 (s, 3H).

Ejemplo 17A35 5-(*terc*-Butoximetil)-2-hidrazinopiridina

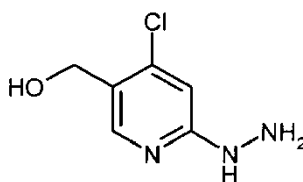
Se disuelven 7,9 g (40,0 mmol) del compuesto del ejemplo 13A en 45 ml de etanol. Se distribuye la solución en tres recipientes de reacción y se añade en cada caso 6,6 g (131,9 mmol) de hidrato de hidrazina. Se hace reaccionar cada mezcla de reacción durante en cada caso 4 h a 170 °C en un microondas de modo único, *single mode*, (CEM Explorer). Se combinan entonces las tres mezclas y se separa el disolvente. El residuo se suspende en acetato de etilo y se lava una vez con solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La fase acuosa se extrae de nuevo una vez con acetato de etilo. Las dos fases de acetato de etilo se combinan y se lavan una vez con solución saturada de cloruro de sodio. Se seca sobre sulfato de magnesio y se separa el disolvente. El residuo se mezcla agitando en éter de petróleo, el sólido obtenido se separa por filtración y se seca a alto vacío.

Rendimiento: 1,6 g (21 % d. t.)

10 CL-EM (Método 5): $R_t = 0.77$ min; EM (ESIpos): $m/z = 196$ $[M+H]^+$; 1H -RMN (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 8.09$ (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 6.68 (d, 1H), 5.75 (s a, 1H), 4.32 (s, 2H), 3.85 (s a, 2H), 1.28 (s, 9H).

Ejemplo 18A

(4-Cloro-6-hidrazinopiridin-3-il)metanol



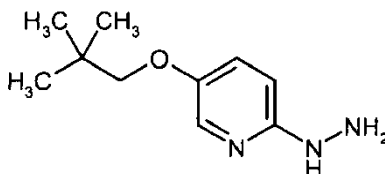
15 Se disponen 500 mg (2,8 mmol) de (4,6-dicloropiridin-3-il)metanol en 2 ml de etanol. Se añaden 7,3 mg (14,0 mmol) de hidrato de hidrazina y se agita durante 20 h a 100 °C. Se deja enfriar entonces hasta TA, se separa por filtración el sólido formado, se descarta, se concentra la lejía madre en un rotavapor y se obtiene así el compuesto del título en mezcla con aproximadamente un 10 % de [4,6-bis(hidrazino)piridin-3-il]metanol.

Rendimiento: 450 mg (92 % d. t.)

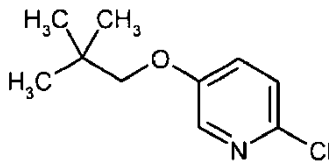
20 CL-EM (Método 6): $R_t = 0.25$ min; EM (ESIpos): $m/z = 174$ $[M+H]^+$; 1H -RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$): $\delta = 7.75$ (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 5.20 (s a, 1H), 4.35 (s a, 2H).

Ejemplo 19A

5-(2,2-Dimetilpropoxi)-2-hidrazinopiridina



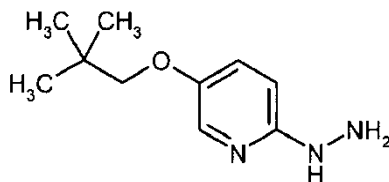
25 Etapa a): 2-cloro-5-(2,2-dimetilpropoxi)piridina



Se dividen 5,2 g (40,0 mmol) de 6-cloropiridin-3-ol, 11,9 g (60,0 mmol) de 1-yodo-2,2-dimetilpropano, 19,6 g (60,0 mmol) de carbonato de cesio y 120 ml de dietilenglicoldimetiléter en cinco porciones en cada caso de igual tamaño y se hacen reaccionar por porciones en un microondas de modo único, *single mode*, (CEM Explorer) a 160 °C durante 4 h. Se combinan entonces las cinco mezclas de reacción obtenidas, se separa por filtración el sólido, se lava posteriormente el sólido con dietilenglicoldimetiléter y se combinan el filtrado y las soluciones de lavado. La gran parte del disolvente se separa y la solución concentrada (aproximadamente 50 ml) se mezcla con 300 ml de agua. Se mezcla agitando durante 30 min, se separa por filtración el sólido obtenido, se lava una vez con agua y se seca a alto vacío.

Rendimiento: 7,0 g (88 % d. t.)

35 CL-EM (Método 6): $R_t = 2.47$ min; EM (ESIpos): $m/z = 200$ $[M+H]^+$; 1H -RMN (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 8.05$ (d, 1H), 7.25-7.15 (m, 2H), 3.61 (s, 2H), 1.03 (s, 9H).

Etapa b): 5-(2,2-dimetilpropoxi)-2-hidrazinopiridina

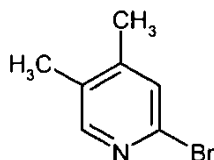
Se dividen 6,2 g (30,8 mmol) de 2-cloro-5-(2,2-dimetilpropoxi)piridina junto con 60 ml (1,2 mol) de hidrato de hidrazina en cuatro porciones en cada caso de igual tamaño y se mezclan con en cada caso 10 ml de etanol. Cada porción se hace reaccionar en un microondas de modo único, *single mode*, (CEM Explorer) a 170 °C (200 vatios) durante en cada caso 12 h. Se combinan entonces las cuatro mezclas y se separa el disolvente. El residuo se suspende en acetato de etilo y en cada caso se lava una vez con solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y solución saturada de cloruro de sodio. Se seca sobre sulfato de magnesio y se separa el disolvente a vacío.

Rendimiento: 6,0 g (76 % d. t.)

CL-EM (Método 6): $R_t = 1.28$ min; EM (ESIpos): $m/z = 196$ $[M+H]^+$; 1H -RMN (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 7.84$ (s, 1H), 7.17 (dd, 1H), 6.68 (d, 1H), 5.54 (s a, 1H), 3.80 (s a, 2H), 3.56 (s, 2H), 1.02 (s, 9H).

Ejemplo 20A

2-Bromo-4,5-dimetilpiridina



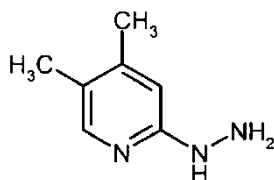
Se disponen 71,3 g (0,8 mol) de 2-(dimetilamino)-etanol en 500 ml de n-hexano y se enfrían hasta 0 °C. Se añade lentamente 1,0 litro (1,6 mol) de solución de n-butil-litio (1,6 M en n-hexano) y se agita durante 15 min a 0 °C. Se añade gota a gota entonces una solución de 17,9 g (166,7 mmol) de 3,4-lutidina en 500 ml de n-hexano y se agita durante 1 h a 0 °C. A continuación se enfría hasta -78 °C y se mezcla con una solución de 331,7 g (1,0 mol) de tetrabromometano en 1,0 litro de THF. Se agita posteriormente durante 1 h a -78 °C y se deja calentar la mezcla de reacción después hasta TA. Se enfría de nuevo hasta 0 °C y se añade gota a gota lentamente 1,5 litros de agua. Se separan las fases, se lava la fase orgánica con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a vacío. El residuo se purifica previamente en primer lugar en aproximadamente 1 kg de gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 9:1, entonces 7:3). Las fracciones que contienen producto se combinan y se concentran a vacío. El residuo se purifica entonces otra vez en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 9:1). El producto así obtenido contiene aproximadamente un 10 % de la 2-bromo-3,4-dimetilpiridina regioisomérica.

Rendimiento: 6,7 g (20 % d. t.)

GC-EM (Método 11): $R_t = 4.24$ min; EM (ESIpos): $m/z = 187$ $[M+H]^+$; 1H -RMN (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 8.07$ (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.18 (s, 3H).

Ejemplo 21A

2-Hidrazino-4,5-dimetilpiridina



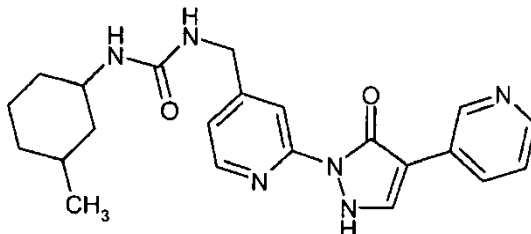
Se disponen 3,8 g (18,4 mmol, 90 % de pureza) del compuesto del ejemplo 20A en 12,5 ml de etanol. Se añaden 8,9 ml (9,2 g, 183,8 mmol) de hidrato de hidrazina y se hacen reaccionar en un microondas de modo único, *single mode*, (CEM Explorer) a 170 °C (100 vatios) durante 2 h. La solución de reacción se concentra entonces, el residuo se suspende en acetato de etilo y en cada caso se lava una vez con solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y solución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra a vacío.

Rendimiento: 2,2 g (86 % d. t.)

CL-EM (Método 6): $R_t = 0.75$ min; EM (ESIpos): $m/z = 138$ $[M+H]^+$; 1H -RMN (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 7.86$ (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.61 (s a, 1H), 3.72 (s a, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.12 (s, 3H).

Ejemplos de realización:**Ejemplo 1**

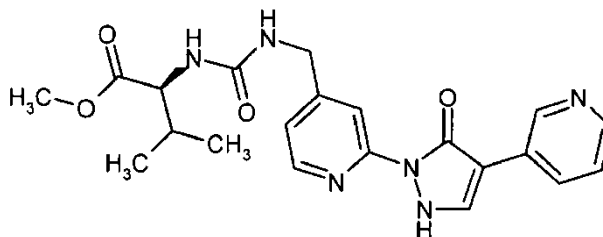
1-(3-Metilciclohexil)-3-[[2-(5-oxo-4-piridin-3-il-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)piridin-4-il]-metil]urea



- 5 Se disponen 13,9 mg (100 μ mol) de 3-metilciclohexilisocianato, se mezclan con 34,0 mg (100 μ mol) del compuesto del ejemplo 4A, disueltos en 0,6 ml de 1,2-dicloroetano, así como 25,8 mg (200 μ mol) de diisopropiletilamina y se agitan durante la noche a TA. A continuación se concentra, se suspende el residuo en DMSO, se separa por filtración el precipitado y se purifica el filtrado por medio de HPLC preparativa (procedimiento 3). Rendimiento: 5.7 mg (14% d. t.) CL-EM (Método 3): $R_t = 1.40$ min; EM (ESIpos): $m/z = 407$ [M+H]⁺.

Ejemplo 2

N-([[2-(5-Oxo-4-piridin-3-il-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)piridin-4-il]metil]carbamoil)-L-valinato de metilo

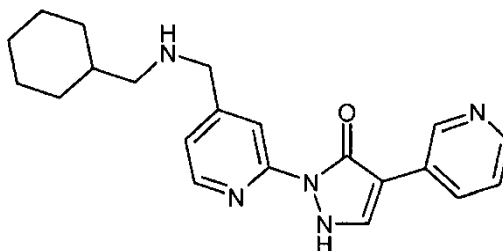


El compuesto del título se obtiene en analogía al ejemplo 1 partiendo del ejemplo 4A y el correspondiente isocianato. Rendimiento: 7 % d. t.

- 15 CL-EM (Método 3): $R_t = 1.22$ min; EM (ESIpos): $m/z = 425$ [M+H]⁺.

Ejemplo 3

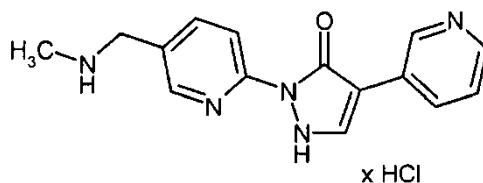
2-(4-[[[(Ciclohexilmetil)amino]metil]piridin-2-il]-4-piridin-3-il-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona



- 20 Se disponen 11,2 mg (100 μ mol) de ciclohexanocarbaldéido, se mezclan con 34,0 mg (100 μ mol) del compuesto del ejemplo 4A, disueltos en 0,6 ml de etanol, así como 25,8 mg (200 μ mol) de diisopropiletilamina y se agitan durante la noche a TA. A continuación se añaden 5,7 mg (150 μ mol) de borohidruro de sodio y se agita durante 3 h a TA. Entonces se añaden 100 μ l de agua y se concentran. Se suspende el residuo en DMSO, se separa por filtración el precipitado y se purifica el filtrado por medio de HPLC preparativa (procedimiento 4). Rendimiento: 2,6 mg (7 % d. t.)
- 25 CL-EM (Método 4): $R_t = 1.30$ min; EM (ESIpos): $m/z = 364$ [M+H]⁺.

Ejemplo 4

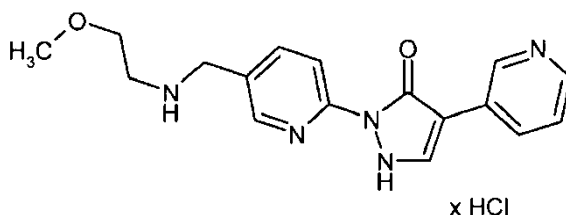
Clorhidrato de 2-{5-[(metilamino)metil]piridin-2-il}-4-piridin-3-il-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona



- 5 Se disuelven 300 mg (1,4 mmol) del compuesto del ejemplo 2A y 207 mg (1,4 mmol) del compuesto del ejemplo 5A en 2 ml de etanol y se mezclan con 47 mg (0,3 mmol) de ácido p-toluenosulfónico. Se calienta durante 24 h con reflujo, entonces se enfría hasta TA y se purifica directamente por medio de HPLC preparativa (columna RP18; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua con adición del 0,1 % de ácido fórmico en agua). Las fracciones que contienen producto se concentran a vacío, el residuo se disuelve en 1,5 ml de etanol y se mezcla con 0,5 ml de una solución 4 N de cloruro de hidrógeno en dioxano. Se agita durante 30 min a TA, entonces se concentra a vacío y el residuo se seca a alto vacío.
- 10 Rendimiento: 25 mg (5 % d. t.)
CL-EM (Método 1): $R_t = 1.68$ min; EM (ESIpos): $m/z = 282$ $[M+H]^+$; 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 9.39-9.35$ (m, 1H), 8.90 (d, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.20 (d, 1H), 7.94 (dd, 1H), 4.23-4.19 (m, 2H), 2.59-2.56 (m, 3H).

Ejemplo 5

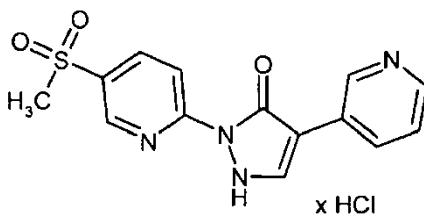
Clorhidrato de 2-(5-[(2-metoxietil)amino]metil]piridin-2-il)-4-piridin-3-il-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona



- 20 Se disuelven 200 mg (0,9 mmol) del compuesto del ejemplo 2A y 178 mg (0,9 mmol) del compuesto del ejemplo 6A en 2 ml de etanol y se mezclan con 42 mg (0,2 mmol) de ácido p-toluenosulfónico. Se calienta durante 24 h con reflujo, entonces se enfría hasta TA y se purifica directamente por medio de HPLC preparativa (columna RP18; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua con adición del 0,1 % de ácido fórmico en agua). Las fracciones que contienen producto se concentran a vacío, el residuo se disuelve en 1 ml de etanol y se mezcla con 0,5 ml de una solución 4 N de cloruro de hidrógeno en dioxano. Se agita durante 30 min a TA, entonces se concentra a vacío y el residuo se seca a alto vacío.
- 25 Rendimiento: 10 mg (3 % d. t.)
HPLC (Método 10): $R_t = 2.84$ min; EM (ESIpos): $m/z = 326$ $[M+H]^+$; 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 9.47$ (s a, NH), 9.40 (s, 1H), 8.96 (d, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.00 (dd, 1H), 4.26-4.22 (m, 2H), 3.66-3.62 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.15-3.11 (m, 2H).

Ejemplo 6

30 Clorhidrato de 2-[5-(metilsulfonil)piridin-2-il]-4-piridin-3-il-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona



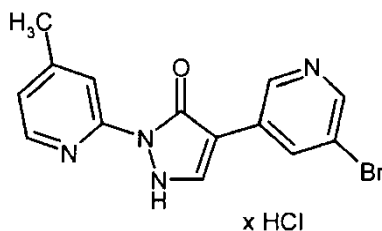
- 35 Se disuelven 200 mg (0,9 mmol) del compuesto del ejemplo 2A y 170 mg (0,9 mmol) del compuesto del ejemplo 6A en 2 ml de etanol y se mezclan con 31 mg (0,2 mmol) de ácido p-toluenosulfónico. Se calienta durante 24 h con reflujo, entonces se enfría hasta TA y se purifica directamente por medio de HPLC preparativa (columna RP18; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua con adición del 0,1 % de ácido fórmico en agua). Las fracciones que contienen producto se concentran a vacío, el residuo se disuelve en 1 ml de etanol y se mezcla con 0,5 ml de una solución 4 N de cloruro de hidrógeno en dioxano. Se agita durante 30 min a TA, entonces se concentra a vacío y el residuo se seca a alto vacío.

Rendimiento: 224 mg (66 % d. t.)

CL-EM (Método 1): $R_t = 2.12$ min; EM (ESIpos): $m/z = 317$ $[M+H]^+$; 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 9.41$ (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.98-8.94 (m, 2H), 8.71 (d, 1H), 8.66 (d, 1H), 8.53 (dd, 1H), 8.01 (dd, 1H), 3.37 (s, 3H).

Ejemplo 7

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



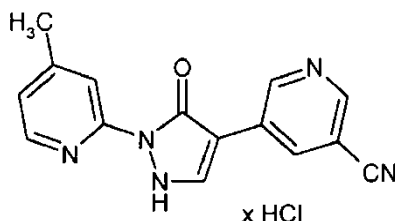
Se disuelven 1070 mg (3,6 mmol) del compuesto del ejemplo 9A y 441 mg (3,6 mmol) del compuesto del ejemplo 10A en 10 ml de etanol y se mezclan con 123 mg (0,7 mmol) de ácido p-toluenosulfónico. Se calienta durante 24 h con reflujo, entonces se enfría hasta TA y se separa por decantación la solución sobrenadante. El residuo se disuelve en 10 ml de etanol y se mezcla con 1 ml de una solución 4 N de cloruro de hidrógeno en dioxano. Se agita durante 30 min a TA, entonces se concentra a vacío y el residuo se seca a alto vacío.

10 Rendimiento: 470 mg (36 % d. t.)

CL-EM (Método 6): $R_t = 1.99$ min; EM (ESIpos): $m/z = 332$ $[M+H]^+$; 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 9.12$ (s, 1H), 8.66-8.62 (m, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.16 (d, 1H), 7.24 (d, 1H), 2.46 (s, 3H).

15 Ejemplo 8

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



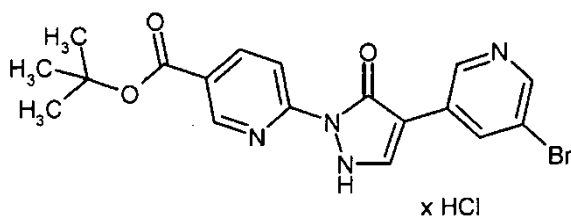
Se hacen reaccionar 200 mg (0,5 mmol) del compuesto del ejemplo 7, 47 mg (0,4 mmol) de cianuro de cinc y 19 mg (0,02 mmol) de tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) en 3 ml de DMF durante 50 min a 220 °C en un microondas de modo único, *single mode*, (Emrys Optimizer). La mezcla de reacción se concentra después a vacío, el residuo se suspende en 2 ml de etanol y la mezcla se ajusta con solución de hidróxido de sodio 1 N a pH 10. Se extrae con acetato de etilo, se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se concentra a vacío y el residuo se purifica por medio de HPLC preparativa (columna RP 18; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua con adición del 0,1 % de ácido fórmico en agua). Las fracciones que contienen producto se concentran a vacío, el residuo se disuelve en 1 ml de etanol y se mezcla con 0,5 ml de una solución 4 N de cloruro de hidrógeno en dioxano. Se agita durante 30 min a TA, entonces se concentra a vacío y el residuo se seca a alto vacío.

20 Rendimiento: 12 mg (7 % d. t.)

25 CL-EM (Método 6): $R_t = 1.79$ min; EM (ESIpos): $m/z = 278$ $[M+H]^+$; 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 9.38$ (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.16 (d, 1H), 7.24 (d, 1H), 2.46 (s, 3H).

30 Ejemplo 9

Clorhidrato de éster *terc*-butílico del ácido 6-[4-(5-bromopiridin-3-il)-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piridin-3-carboxílico



35 Se disuelven 500 mg (1,7 mmol) del compuesto del ejemplo 9A y 350 mg (1,7 mmol) del compuesto del ejemplo 15A en 2 ml de etanol y se mezclan con 58 mg (0,3 mmol) de ácido p-toluenosulfónico. Se calienta durante 24 h con reflujo, entonces se enfría hasta TA y se mezcla con 0,5 ml de una solución 4 N de cloruro de hidrógeno en dioxano.

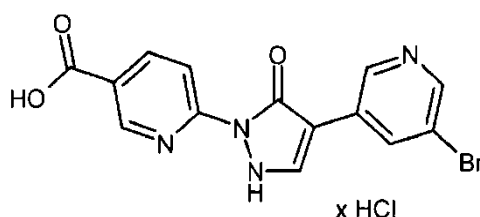
Se agita durante 30 min a TA. El precipitado se separa por filtración, se lava posteriormente con etanol y dietiléter y se seca a alto vacío.

Rendimiento: 425 mg (56 % d. t.)

5 CL-EM (Método 5): $R_t = 1.47$ min; EM (ESIpos): $m/z = 417$ $[M+H]^+$; 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 9.15$ (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.74 (d, 1H), 8.64 (d, 1H), 8.52-8.49 (m, 2H), 8.43 (d, 1H), 1.58 (s, 9H).

Ejemplo 10

Clorhidrato del ácido 6-[4-(5-bromopiridin-3-il)-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piridin-3-carboxílico



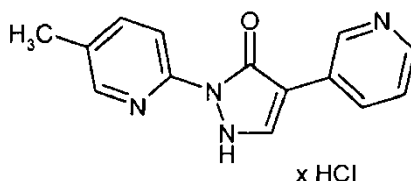
10 Se suspenden 60 mg (0,1 mmol) del compuesto del ejemplo 9 en 2 ml de diclorometano y se mezclan con 0,5 ml de TFA. Se agita durante 4 h a TA, entonces se concentra a vacío y el residuo se mezcla con 0,5 ml de una solución 4 N de cloruro de hidrógeno en dioxano. Se agita durante 30 min a TA. El precipitado se separa por filtración, se lava posteriormente con dietiléter y se seca a alto vacío.

Rendimiento: 37 mg (70 % d. t.)

15 CL-EM (Método 6): $R_t = 1.83$ min; EM (ESIpos): $m/z = 361$ $[M+H]^+$; 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 9.16$ (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.75 (d, 1H), 8.66 (d, 1H), 8.52-8.47 (m, 2H), 8.46 (d, 1H).

Ejemplo 11

Clorhidrato de 2-(5-metilpiridin-2-il)-4-piridin-3-il-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona



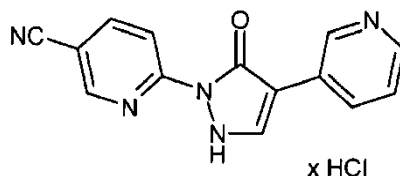
20 Se disuelven 100 mg (0,5 mmol) del compuesto del ejemplo 9A y 62 mg (0,5 mmol) del compuesto del ejemplo 11A en 1,5 ml de etanol y se mezclan con 16 mg (0,1 mmol) de ácido p-toluenosulfónico. Se calienta durante 24 h con reflujo, entonces se enfría hasta TA y se concentra a vacío. El residuo se suspende en 2 ml de etanol y se mezcla con 1 ml de una solución 4 N de cloruro de hidrógeno en dioxano. Se agita durante 30 min a TA. El precipitado se separa por filtración, se lava posteriormente con etanol y dietiléter y se seca a alto vacío.

Rendimiento: 66 mg (50 % d. t.)

25 CL-EM (Método 6): $R_t = 1.07$ min; EM (ESIpos): $m/z = 253$ $[M+H]^+$; 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 9.31$ (s, 1H), 8.82 (d, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.93 (dd, 1H), 7.89 (dd, 1H), 2.36 (s, 3H).

Ejemplo 12

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



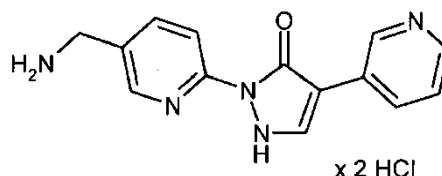
30 Se disponen 11,8 g (53,7 mmol) del compuesto del ejemplo 2A y 7,2 g (53,7 mmol) del compuesto del ejemplo 14A en 175 ml de etanol. Se añaden 2,0 g (10,7 mmol) de ácido p-toluenosulfónico monohidratado y se agita durante 16 h con reflujo. A continuación se enfría hasta 0 °C, se separa por filtración el sólido formado y seca éste a alto vacío. Se mezcla agitando el sólido durante 30 min en una solución 4 N de cloruro de hidrógeno en dioxano, se separa de nuevo por filtración el precipitado y se seca a alto vacío.

35 Rendimiento: 10,8 g (67 % d. t.)

CL-EM (Método 1): $R_t = 2.22$ min; EM (ESIpos): $m/z = 264$ $[M+H]^+$; 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 9.40$ (s, 1H), 9.02-8.96 (m, 3H), 8.68-8.61 (m, 2H), 8.49 (dd, 1H), 8.00 (dd, 1H).

Ejemplo 13

Diclorhidrato de 2-[5-(aminometil)piridin-2-il]-4-piridin-3-il-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona

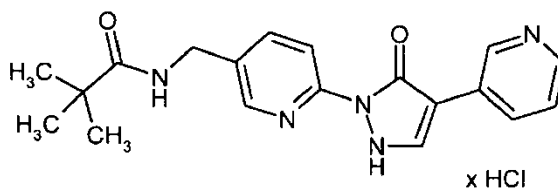


5 Se disponen 10,0 g (38,0 mmol) del compuesto del ejemplo 12 en 300 ml de ácido acético. Se añaden 20 ml de una solución 4 N de cloruro de hidrógeno en dioxano así como 5,0 g (4,7 mmol) de paladio sobre carbón (10 %) y se hidrogena durante 96 h a TA con presión normal. A continuación se mezcla con agua, hasta que se haya disuelto de nuevo el sólido orgánico formado, y se separa por filtración el catalizador a través de tierra de diatomeas. Se concentra el filtrado y se purifica el residuo mediante cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: mezcla de ciclohexano/acetato de etilo). A continuación se mezcla agitando el producto obtenido durante 30 min en una solución 4 N de cloruro de hidrógeno en dioxano, se separa por filtración el sólido y se seca éste a alto vacío. El sólido se disuelve finalmente en aproximadamente 300 ml de agua y la solución se liofiliza.

Rendimiento: 8,7 g (67 % d. t.)

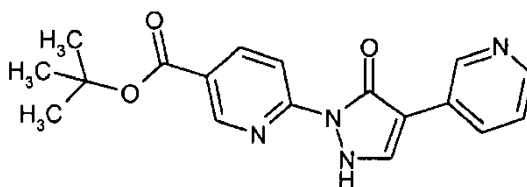
CL-EM (Método 6): $R_t = 0.71$ min; EM (ESIpos): $m/z = 268$ $[M+H]^+$; 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 9.42$ (s, 1H), 9.04 (d, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.68-8.53 (m, 4H), 8.45 (d, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.05 (dd, 1H), 4.12 (d, 2H).**Ejemplo 14**

Clorhidrato de 2,2-dimetil-N-[[6-(5-oxo-4-piridin-3-il-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il]metil]-propanoamida



20 Se suspenden 100 mg (0,3 mmol) del compuesto del ejemplo 13 en 3 ml de diclorometano. Se añaden 152 mg (1,2 mmol) de *N,N*-diisopropiltilamina (base de Hünig) y se agita durante 5 min a TA. A continuación se añaden 43 mg (0,4 mmol) de cloruro de ácido 2,2-dimetilpropanoico y se agita durante 16 h a TA. Se concentra entonces en un rotavapor, se suspende el residuo en 5 ml de dioxano y se mezcla con 1 ml solución de hidróxido de sodio 1 N. Esta mezcla se purifica a continuación por medio de 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 disuelve en ácido clorhídrico 1 N y la solución se liofiliza. A continuación se mezcla agitando durante 30 min en *tert*-butilmetiléter, se separa por filtración el sólido y se seca éste a alto vacío.

Rendimiento: 71 mg (62 % d. t.)

CL-EM (Método 1): $R_t = 2.37$ min; EM (ESIpos): $m/z = 352$ $[M+H]^+$; 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 9.39$ (s, 1H), 9.00 (d, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.63 (d, 1H), 8.33 (m, 2H), 8.27 (t, 1H), 8.05 (dd, 1H), 7.93 (dd, 1H), 4.33 (d, 2H), 1.12 (s, 9H).**Ejemplo 15**Éster *tert*-butílico del ácido 6-(5-oxo-4-piridin-3-il-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)piridin-3-carboxílico

35 Se disponen 2,2 g (10,0 mmol) del compuesto del ejemplo 2A en 50 ml de etanol. Se añaden 2,1 g (10,0 mmol) del compuesto del ejemplo 15A así como 380 mg (2,0 mmol) de ácido *p*-toluenosulfónico y se agita durante 16 h con refluxo. Se enfría entonces hasta 0 °C, se separa por filtración el sólido formado y se lava éste una vez con poco etanol (carga 1). La leja madre se concentra y el residuo se mezcla agitando en poco etanol. Se separa por filtración el sólido obtenido y se lava una vez con etanol (carga 2). Las dos cargas de sólido se combinan y se secan a alto vacío. A continuación se mezcla agitando durante 30 min en *tert*-butilmetiléter, se separa por filtración de nuevo el sólido y se seca a alto vacío.

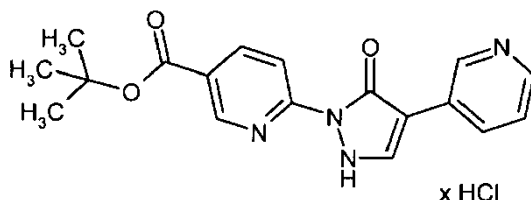
Rendimiento: 2,7 g (79 % d. t.)

CL-EM (Método 5): $R_t = 0.93$ min; EM (ESIpos): $m/z = 339$ $[M+H]^+$; 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 9.11$ (d, 1H),

8.91 (d, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.51-8.49 (m, 1H), 8.40 (dd, 1H), 8.37-8.35 (m, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.37 (dd, 1H), 1.58 (s, 9H).

Ejemplo 16

Clorhidrato de éster *terc*-butílico del ácido 6-(5-oxo-4-piridin-3-il-2,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-il)piridin-3-carboxílico



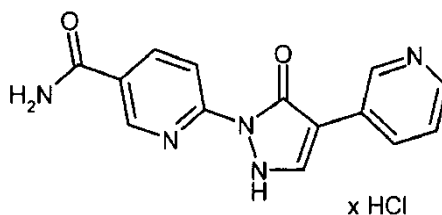
5 Se mezclan agitando 100 mg (0,3 mmol) del compuesto del ejemplo 15 durante 30 min en una solución 4 N de cloruro de hidrógeno en dioxano a TA. Se separa por filtración el sólido después y se seca éste a alto vacío.

Rendimiento: 90 mg (81 % d. t.)

10 CL-EM (Método 1): $R_t = 3.04$ min; EM (ESIpos): $m/z = 339$ $[M+H]^+$; 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 9.39$ (s, 1H), 8.99-8.86 (m, 3H), 8.65 (d, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.00 (dd, 1H), 1.57 (s, 9H).

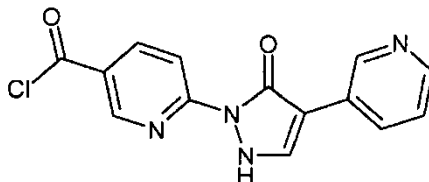
Ejemplo 17

Clorhidrato de amida del ácido 6-(5-oxo-4-piridin-3-il-2,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-il)piridin-3-carboxílico



Etapa a):

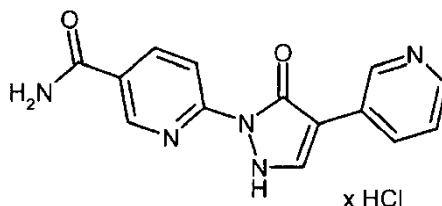
15 Cloruro del ácido 6-(5-oxo-4-piridin-3-il-2,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-il)piridin-3-carboxílico



20 Se disponen 2,5 g (8,9 mmol) de ácido 6-(5-oxo-4-piridin-3-il-2,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-il)piridin-3-carboxílico [WO 2006/114213, ejemplo 39] en 50 ml de diclorometano. Se añaden con agitación 0,1 ml de DMF y entonces lentamente 2,2 g (17,7 mmol) de dicloruro de ácido oxálico a TA. Tras la extinción del desarrollo de gases se agita durante 1 h con reflujo. A continuación se concentra en un rotavapor, se seca el residuo a alto vacío y se hace reaccionar el cloruro de ácido así obtenido directamente en la siguiente etapa.

Etapa b):

Clorhidrato de amida del ácido 6-(5-oxo-4-piridin-3-il-2,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-il)piridin-3-carboxílico



25 Se suspenden 337 mg (1,0 mmol) de cloruro de ácido 6-(5-oxo-4-piridin-3-il-2,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-il)piridin-3-carboxílico en 5 ml de dioxano. Se añaden lentamente con agitación 4 ml de una solución 5 N de amoníaco en dioxano y se agita durante 16 h a TA. Se concentra entonces, se suspende el residuo en DMSO y se purifica por medio de 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

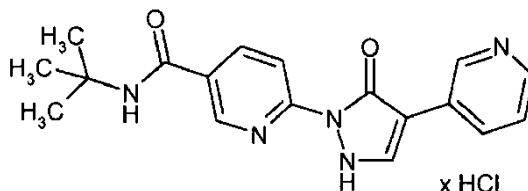
disuelve en ácido clorhídrico 1 N y se liofiliza la solución a continuación.

Rendimiento: 47 mg (15 % d. t.)

CL-EM (Método 1): $R_t = 2.01$ min; EM (ESIpos): $m/z = 282$ $[M+H]^+$; 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 9.41$ (s, 1H), 9.00-8.95 (m, 2H), 8.48 (s, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.56-8.42 (m, 2H), 8.23 (s, 1H), 8.03 (t, 1H), 7.63 (s, 1H).

5 Ejemplo 18

Clorhidrato de *N*-*tert*-butil-6-(5-oxo-4-piridin-3-il-2,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-il)piridin-3-carboxamida



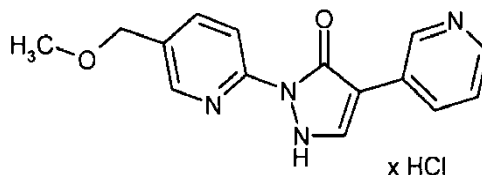
Se disponen 337 mg (1,0 mmol) de cloruro de ácido 6-(5-oxo-4-piridin-3-il-2,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-il)piridin-3-carboxílico del ejemplo 17 (etapa a), se añade una solución de 293 mg (4,0 mmol) de *tert*-butilamina en 15 ml de THF y se agita durante 1 h a TA. Se concentra entonces en un rotavapor y se purifica el residuo por medio de 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. El residuo se disuelve en ácido clorhídrico 1 N y la solución a continuación se liofiliza.

Rendimiento: 47 mg (12 % d. t.)

15 CL-EM (Método 1): $R_t = 2.50$ min; EM (ESIpos): $m/z = 338$ $[M+H]^+$; 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 9.41$ (s, 1H), 8.99 (d, 1H), 8.88 (s, 2H), 8.64 (d, 1H), 8.51-8.39 (m, 2H), 8.09 (s, 1H), 8.03 (t, 1H), 1.40 (s, 9H).

Ejemplo 19

Clorhidrato de 2-[5-(metoximetil)piridin-2-il]-4-piridin-3-il-1,2-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona



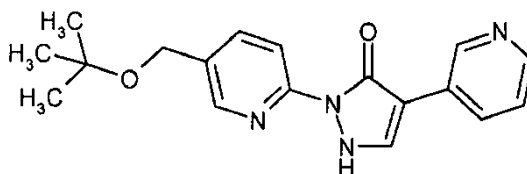
20 Se disponen 661 mg (3,0 mmol) del compuesto del ejemplo 2A y 460 mg (3,0 mmol) del compuesto del ejemplo 16A en 10 ml de etanol. Se añaden 114 mg (0,6 mmol) de ácido *p*-toluenosulfónico y se agita durante 16 h con reflujo. Se deja enfriar entonces hasta TA, se separa por filtración el sólido formado y se lava éste una vez con etanol (carga 1). La lejía madre se concentra y el residuo se purifica por medio de HPLC preparativa (columna RP18; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua con adición del 0,1 % de TFA en agua) (carga 2). Las dos cargas se combinan, se disuelven en ácido clorhídrico 1 N y la solución a continuación se liofiliza.

Rendimiento: 625 mg (65 % d. t.)

25 CL-EM (Método 7): $R_t = 1.08$ min; EM (ESIpos): $m/z = 283$ $[M+H]^+$; 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 9.41$ (s, 1H), 9.01 (d, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.06-8.04 (m, 2H), 4.50 (s, 2H), 3.34 (s, 3H).

Ejemplo 20

30 2-[5-(*tert*-Butoximetil)piridin-2-il]-4-piridin-3-il-1,2-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona



35 Se disponen 661 mg (3,0 mmol) del compuesto del ejemplo 2A y 586 mg (3,0 mmol) del compuesto del ejemplo 17A en 10 ml de etanol. Se añaden 114 mg (0,6 mmol) de ácido *p*-toluenosulfónico y se agita durante 16 h con reflujo. Se deja enfriar entonces hasta TA, se separa por filtración el sólido formado, se lava éste una vez con etanol y se seca a alto vacío. El sólido se mezcla agitando entonces durante 30 min en *tert*-butilmetiléter, se separa por filtración de nuevo y se seca a alto vacío (carga 1). Los filtrados y soluciones de lavado obtenidos anteriormente se combinan, se concentran y el residuo se mezcla agitando en solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio. Se separa por filtración el sólido obtenido, se lava una vez con agua y se purifica el residuo de filtro entonces por medio de HPLC preparativa (columna RP18; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua con adición del 0,1 % de TFA en agua). Las fracciones de producto se combinan y se concentran (carga 2).

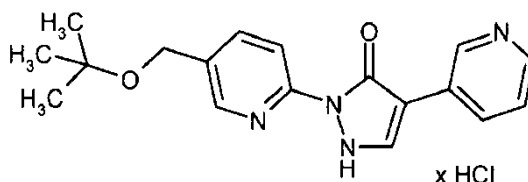
40

Rendimiento: juntos 487 mg (50 % d. t.)

CL-EM (Método 5): $R_t = 0.82$ min; EM (ESIpos): $m/z = 325$ $[M+H]^+$; 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 9.08$ (s, 1H), 8.41 (s, 2H), 8.37 (d, 1H), 8.24 (d, 2H), 7.98 (d, 1H), 8.38 (dd, 1H), 4.49 (s, 2H), 1.25 (s, 9H).

Ejemplo 21

- 5 Clorhidrato de 2-[5-(*tert*-butoximetil)piridin-2-il]-4-piridin-3-il-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona



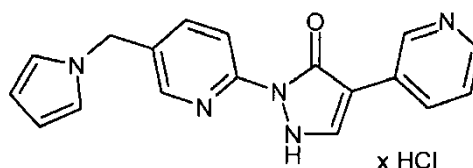
- 10 Se mezclan agitando 400 mg (1,2 mmol) del compuesto del ejemplo 20 durante 30 min en 20 ml de una solución 4 N de cloruro de hidrógeno en dioxano a TA. Se separa por filtración el sólido y se seca éste a alto vacío. A continuación se disuelve en agua y se liofiliza la solución. El liofilizado se mezcla de nuevo agitando durante 30 min con 10 ml de una solución 4 N de cloruro de hidrógeno en dioxano. Se separa por filtración el sólido, se lava una vez con *tert*-butilmetiléter y se seca a alto vacío.

Rendimiento: 306 mg (69 % d. t.)

CL-EM (Método 5): $R_t = 0.81$ min; EM (ESIpos): $m/z = 325$ $[M+H]^+$; 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 9.38$ (s, 1H), 8.94 (d, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.43 (s, 1H), 4.35 (d, 1H), 8.01-7.99 (m, 2H), 4.49 (s, 2H), 1.25 (s, 9H).

15 Ejemplo 22

- Clorhidrato de 4-piridin-3-il-2-[5-(1H-pirrol-1-ilmetil)piridin-2-il]-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona



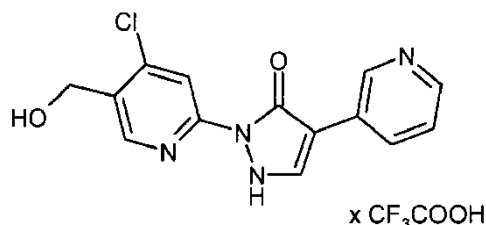
- 20 Se disponen 565 mg (9,4 mmol) de ácido acético en 0,3 ml de agua. Se añaden lentamente 744 mg (9,4 mmol) de piridina. A continuación se añaden 191 mg (0,6 mmol) del compuesto del ejemplo 13 así como 74 mg (0,6 mmol) de 2,5-dimetoxitetrahydrofurano y se agita durante 16 h a 100 °C. Se concentra entonces en un rotavapor, se mezcla con 3 ml de acetonitrilo así como 3 ml de ácido clorhídrico 1 N y se agita posteriormente durante 30 min a TA. Se separa por filtración el sólido formado, se lava una vez con agua y se seca a alto vacío.

Rendimiento: 150 mg (76 % d. t.)

- 25 CL-EM (Método 5): $R_t = 0.74$ min; EM (ESIpos): $m/z = 318$ $[M+H]^+$; 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 9.35$ (s, 1H), 8.88 (d, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 7.97-7.86 (m, 2H), 6.90 (s, 2H), 6.05 (s, 2H), 5.70 (s, 2H).

Ejemplo 23

- Trifluoroacetato de 2-[4-cloro-5-(hidroximetil)piridin-2-il]-4-piridin-3-il-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona



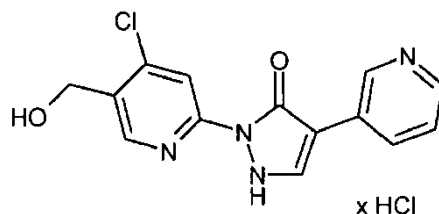
- 30 Se disponen 345 mg (1,6 mmol) del compuesto de 2A, 272 mg (1,6 mmol) del compuesto del ejemplo 18A y 60 mg (0,3 mmol) de ácido p-toluenosulfónico en una mezcla de 10 ml de THF y 5 ml de etanol. Se hace reaccionar durante 3 h a 150 °C en un microondas de modo único, *single mode*, (CEM Explorer). A continuación se concentra en un rotavapor y se suspende el residuo en una mezcla de 5 ml de metanol y 4 ml de ácido clorhídrico 1 N. Se purifica dos veces sucesivamente por medio de HPLC preparativa (columna RP18; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua con adición del 0,1 % de TFA en agua).

Rendimiento: 16 mg (2 % d. t.)

35 CL-EM (Método 6): $R_t = 1.04$ min; EM (ESIpos): $m/z = 303$ $[M+H]^+$; 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 9.38$ (s, 1H), 8.64 (d, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.77 (dd, 1H), 4.57 (s, 2H).

Ejemplo 24

Clorhidrato de 2-[4-cloro-5-(hidroximetil)piridin-2-il]-4-piridin-3-il-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona



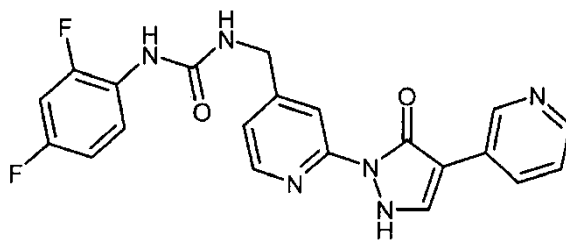
5 Se mezclan agitando 12 mg (0,03 mmol) del compuesto del ejemplo 23 durante 30 min en 1,5 ml de una solución 4 N de cloruro de hidrógeno en dioxano. Después se separa por decantación, se mezcla agitando el residuo en *tert*-butilmetiléter, de separa por decantación de nuevo y se seca el sólido que queda en primer lugar al aire y entonces a alto vacío.

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

10 CL-EM (Método 6): $R_t = 1.06$ min; EM (ESIpos): $m/z = 303$ $[M+H]^+$; 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 9.31$ (s, 1H), 8.90 (d, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.63 (d, 2H), 8.03 (dd, 1H), 7.69 (s, 1H), 4.61 (s, 2H).

Ejemplo 25

1-(2,4-Difluorofenil)-3-[[2-(5-oxo-4-piridin-3-il-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)piridin-4-il]-metil]urea



15 Se disuelven 2,7 g (10 mmol) del compuesto del ejemplo 4A en 60 ml de 1,2-dicloroetano y se proporcionan como solución madre.

20 Se disponen 16 mg (0,1 mmol) de 2,4-difluoro-1-isocianatobenceno y se mezclan con 600 μ l (0,1 mmol) de la solución madre anterior así como 26 mg (0,2 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina (base de Hünig). Se agita la mezcla de reacción durante 16 h a TA. Para el procesamiento se separa el disolvente a vacío, se suspende el residuo en DMSO, se filtra y se purifica el filtrado directamente por medio de CL-EM preparativa (procedimiento 8). Las fracciones de producto se concentran a vacío y el residuo se seca.

Rendimiento: 3 mg (10 % d. t.)

CL-EM (Método 8): $R_t = 1.33$ min; EM (ESIpos): $m/z = 423$ $[M+H]^+$.

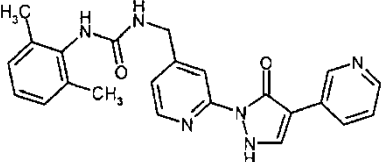
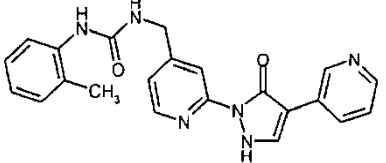
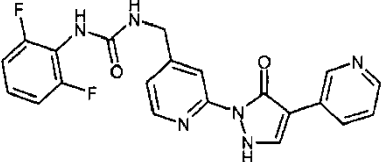
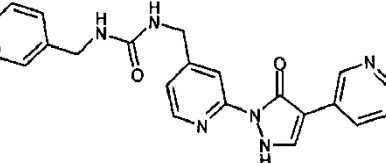
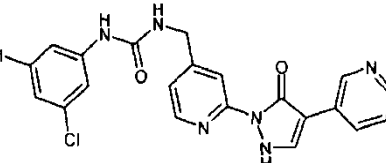
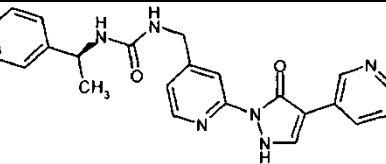
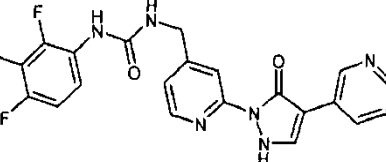
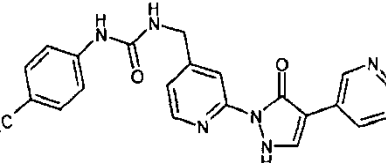
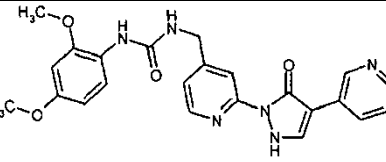
De manera análoga a las instrucciones de trabajo del ejemplo 25 se preparan los compuestos expuestos en la tabla 1 a partir de 0,1 mmol del compuesto del ejemplo 4A y 0,1 mmol del isocianato correspondiente:

25

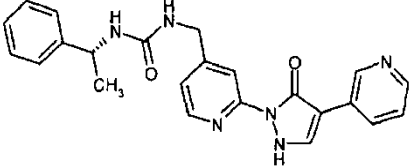
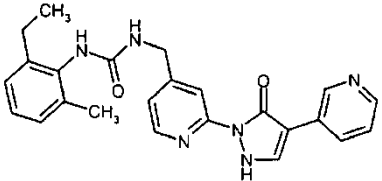
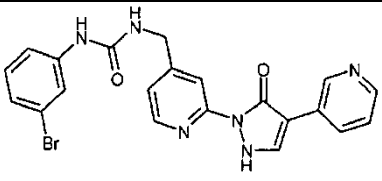
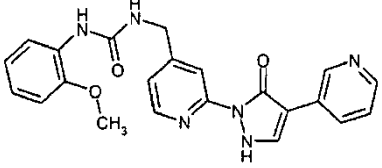
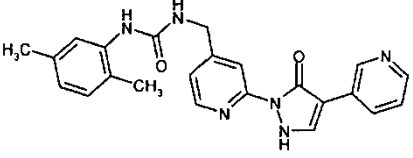
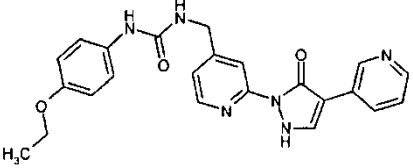
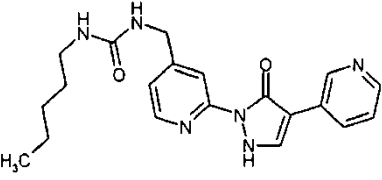
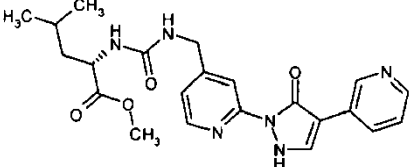
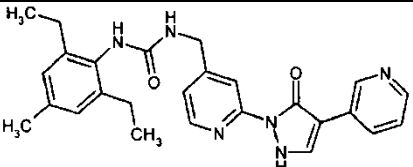
Tabla 1

N.º de ejemplo	Estructura	Rendimiento (% d. t.)	ES (ESI): $[M+H]^+$; EL-EM: R_t (procedimiento 8)
26		9%	$m/z = 425$; 1.32 min

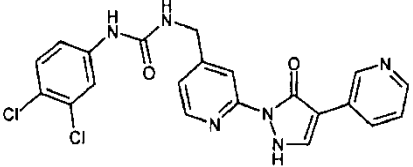
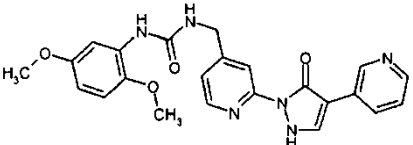
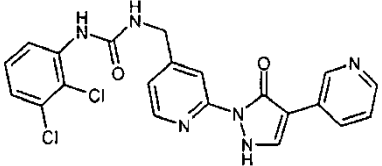
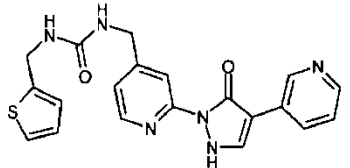
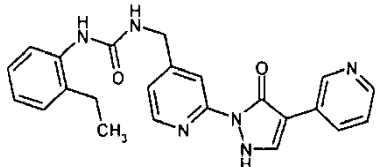
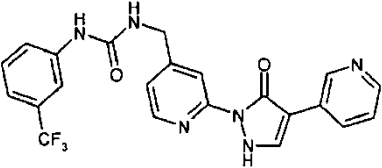
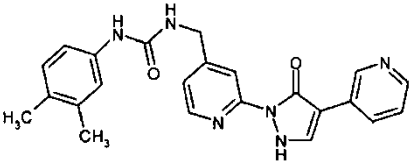
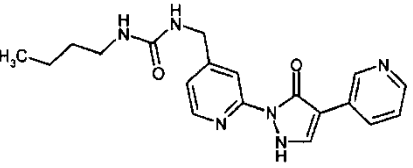
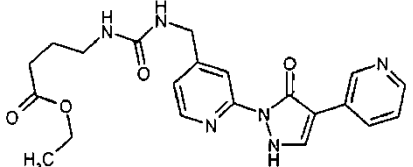
(continuación)

N.º de ejemplo	Estructura	Rendimiento (% d. t.)	ES (ESI): [M+H] ⁺ ; EL-EM: R _t (procedimiento 8)
27		7%	m/z = 415; 1.31 min
28		11%	m/z = 401; 1.28 min
29		10%	m/z = 423; 1.20 min
30		8%	m/z = 401; 1.25 min
31		13%	m/z = 456; 1.57 min
32		18%	m/z = 415; 1.30 min
33		17%	m/z = 441; 1.38 min
34		15%	m/z = 455; 1.52 min
35		10%	m/z = 447; 1.31 min

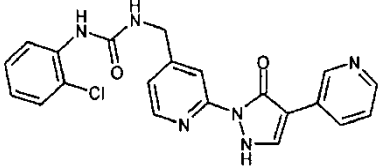
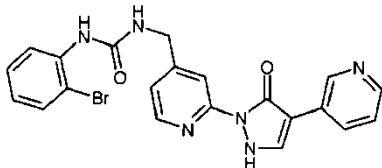
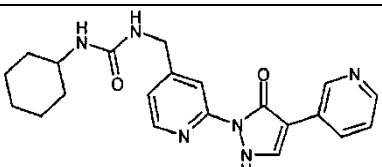
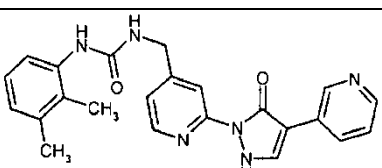
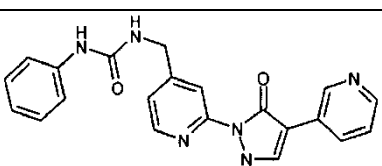
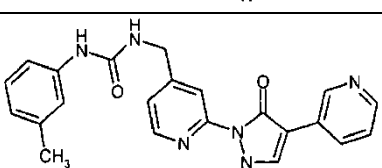
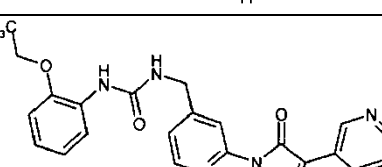
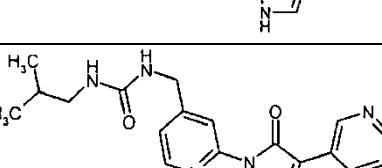
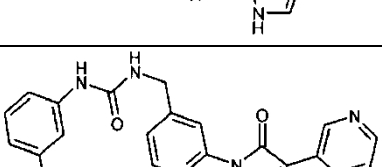
(continuación)

N.º de ejemplo	Estructura	Rendimiento (% d. t.)	ES (ESI): [M+H] ⁺ ; EL-EM: R _t (procedimiento 8)
36		16%	m/z = 415; 1.30 min
37		7%	m/z = 429; 1.37 min
38		18%	m/z = 465; 1.44 min
39		11%	m/z = 417; 1.33 min
40		8%	m/z = 415; 1.36 min
41		14%	m/z = 431; 1.34 min
42		15%	m/z = 381; 1.31 min
43		11%	m/z = 439; 1.33 min
44		14%	m/z = 457; 1.51 min

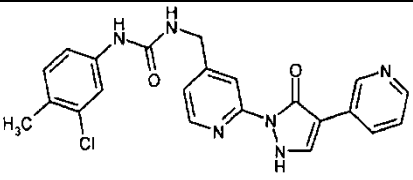
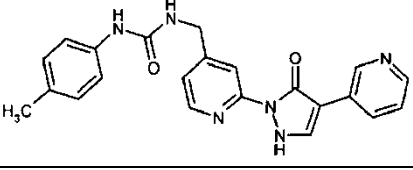
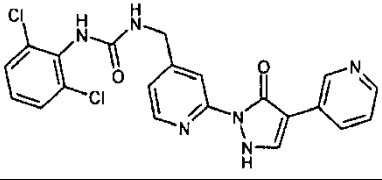
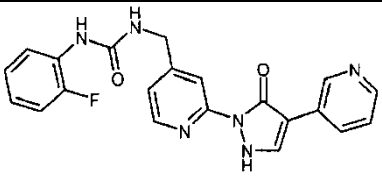
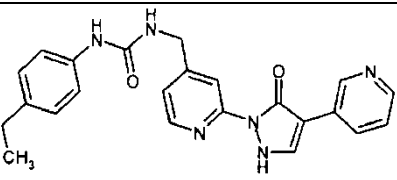
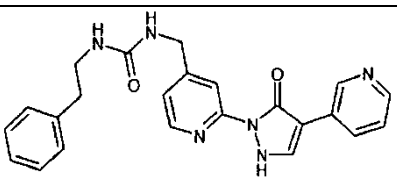
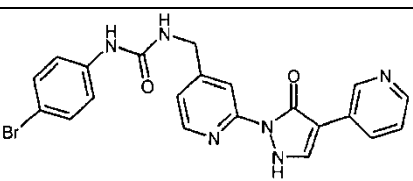
(continuación)

N.º de ejemplo	Estructura	Rendimiento (% d. t.)	ES (ESI): [M+H] ⁺ ; EL-EM: R _t (procedimiento 8)
45		14%	m/z = 455; 1.52 min
46		10%	m/z = 447; 1.33 min
47		20%	m/z = 455; 1.47 min
48		4%	m/z = 407; 1.22 min
49		15%	m/z = 415; 1.35 min
50		15%	m/z = 455; 1.48 min
51		17%	m/z = 415; 1.42 min
52		3%	m/z = 367; 1.21 min
53		13%	m/z = 425; 1.19 min

(continuación)

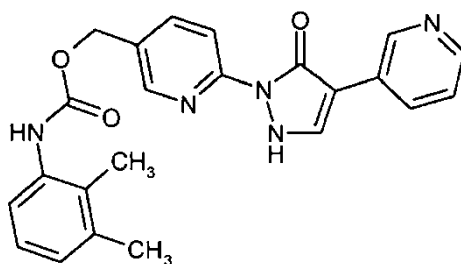
N.º de ejemplo	Estructura	Rendimiento (% d. t.)	ES (ESI): [M+H] ⁺ ; EL-EM: R _t (procedimiento 8)
54		16%	m/z = 421; 1.36 min
55		12%	m/z = 465; 1.37 min
56		8%	m/z = 393; 1.29 min
57		10%	m/z = 415; 1.35 min
58		15%	m/z = 387; 1.28 min
59		19%	m/z = 401; 1.35 min
60		17%	m/z = 431; 1.40 min
61		14%	m/z = 367; 1.20 min
62		10%	m/z = 405; 1.33 min

(continuación)

N.º de ejemplo	Estructura	Rendimiento (% d. t.)	ES (ESI): [M+H] ⁺ ; EL-EM: R _t (procedimiento 8)
63		26%	m/z = 435; 1.49 min
64		22%	m/z = 401; 1.35 min
65		8%	m/z = 455; 1.28 min
66		12%	m/z = 405; 1.31 min
67		6%	m/z = 415; 1.44 min
68		13%	m/z = 415; 1.30 min
69		7%	m/z = 465; 1.44 min

Ejemplo 70

(2,3-dimetilfenil)-carbamato de [6-(5-oxo-4-piridin-3-il-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il]metilo



Se disuelven 2,7 g (10 mmol) de 2-[5-(hidroximetil)piridin-2-il]-4-piridin-3-il-1,2-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona [preparación véase el documento WO 2006/114213] en 60 ml de 1,2-dicloroetano y se proporcionan como solución madre.

- 5 Se disponen 15 mg (0,1 mmol) de 1-isocianato-2,3-dimetilbenceno y se mezclan con 600 μ l (0,1 mmol) de la solución madre anterior así como 26 mg (0,2 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina (base de Hünig). Se agita la mezcla de reacción durante 16 h a TA. Para el procesamiento se separa el disolvente a vacío, el residuo se suspende en DMSO, se filtra y se purifica el filtrado directamente por medio de CL-EM preparativa (procedimiento 9). Las fracciones de producto se concentran a vacío y se seca el residuo.

Rendimiento: 0,6 mg (2 % d. t.)

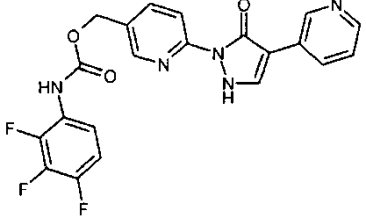
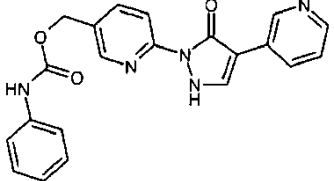
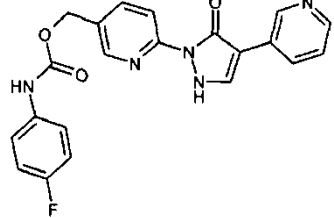
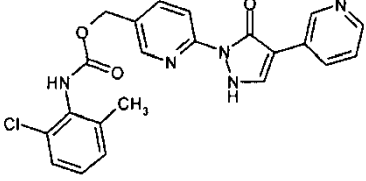
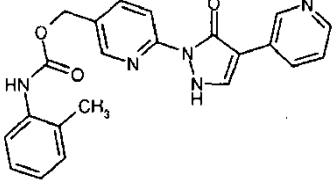
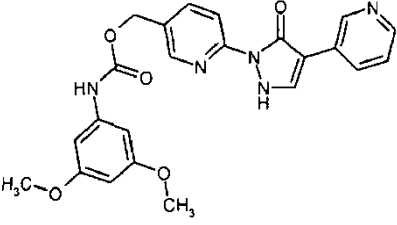
CL-EM (Método 9): $R_t = 1.58$ min; EM (ESIpos): $m/z = 416$ [M+H]⁺.

- 10 De manera análoga a las instrucciones de trabajo del ejemplo 70 se preparan los compuestos expuestos en la tabla 2 a partir de 0,1 mmol de 2-[5-(hidroximetil)piridin-2-il]-4-piridin-3-il-1,2-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona y 0,1 mmol del correspondiente isocianato:

Tabla 2

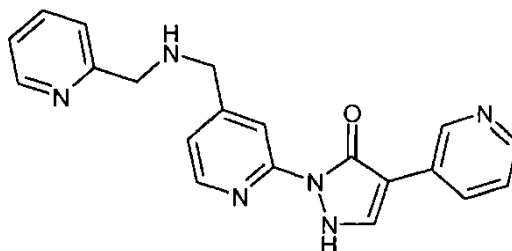
N.º de ejemplo	Estructura	Rendimiento (% d. t.)	EM (ESI): [M+H] ⁺ ; CL-EM: R, (procedimiento 9)
71		4%	$m/z = 406$; 1.55 min
72		2%	$m/z = 422$; 1.63 min
73		1%	$m/z = 402$; 1.57 min
74		3%	$m/z = 416$; 1.67 min
75		2%	$m/z = 424$; 1.44 min

(continuación)

N.º de ejemplo	Estructura	Rendimiento (% d. t.)	EM (ESI): [M+H] ⁺ ; CL-EM: R, (procedimiento 9)
76		2%	m/z = 442; 1.58 min
77		2%	m/z = 388; 1.48 min
78		4%	m/z = 406; 1.52 min
79		2%	m/z = 436; 1.53 min
80		1%	m/z = 402; 1.51 min
81		2%	m/z = 448; 1.55 min

Ejemplo 82

4-Piridin-3-il-2-(4-[[piridin-2-ilmetil]amino]metil)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona



5 Se disuelven 2,7 g (10 mmol) del compuesto del ejemplo 4A en 60 ml de etanol y se proporcionan como solución madre.

Se disponen 11 mg (0,1 mmol) de piridin-2-carbaldehído y se mezclan con 600 μ l (0,1 mmol) de la solución madre anterior así como 26 mg (0,2 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina (base de Hünig). Se agita la mezcla de reacción durante 16 h a TA, se añaden entonces 4 mg (0,1 mmol) de borohidruro de sodio y se agita durante otras 3 h a TA.

10 Para el procesamiento se añaden 100 μ l de agua, se separa el disolvente a vacío y se disuelve el residuo en DMSO. Tras la filtración se purifica el filtrado por medio de CL-EM preparativa (procedimiento 9). Las fracciones de producto se concentran a vacío y el residuo se seca.

Rendimiento: 0,7 mg (2 % d. t.)

CL-EM (Método 9): $R_t = 1.56$ min; EM (ESIpos): $m/z = 358$ $[M+H]^+$.

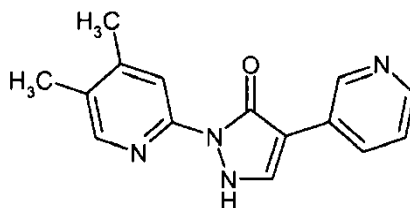
15 De manera análoga a las instrucciones de trabajo del ejemplo 82 se preparan los compuestos expuestos en la tabla 3 a partir de 0,1 mmol del compuesto del ejemplo 4A y 0,1 mmol del correspondiente aldehído:

Tabla 3

N.º de ejemplo	Estructura	Rendimiento (% d. t.)	EM (ESI): $[M+H]^+$; CL-EM: R_t , (procedimiento 9)
83		2%	$m/z = 386$; 1.31 min
84		2%	$m/z = 364$; 1.59 min
85		4%	$m/z = 347$; 1.36 min

Ejemplo 86

2-(4,5-Dimetilpiridin-2-il)-4-piridin-3-il-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona



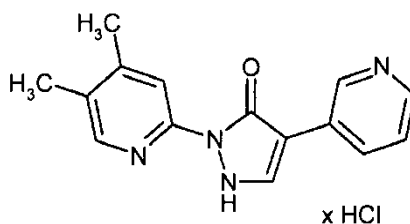
Se disponen 220 mg (1,0 mmol) del compuesto del ejemplo 2A en 5 ml de etanol. Se añaden 137 mg (1,0 mmol) del compuesto del ejemplo 21A así como 38 mg (0,2 mmol) de ácido p-toluenosulfónico y se agita durante 16 h con reflujo. Se deja enfriar entonces hasta TA, se separa por filtración el sólido formado, se lava con *tert*-butilmetiléter y se seca el sólido a alto vacío. Se obtienen así 28 mg del compuesto del título. La lejía madre se guarda y se usa para la preparación del clorhidrato (véase ejemplo 87).

Rendimiento: 28 mg (11 % d. t.)

CL-EM (Método 6): $R_t = 1.10$ min; EM (ESIpos): $m/z = 267$ $[M+H]^+$; 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 9.05$ (s, 1H), 8.37-8.28 (m, 2H), 8.24-8.15 (m, 2H), 8.09-7.95 (s, 1H), 7.36 (dd, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.25 (s, 3H).

Ejemplo 87

Clorhidrato de 2-(4,5-dimetilpiridin-2-il)-4-piridin-3-il-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona



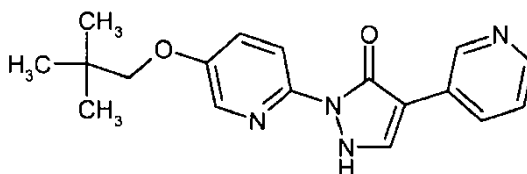
La lejía madre obtenida en el curso de la preparación del ejemplo 86 (véase anteriormente) se concentra en un rotavapor y el residuo se purifica por medio de HPLC preparativa (columna RP18; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua con adición del 0,1 % de TFA en agua). El residuo obtenido tras concentrar las fracciones de producto se mezcla agitando 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 dos veces con *tert*-butilmetiléter y se seca a alto vacío.

Rendimiento: 100 mg (33 % d. t., con respecto a 1,0 mmol del compuesto del ejemplo 21 A)

CL-EM (Método 6): $R_t = 1.12$ min; EM (ESIpos): $m/z = 267$ $[M+H]^+$; 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 9.32$ (s, 1H), 8.94 (d, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.00 (dd, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.28 (s, 3H).

Ejemplo 88

2-[5-(2,2-Dimetilpropoxi)piridin-2-il]-4-piridin-3-il-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona



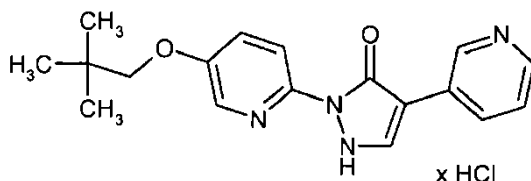
Se disponen 220 mg (1,0 mmol) del compuesto del ejemplo 2A en 5 ml de etanol. Se añaden 260 mg (pureza del 75 %, 1,0 mmol) del compuesto del ejemplo 19A así como 38 mg (0,2 mmol) de ácido p-toluenosulfónico y se agita durante 16 h con reflujo. Se deja enfriar entonces hasta TA, se separa por filtración el sólido formado, se lava con *tert*-butilmetiléter y se seca el sólido a alto vacío. Se obtienen así 37 mg del compuesto del título. La lejía madre se guarda y se usa para la preparación del clorhidrato (véase ejemplo 89).

Rendimiento: 37 mg (11 % d. t.)

CL-EM (Método 5): $R_t = 1.05$ min; EM (ESIpos): $m/z = 325$ $[M+H]^+$; 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 9.08$ (s, 1H), 8.45-8.35 (m, 2H), 8.32-8.15 (m, 3H), 7.70 (dd, 1H), 7.37 (dd, 1H), 3.76 (s, 2H), 1.01 (s, 9H).

Ejemplo 89

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



- 5 La lejía madre obtenida en el curso de la preparación del ejemplo 88 (véase anteriormente) se concentra en un rotavapor y el residuo se purifica por medio de HPLC preparativa (columna RP18; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua con adición del 0,1 % de TFA en agua). El residuo obtenido tras concentrar las fracciones de producto se mezcla agitando 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 dos veces con *tert*-butil-metiléter y se seca a alto vacío.
- 10 Rendimiento: 160 mg (44 % d. t., con respecto a 1,0 mmol del compuesto del ejemplo 19A)
- CL-EM (Método 2): $R_t = 1.52$ min; EM (ESIpos): $m/z = 325 [M+H]^+$; 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 9.39$ (s, 1H), 8.96 (d, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.64 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.00 (dd, 1H), 7.70 (dd, 1H), 3.78 (s, 2H), 1.01 (s, 9H).

B. Evaluación de la actividad farmacológica

- 15 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
- 20 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-proliil-4-hidroxilasa**1.a) Inhibición de la actividad de HIF-proliil-hidroxilasa:**

- 25 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 proliilo conservado. Esta es la base para la determinación bioquímica de la actividad de HIF-proliil-hidroxilasa. La prueba se realiza tal como se describe [Oehme F., Jonghaus W., Narouz-Ott L., Huetter J., Flamme I., Anal. Biochem. 330 (1), 74-80 (2004)]:

- 30 una placa transparente de microtitulación de 96 pocillos revestida con NeutrAvidin HBC (empresa Pierce) se incuba con caseína bloqueadora durante 30 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 proliil-hidroxilación 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
- 35 durante 30 minutos y luego se vuelve a lavar tres veces con tampón de lavado.

- Para la realización de la reacción de proliilhidroxilasa, el sustrato peptídico fijado a la placa se incuba con un lisado celular que contiene proliilhidroxilasa 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, $MgCl_2$ 1,5 mM, 2-oxoglutarato 1 μ M - 1 mM, $FeSO_4$ 10 μ M, ascorbato 2 mM) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción también contiene diversas concentraciones del inhibidor de proliilhidroxilasa que va a someterse a prueba. 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.
- 40

- Para la determinación cuantitativa de la proliilhidroxilación 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).
- 45 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 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.

- 5 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]-metionina. 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 CI_{50} de ≤ 30 μ M. Los valores de CI_{50} representativos para los ejemplos de realización se reproducen en la siguiente tabla 1:

10

Tabla 1

N.º de ejemplo	CI_{50} [μ M]
5	6.3
8	5.2
10	0.26
18	0.91
22	3.24
65	0.9
80	1.6
89	3.7

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

15 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: American Type Culture Collection, Manassas, VA 20108, EE. UU.). La línea celular de prueba se transfecta en forma estable con un vector que contiene el gen 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 μ M, cloruro de cobalto en una concentración de 100 μ M o éster dietílico de *N*-oxalilglicina en una concentración de 1 mM), la línea celular de prueba produce luciferasa, que puede 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.

25 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 μ M. 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 CE_{50}).

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,

40

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).

5 Para un típico experimento de análisis se digieren con DNasa I 1 µg de los ARN totales así obtenidos 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 así obtenido 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 someten a estudio los ARNm de eritropoyetina, carboanhidrasa IX, lactatodeshidrogenasa A y un factor de crecimiento de células endoteliales vasculares.

15 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:

20 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.).

25 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:

35 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 50 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. 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.

40 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:

45 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. 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.

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

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

Comprimido:

Composición:

10 100 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:

15 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:

20 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:

25 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.

Solución administrable por vía oral:

Composición:

30 500 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:

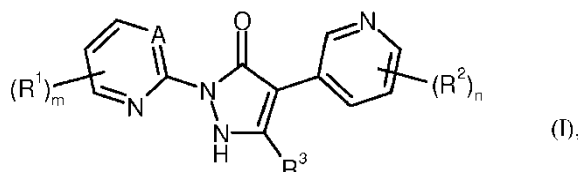
El compuesto de acuerdo con la invención se suspende en la mezcla de polietilenglicol y polisorbato con agitación. El procedimiento de agitación se continúa hasta la disolución completa del compuesto de acuerdo con la invención.

Solución i.v.:

35 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 A representa CH,
 R¹ representa un sustituyente seleccionado de la serie de cicloalquilo (C₃-C₆), heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, -O-C(=O)-NR⁹R¹⁰, -NR¹¹-C(=O)-R¹², -NR¹³-C(=O)-OR¹⁴, -NR¹⁵-C(=O)-NR¹⁶R¹⁷, -NR¹⁸-SO₂-R¹⁹ y -NR²⁵R²⁶, en los que
- 10 (i) cicloalquilo (C₃-C₆), heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros por su parte en cada caso pueden estar sustituidos de una a tres veces, de manera igual o distinta, con restos seleccionados de la serie de alquilo (C₁-C₆), halógeno, ciano, oxo, hidroxilo, amino, hidroxicarbonilo, aminocarbonilo, -C(=O)-NR⁶R⁷, -O-C(=O)-NR⁹R¹⁰, -NR¹¹-C(=O)-R¹², -NR¹³-C(=O)-OR¹⁴, -NR¹⁵-C(=O)-NR¹⁶R¹⁷, -NR¹⁸-SO₂-R¹⁹, -OR²³ y -NR²⁵R²⁶,
 pudiendo estar sustituido el resto alquilo mencionado en último lugar por su parte hasta tres veces, de
 15 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-C₆), heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, fenilo y/o heteroarilo de 5 o 6 miembros,
 (ii) R⁶, R⁹, R¹², R¹⁴, R¹⁶, R¹⁹, R²³ y R²⁵ independientemente entre sí en cada aparición individual representan un resto seleccionado de la serie de alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆) y heterocicloalquilo de 4 a 6
 20 miembros,
 pudiendo estar sustituidos cicloalquilo (C₃-C₆) y heterocicloalquilo de 4 a 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
 25 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-C₆) y/o heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros,
 (iii) R⁷, R¹⁰, R¹¹, R¹³, R¹⁵, R¹⁷, R¹⁸ y R²⁶ independientemente entre sí en cada aparición individual representan un resto seleccionado de la serie de hidrógeno y alquilo (C₁-C₆),
 30 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
 35 (iv) R⁶ y R⁷, R⁹ y R¹⁰, R¹¹ y R¹², R¹³ y R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶, R¹⁸ y R¹⁷, R¹⁸ y R¹⁹ así como R²⁵ y R²⁶ 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,
- 40 R² representa un sustituyente seleccionado de la serie -O-C(=O)-NR^{9A}R^{10A}, -NR^{11A}-C(=O)-R^{12A}, -NR^{13A}-C(=O)-OR^{14A}, -NR^{15A}-C(=O)-NR^{16A}R^{17A}, -NR^{18A}-SO₂-R^{19A} y -NR^{25A}R^{26A}, en los que
- (i) R^{9A}, R^{12A}, R^{14A}, R^{16A}, R^{19A} y R^{25A} independientemente entre sí representan alquilo (C₁-C₆), que puede estar sustituido en cada caso con halógeno, ciano, trifluorometilo, hidroxilo, trifluorometoxilo, alcoxilo (C₁-C₄), amino, mono-alquil(C₁-C₄)-amino, di-alquil(C₁-C₄)-amino, hidroxicarbonilo o alcoxi(C₁-C₄)-carbonilo,
 45 (ii) R^{10A}, R^{11A}, R^{13A}, R^{15A}, R^{17A}, R^{18A} y R^{26A} independientemente entre sí representan hidrógeno o alquilo (C₁-C₆), que puede estar sustituido en cada caso con halógeno, ciano, trifluorometilo, hidroxilo, trifluorometoxilo, alcoxilo (C₁-C₄), amino, mono-alquil(C₁-C₄)-amino, di-alquil(C₁-C₄)-amino, hidroxicarbonilo o alcoxi(C₁-C₄)-carbonilo,
 y/o en los que
 50 (iii) R^{9A} y R^{10A}, R^{11A} y R^{12A}, R^{13A} y R^{14A}, R^{15A} y R^{16A}, R^{16A} y R^{17A}, R^{18A} y R^{19A} así como R^{25A} y R^{26A} 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 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,

m representa el número 1,
 n representa los números 0 o 1
 y
 R³ representa hidrógeno,

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

2. Compuesto de fórmula (I), en la que

A representa CH,

10 R¹ representa un sustituyente seleccionado de la serie de cicloalquilo (C₃-C₆), heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, -O-C(=O)-NR⁹R¹⁰, -NR¹¹-C(=O)-R¹², -NR¹³-C(=O)-OR¹⁴, -NR¹⁵-C(=O)-NR¹⁶R¹⁷, -NR¹⁸-SO₂-R¹⁹ y -NR²⁵R²⁶, en los que

15 (i) cicloalquilo (C₃-C₆), heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros por su parte en cada caso pueden estar sustituidos de una a tres veces, de manera igual o distinta, con restos seleccionados de la serie de alquilo (C₁-C₆), halógeno, ciano, oxo, hidroxilo, amino, hidroxicarbonilo, aminocarbonilo, -C(=O)-NR⁶R⁷, -O-C(=O)-NR⁹R¹⁰, -NR¹¹-C(=O)-R¹², -NR¹³-C(=O)-OR¹⁴, -NR¹⁵-C(=O)-NR¹⁶R¹⁷, -NR¹⁸-SO₂-R¹⁹, -OR²³ y -NR²⁵R²⁶,

20 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, hidroxil-carbonilo, alcoxi(C₁-C₄)-carbonilo, cicloalquilo (C₃-C₆), heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, fenilo y/o heteroarilo de 5 o 6 miembros,

25 (ii) R⁶, R⁹, R¹², R¹⁴, R¹⁶, R¹⁹, R²³ y R²⁵ independientemente entre sí en cada aparición individual representan un resto seleccionado de la serie de alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆) y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros,

30 pudiendo estar sustituidos cicloalquilo (C₃-C₆) y heterocicloalquilo de 4 a 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

35 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-C₆) y/o heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros,

40 (iii) R⁷, R¹⁰, R¹¹, R¹³, R¹⁵, R¹⁷, R¹⁸ y R²⁶ independientemente entre sí en cada aparición individual representan un resto seleccionado de la serie de hidrógeno y alquilo (C₁-C₆),

45 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,

50 y/o en los que

40 (iv) R⁶ y R⁷, R⁹ y R¹⁰, R¹¹ y R¹², R¹³ y R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶, R¹⁶ y R¹⁷, R¹⁸ y R¹⁹ así como R²⁵ y R²⁶ 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,

R² representa un sustituyente seleccionado de la serie de halógeno, ciano, nitro, alquilo (C₁-C₆), trifluorometilo, hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₆), trifluorometoxilo, amino, hidroxicarbonilo y -C(=O)-NH-R^{7A}, en los que alquilo (C₁-C₆) y alcoxilo (C₁-C₆) pueden estar sustituidos por su parte con hidroxilo

45 y
 R^{7A} significa hidrógeno o alquilo (C₁-C₄),

m representa el número 1,
 n representa los números 0 o 1

y
 R³ representa hidrógeno,

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

3. Compuesto de fórmula (I), en la que

A representa CH,

55 R¹ representa un sustituyente seleccionado de la serie de alquilo (C₁-C₆), trifluorometilo, halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₆), amino, hidroxicarbonilo, alcoxi(C₁-C₆)-carbonilo y -C(=O)-NH-R⁷, en los que

alquilo (C₁-C₆) puede estar sustituido por su parte con hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₄), amino, mono-alquil(C₁-C₄)-amino, di-alquil(C₁-C₄)-amino o un grupo de fórmula -NH-C(=O)-R¹², -NH-C(=O)-NH-R¹⁶ o -NH-SO₂-R¹⁹, en los que

R¹², R¹⁶ y R¹⁹ significan en cada caso alquilo (C₁-C₆), que puede estar sustituido con hidroxilo o alcoxilo (C₁-C₄),

y

R^7 significa hidrógeno o alquilo (C_1-C_6), que puede estar sustituido con hidroxilo o alcoxilo (C_1-C_4),

R^2 representa un sustituyente seleccionado de la serie de $-O-C(=O)-NR^{9A}R^{10A}$, $-NR^{11A}-C(=O)-R^{12A}$, $-NR^{13A}-C(=O)-OR^{14A}$, $-NR^{15A}-C(=O)-NR^{16A}R^{17A}$, $-NR^{18A}-SO_2-R^{19A}$ y $-NR^{25A}R^{26A}$, en los que

(i) R^{9A} , R^{12A} , R^{14A} , R^{16A} , R^{19A} y R^{25A} independientemente entre sí representan alquilo (C_1-C_6), que puede estar sustituido en cada caso con halógeno, ciano, trifluorometilo, hidroxilo, trifluorometoxilo, alcoxilo (C_1-C_4), amino, mono-alquil(C_1-C_4)-amino, di-alquil(C_1-C_4)-amino, hidroxicarbonilo o alcoxi(C_1-C_4)-carbonilo,

(ii) R^{10A} , R^{11A} , R^{13A} , R^{15A} , R^{17A} , R^{18A} y R^{26A} independientemente entre sí representan hidrógeno o alquilo (C_1-C_6), que puede estar sustituido en cada caso con halógeno, ciano, trifluorometilo, hidroxilo, trifluorometoxilo, alcoxilo (C_1-C_4), amino, mono-alquil(C_1-C_4)-amino, di-alquil(C_1-C_4)-amino, hidroxicarbonilo o alcoxi(C_1-C_4)-carbonilo,

y/o en los que

(iii) R^{9A} y R^{10A} , R^{11A} y R^{12A} , R^{13A} y R^{14A} , R^{15A} y R^{16A} , R^{16A} y R^{17A} , R^{18A} y R^{19A} así como R^{25A} y R^{26A} 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 halógeno, ciano, alquilo (C_1-C_4), trifluorometilo, hidroxilo, alcoxilo (C_1-C_4), trifluorometoxilo, oxo, amino, mono-alquil(C_1-C_4)-amino, di-alquil(C_1-C_4)-amino, hidroxicarbonilo y/o alcoxi(C_1-C_4)-carbonilo,

m representa el número 1,

n representa el número 1 y

R^3 representa hidrógeno,

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

4. Compuesto de fórmula (I), en la que

A representa CH,

R^1 representa alquilo (C_1-C_6) que

(i) está sustituido una o dos veces, de manera igual o distinta, con un resto seleccionado de la serie de halógeno, ciano, trifluorometilo, cicloalquilo (C_3-C_6), heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, hidroxicarbonilo, aminocarbonilo, $-C(=O)-NR^6R^7$, $-O-C(=O)-NR^9R^{10}$, $-NR^{11}-C(=O)-R^{12}$, $-NR^{13}-C(=O)-OR^{14}$, $-NR^{15}-C(=O)-NR^{16}R^{17}$, $-NR^{18}-SO_2-R^{19}$, $-OR^{23}$ y $-NR^{25}R^{26}$

y además puede estar sustituido con hidroxilo, alcoxilo (C_1-C_4), amino, mono-alquil(C_1-C_4)-amino, di-alquil(C_1-C_4)-amino o acil(C_1-C_4)-amino,

o

(ii) está sustituido dos veces, de manera igual o distinta, con un resto seleccionado de la serie hidroxilo, alcoxilo (C_1-C_4), amino, mono-alquil(C_1-C_4)-amino, di-alquil(C_1-C_4)-amino y acil(C_1-C_4)-amino, en los que

(a) los restos cicloalquilo y heterocicloalquilo mencionados anteriormente pueden estar sustituidos por su parte en cada caso hasta tres veces, de manera igual o distinta, con halógeno, ciano, alquilo (C_1-C_4), trifluorometilo, hidroxilo, alcoxilo (C_1-C_4), trifluorometoxilo, oxo, amino, mono-alquil(C_1-C_4)-amino, di-alquil(C_1-C_4)-amino, hidroxicarbonilo y/o alcoxi(C_1-C_4)-carbonilo,

(b) R^7 , R^{10} , R^{11} , R^{13} , R^{15} , R^{17} , R^{18} y R^{26} independientemente entre sí en cada aparición individual representan un resto seleccionado de la serie de hidrógeno y alquilo (C_1-C_6),

pudiendo estar sustituido alquilo (C_1-C_6) de una a tres veces, de manera igual o distinta, con halógeno, ciano, hidroxilo, trifluorometoxilo, alcoxilo (C_1-C_4), amino, mono-alquil(C_1-C_4)-amino, di-alquil(C_1-C_4)-amino, hidroxicarbonilo y/o alcoxi(C_1-C_4)-carbonilo,

(c) R^6 , R^9 y R^{14} independientemente entre sí en cada aparición individual representan un resto seleccionado de la serie de alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6) y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, pudiendo estar sustituidos cicloalquilo (C_3-C_6) y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros por su parte en cada caso hasta tres veces, de manera igual o distinta, con halógeno, ciano, alquilo (C_1-C_4), trifluorometilo, hidroxilo, alcoxilo (C_1-C_4), trifluorometoxilo, oxo, amino, mono-alquil(C_1-C_4)-amino, di-alquil(C_1-C_4)-amino, hidroxicarbonilo y/o alcoxi(C_1-C_4)-carbonilo

y

pudiendo estar sustituido alquilo (C_1-C_6) de una a tres veces, de manera igual o distinta, con halógeno, ciano, hidroxilo, trifluorometoxilo, alcoxilo (C_1-C_4), amino, mono-alquil(C_1-C_4)-amino, di-alquil(C_1-C_4)-amino, hidroxicarbonilo, alcoxi(C_1-C_4)-carbonilo, cicloalquilo (C_3-C_6) y/o heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros,

(d) R^{12} , R^{16} y R^{19} independientemente entre sí en cada aparición individual representan un resto seleccionado de la serie de alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6) y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, pudiendo estar sustituidos cicloalquilo (C_3-C_6) y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros por su parte en cada caso hasta tres veces, de manera igual o distinta, con halógeno, ciano, alquilo (C_1-C_4), trifluorometilo, hidroxilo, alcoxilo (C_1-C_4), trifluorometoxilo, oxo, amino, mono-alquil(C_1-C_4)-amino, di-alquil(C_1-C_4)-amino, hidroxicarbonilo y/o alcoxi(C_1-C_4)-carbonilo

y

estando sustituido alquilo (C₁-C₆) de una a tres veces, de manera igual o distinta, con un resto seleccionado de la serie de halógeno, ciano, amino, mono-alquil(C₁-C₄)-amino, di-alquil(C₁-C₄)-amino, hidroxicarbonilo, alcoxi(C₁-C₄)-carbonilo, cicloalquilo (C₃-C₆) y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros,

(e) R²³ y R²⁵ independientemente entre sí en cada aparición individual representan un resto seleccionado de la serie de alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆) y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, pudiendo estar sustituidos cicloalquilo (C₃-C₆) y heterocicloalquilo de 4 a 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

estando sustituido alquilo (C₁-C₆) de una a tres veces, de manera igual o distinta, con un resto seleccionado de la serie de 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-C₆) y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros,

y/o en los que

(f) R⁶ y R⁷, R⁹ y R¹⁰, R¹¹ y R¹², R¹³ y R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶, R¹⁶ y R¹⁷, R¹⁸ y R¹⁹ así como R²⁵ y R²⁶ 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,

R² representa un sustituyente seleccionado de la serie de halógeno, ciano, alquilo (C₁-C₆), trifluorometilo, hidroxilo, trifluorometoxilo, amino, hidroxicarbonilo, aminocarbonilo, -C(=O)-NR^{6A}R^{7A}, -O-C(=O)-NR^{9A}R^{10A}, -NR^{11A}-C(=O)-R^{12A}, -NR^{13A}-C(=O)-OR^{14A}, -NR^{15A}-C(=O)-NR^{16A}R^{17A}, -NR^{18A}-SO₂-R^{19A}, -OR^{23A} y -NR^{25A}R^{26A}, en los que

(i) alquilo (C₁-C₆) puede estar sustituido con halógeno, ciano, trifluorometilo, hidroxilo, trifluorometoxilo, alcoxilo (C₁-C₄), amino, mono-alquil(C₁-C₄)-amino, di-alquil(C₁-C₄)-amino, hidroxicarbonilo o alcoxi(C₁-C₄)-carbonilo,

(ii) R^{6A}, R^{9A}, R^{12A}, R^{14A}, R^{16A}, R^{19A}, R^{23A} y R^{25A} independientemente entre sí representan alquilo (C₁-C₆), que puede estar sustituido en cada caso con halógeno, ciano, trifluorometilo, hidroxilo, trifluorometoxilo, alcoxilo (C₁-C₄), amino, mono-alquil(C₁-C₄)-amino, di-alquil(C₁-C₄)-amino, hidroxicarbonilo o alcoxi(C₁-C₄)-carbonilo,

(iii) R^{7A}, R^{10A}, R^{11A}, R^{13A}, R^{15A}, R^{17A}, R^{18A} y R^{26A} independientemente entre sí representan hidrógeno o alquilo (C₁-C₆), que puede estar sustituido en cada caso con halógeno, ciano, trifluorometilo, hidroxilo, trifluorometoxilo, alcoxilo (C₁-C₄), amino, mono-alquil(C₁-C₄)-amino, di-alquil(C₁-C₄)-amino, hidroxicarbonilo o alcoxi(C₁-C₄)-carbonilo,

y/o en los que

(iv) R^{6A} y R^{7A}, R^{9A} y R^{10A}, R^{11A} y R^{12A}, R^{13A} y R^{14A}, R^{15A} y R^{16A}, R^{16A} y R^{17A}, R^{18A} y R^{19A} así como R^{25A} y R^{26A} 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 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,

m representa el número 1,

n representa los números 0 o 1

y

R³ representa hidrógeno,

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

5. Compuesto de fórmula (I), en la que

A representa CH,

R¹ representa alcoxilo (C₁-C₆) que está sustituido una o dos veces, de manera igual o distinta, con un resto seleccionado de la serie de halógeno, ciano, trifluorometilo, cicloalquilo (C₃-C₆), heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, hidroxilo, amino, hidroxicarbonilo, aminocarbonilo, -C(=O)-NR⁶R⁷, -O-C(=O)-NR⁹R¹⁰, -NR¹¹-C(=O)-R¹², -NR¹³-C(=O)-OR¹⁴, -NR¹⁵-C(=O)-NR¹⁶R¹⁷, -NR¹⁸-SO₂-R¹⁹, -OR²³ y -NR²⁵R²⁶, en los que

(i) cicloalquilo (C₃-C₆) y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros por su parte en cada caso pueden estar sustituidos 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,

(ii) R⁶, R⁹, R¹², R¹⁴, R¹⁶, R¹⁹, R²³ y R²⁵ independientemente entre sí en cada aparición individual representan un resto seleccionado de la serie de alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆) y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros,

pudiendo estar sustituidos cicloalquilo (C₃-C₆) y heterocicloalquilo de 4 a 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-C₆) y/o heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros,

(iii) R⁷, R¹⁰, R¹¹, R¹³, R¹⁵, R¹⁷, R¹⁸ y R²⁶ 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

(iv) R⁶ y R⁷, R⁹ y R¹⁰, R¹¹ y R¹², R¹³ y R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶, R¹⁶ y R¹⁷, R¹⁸ y R¹⁹ así como R²⁵ y R²⁶ 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,

R² representa un sustituyente seleccionado de la serie de halógeno, ciano, alquilo (C₁-C₆), trifluorometilo, hidroxilo, trifluorometoxilo, amino, hidroxicarbonilo, aminocarbonilo, -C(=O)-NR^{6A}R^{7A}, -O-C(=O)-NR^{9A}R^{10A}, -NR^{11A}-C(=O)-R^{12A}, -NR^{13A}-C(=O)-OR^{14A}, -NR^{15A}-C(=O)-NR^{16A}R^{17A}, -NR^{18A}-SO₂-R^{19A}, -OR^{23A} y -NR^{25A}R^{26A}, en los que

(i) alquilo (C₁-C₆) puede estar sustituido con halógeno, ciano, trifluorometilo, hidroxilo, trifluorometoxilo, alcoxilo (C₁-C₄), amino, mono-alquil(C₁-C₄)-amino, di-alquil(C₁-C₄)-amino, hidroxicarbonilo o alcoxi(C₁-C₄)-carbonilo,

(ii) R^{6A}, R^{9A}, R^{12A}, R^{14A}, R^{16A}, R^{19A}, R^{23A} y R^{25A} independientemente entre sí representan alquilo (C₁-C₆), que puede estar sustituido en cada caso con halógeno, ciano, trifluorometilo, hidroxilo, trifluorometoxilo, alcoxilo (C₁-C₄), amino, mono-alquil(C₁-C₄)-amino, di-alquil(C₁-C₄)-amino, hidroxicarbonilo o alcoxi(C₁-C₄)-carbonilo,

(iii) R^{7A}, R^{10A}, R^{11A}, R^{13A}, R^{15A}, R^{17A}, R^{18A} y R^{26A} independientemente entre sí representan hidrógeno o alquilo (C₁-C₆), que puede estar sustituido en cada caso con halógeno, ciano, trifluorometilo, hidroxilo, trifluorometoxilo, alcoxilo (C₁-C₄), amino, mono-alquil(C₁-C₄)-amino, di-alquil(C₁-C₄)-amino, hidroxicarbonilo o alcoxi(C₁-C₄)-carbonilo,

y/o en los que

(iv) R^{6A} y R^{7A}, R^{9A} y R^{10A}, R^{11A} y R^{12A}, R^{13A} y R^{14A}, R^{15A} y R^{16A}, R^{16A} y R^{17A}, R^{18A} y R^{19A} así como R^{25A} y R^{26A} 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 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,

m representa el número 1,

n representa los números 0 o 1

y

R³ representa hidrógeno,

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

6. Compuesto de fórmula (I), en la que

A representa CH,

R¹ representa el grupo -C(=O)-NR⁶R⁷,

en el que (i)

R⁶ significa cicloalquilo (C₃-C₆) o heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros que pueden estar sustituidos en cada caso 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,

o

significa alquilo (C₁-C₆) que

(a) está sustituido una o dos veces, de manera igual o distinta, con un resto seleccionado de la serie de halógeno, ciano, trifluorometilo, amino, mono-alquil(C₁-C₄)-amino, di-alquil(C₁-C₄)-amino, hidroxicarbonilo, alcoxi(C₁-C₄)-carbonilo, cicloalquilo (C₃-C₆) y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros y además puede estar sustituido con hidroxilo o alcoxilo (C₁-C₄),

o

(b) está sustituido dos veces con hidroxilo y/o alcoxilo (C₁-C₄)

y

R⁷ significa hidrógeno,
o en el que (ii)

R⁶ significa alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆) o heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, pudiendo estar sustituidos cicloalquilo (C₃-C₆) y heterocicloalquilo de 4 a 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, hidroxil-carbonilo 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, hidroxilcarbonilo, alcoxi(C₁-C₄)-carbonilo, cicloalquilo (C₃-C₆) y/o heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros,

y

R⁷ significa alquilo (C₁-C₆) que puede estar sustituido 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, hidroxilcarbonilo y/o alcoxi(C₁-C₄)-carbonilo,

o en el que (iii)

R⁶ y R⁷ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman 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, hidroxilcarbonilo y/o alcoxi(C₁-C₄)-carbonilo,

R² representa un sustituyente seleccionado de la serie de halógeno, ciano, alquilo (C₁-C₆), trifluorometilo, hidroxilo, trifluorometoxilo, amino, hidroxilcarbonilo, aminocarbonilo, -C(=O)-NR^{6A}R^{7A}, -O-C(=O)-NR^{9A}R^{10A}, -NR^{11A}-C(=O)-R^{12A}, -NR^{13A}-C(=O)-OR^{14A}, -NR^{15A}-C(=O)-NR^{16A}R^{17A}, -NR^{18A}-SO₂-R^{19A}, -OR^{23A} y -NR^{25A}R^{26A}, en los que

(i) alquilo (C₁-C₆) puede estar sustituido con halógeno, ciano, trifluorometilo, hidroxilo, trifluorometoxilo, alcoxilo (C₁-C₄), amino, mono-alquil(C₁-C₄)-amino, di-alquil(C₁-C₄)-amino, hidroxilcarbonilo o alcoxi(C₁-C₄)-carbonilo,

(ii) R^{6A}, R^{9A}, R^{12A}, R^{14A}, R^{16A}, R^{19A}, R^{23A} y R^{25A} independientemente entre sí representan alquilo (C₁-C₆), que puede estar sustituido en cada caso con halógeno, ciano, trifluorometilo, hidroxilo, trifluorometoxilo, alcoxilo (C₁-C₄), amino, mono-alquil(C₁-C₄)-amino, di-alquil(C₁-C₄)-amino, hidroxilcarbonilo o alcoxi(C₁-C₄)-carbonilo,

(iii) R^{7A}, R^{10A}, R^{11A}, R^{13A}, R^{15A}, R^{17A}, R^{18A} y R^{26A} independientemente entre sí representan hidrógeno o alquilo (C₁-C₆), que puede estar sustituido en cada caso con halógeno, ciano, trifluorometilo, hidroxilo, trifluorometoxilo, alcoxilo (C₁-C₄), amino, mono-alquil(C₁-C₄)-amino, di-alquil(C₁-C₄)-amino, hidroxilcarbonilo o alcoxi(C₁-C₄)-carbonilo,

y/o en los que

(iv) R^{6A} y R^{7A}, R^{9A} y R^{10A}, R^{11A} y R^{12A}, R^{13A} y R^{14A}, R^{15A} y R^{16A}, R^{16A} y R^{17A}, R^{18A} y R^{19A} así como R^{25A} y R^{26A} 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 halógeno, ciano, alquilo (C₁-C₄), trifluorometilo, hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₄), trifluorometoxilo, oxo, amino, mono-alquil(C₁-C₄)-amino, di-alquil(C₁-C₄)-amino, hidroxilcarbonilo y/o alcoxi(C₁-C₄)-carbonilo,

m representa el número 1,

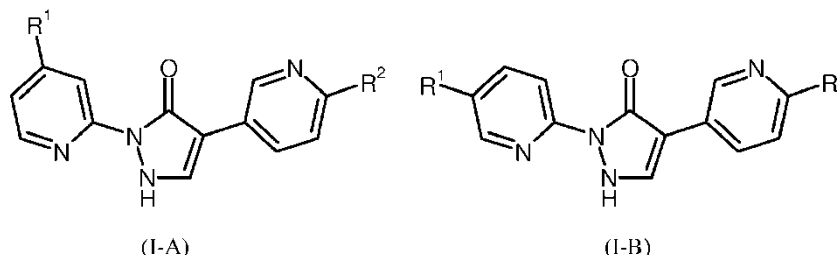
n representa los números 0 o 1

y

R³ representa hidrógeno,

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

7. Compuesto según la reivindicación 2 de fórmulas (I-A) o (I-B)



en las que

R¹ representa heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros que pueden estar sustituidos en cada caso una o dos veces, de manera igual o distinta, con un resto seleccionado de la serie de flúor, cloro, bromo, ciano, alquilo (C₁-C₄), hidroxilo, amino, hidroxilcarbonilo, -OR²³ y -NR²⁵R²⁶, en los que alquilo

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

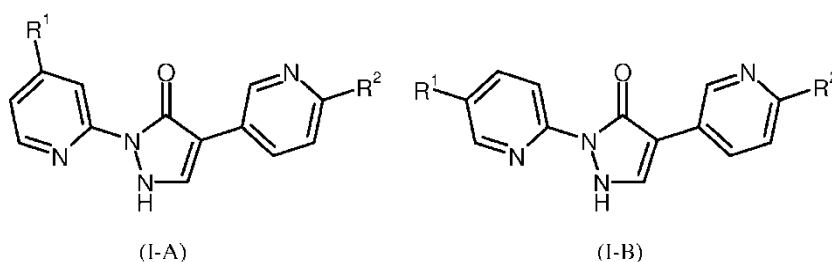
R²³ y R²⁵ independientemente entre sí en cada aparición individual significan alquilo (C₁-C₄) que puede estar sustituido de una a tres veces, de manera igual o distinta, con flúor, cloro, ciano, hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₄), amino, mono-alquil(C₁-C₄)-amino, di-alquil(C₁-C₄)-amino, hidroxicarbonilo, cicloalquilo (C₃-C₆) y/o heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros

y
R²⁶ en cada aparición individual significa hidrógeno o alquilo (C₁-C₄) que puede estar sustituido de una a tres veces, de manera igual o distinta, con flúor, cloro, ciano, hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₄), amino, mono-alquil(C₁-C₄)-amino, di-alquil(C₁-C₄)-amino y/o hidroxicarbonilo y

R² representa hidrógeno, flúor, cloro, ciano, alquilo (C₁-C₄), trifluorometilo, hidroximetilo, alcoxilo (C₁-C₄), trifluorometoxilo, amino o hidroxicarbonilo,

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

8. Compuesto según la reivindicación 4 de fórmulas (I-A) o (I-B)



en las que

R¹ representa alquilo (C₁-C₆) que

(i) está sustituido una o dos veces, de manera igual o distinta, con un resto seleccionado de la serie de flúor, cloro, ciano, trifluorometilo, cicloalquilo (C₃-C₆), heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, hidroxicarbonilo, -C(=O)-NR⁶R⁷, -O-C(=O)-NR⁹R¹⁰, -NR¹¹-C(=O)-R¹², -NR¹³-C(=O)-OR¹⁴, -NR¹⁵-C(=O)-NR¹⁶R¹⁷, -NR¹⁸-SO₂-R¹⁹, -OR²³ y -NR²⁵R²⁶

y además puede estar sustituido con hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₄), amino, mono-alquil(C₁-C₄)-amino, di-alquil(C₁-C₄)-amino o acil(C₁-C₄)-amino,

o

(ii) está sustituido dos veces, de manera igual o distinta, con un resto seleccionado de la serie de hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₄), amino, mono-alquil(C₁-C₄)-amino, di-alquil(C₁-C₄)-amino y acil(C₁-C₄)-amino,

en los que

(a) los restos cicloalquilo y heterocicloalquilo mencionados anteriormente pueden estar sustituidos por su parte en cada caso hasta tres veces, de manera igual o distinta, con flúor, cloro, ciano, alquilo (C₁-C₄), trifluorometilo, hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₄), oxo, amino, mono-alquil(C₁-C₄)-amino, di-alquil(C₁-C₄)-amino y/o hidroxicarbonilo,

(b) R⁷, R¹⁰, R¹¹, R¹³, R¹⁵, R¹⁷, R¹⁸ y R²⁶ independientemente entre sí en cada aparición individual representan un resto seleccionado de la serie de hidrógeno y alquilo (C₁-C₄),

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

(c) R⁶, R⁹ y R¹⁴ independientemente entre sí en cada aparición individual representan un resto seleccionado de la serie alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₆) y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, pudiendo estar sustituidos cicloalquilo (C₃-C₆) y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros por su parte en cada caso hasta tres veces, de manera igual o distinta, con flúor, cloro, ciano, alquilo (C₁-C₄), trifluorometilo, hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₄), oxo, amino, mono-alquil(C₁-C₄)-amino, di-alquil(C₁-C₄)-amino y/o hidroxicarbonilo

y

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

(d) R¹², R¹⁶ y R¹⁹ independientemente entre sí en cada aparición individual representan un resto seleccionado de la serie de alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₆) y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, pudiendo estar sustituidos cicloalquilo (C₃-C₆) y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros por su parte en cada caso hasta tres veces, de manera igual o distinta, con flúor, cloro, ciano, alquilo (C₁-C₄), trifluorometilo, hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₄), oxo, amino, mono-alquil(C₁-C₄)-amino, di-alquil(C₁-C₄)-amino y/o

hidroxicarbonilo

y

estando sustituido alquilo (C₁-C₄) de una a tres veces, de manera igual o distinta, con un resto seleccionado de la serie de flúor, cloro, ciano, amino, mono-alquil(C₁-C₄)-amino, di-alquil(C₁-C₄)-amino, hidroxicarbonilo, alcoxi(C₁-C₄)-carbonilo, cicloalquilo (C₃-C₆) y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros,

(e) R²³ y R²⁵ independientemente entre sí en cada aparición individual representan un resto seleccionado de la serie de alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₆) y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, pudiendo estar sustituidos cicloalquilo (C₃-C₆) y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros por su parte en cada caso hasta tres veces, de manera igual o distinta, con flúor, cloro, ciano, alquilo (C₁-C₄), trifluorometilo, hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₄), oxo, amino, mono-alquil(C₁-C₄)-amino, di-alquil(C₁-C₄)-amino y/o hidroxicarbonilo

y

estando sustituido alquilo (C₁-C₄) de una a tres veces, de manera igual o distinta, con un resto seleccionado de la serie de flúor, cloro, ciano, hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₄), amino, mono-alquil(C₁-C₄)-amino, di-alquil(C₁-C₄)-amino, hidroxicarbonilo, cicloalquilo (C₃-C₆) y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros,

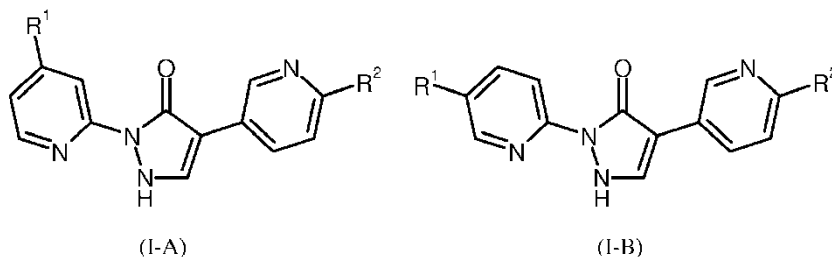
y/o en los que

(f) R⁶ y R⁷, R⁹ y R¹⁰, R¹¹ y R¹², R¹³ y R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶, R¹⁶ y R¹⁷, R¹⁸ y R¹⁹ así como R²⁵ y R²⁶ 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 flúor, cloro, ciano, alquilo (C₁-C₄), trifluorometilo, hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₄), amino, mono-alquil(C₁-C₄)-amino, di-alquil(C₁-C₄)-amino y/o hidroxicarbonilo,

R² representa hidrógeno, flúor, cloro, ciano, alquilo (C₁-C₄), trifluorometilo, hidroximetilo, alcoxilo (C₁-C₄), trifluorometoxilo, amino o hidroxicarbonilo,

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

9. Compuesto según la reivindicación 5 de fórmulas (I-A) o (I-B)



en las que

R¹ representa alcoxilo (C₁-C₆) que está sustituido una o dos veces, de manera igual o distinta, con un resto seleccionado de la serie de flúor, cloro, ciano, trifluorometilo, cicloalquilo (C₃-C₆), heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, hidroxilo, amino, hidroxicarbonilo, -C(=O)-NR⁶R⁷, -O-C(=O)-NR⁹R¹⁰, -NR¹¹-C(=O)-R¹², -NR¹³-C(=O)-OR¹⁴, -NR¹⁵-C(=O)-NR¹⁶R¹⁷, -NR¹⁸-SO₂-R¹⁹, -OR²³ y -NR²⁵R²⁶,

en los que

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

(ii) R⁶, R⁹, R¹², R¹⁴, R¹⁶, R¹⁹, R²³ y R²⁵ independientemente entre sí en cada aparición individual representan un resto seleccionado de la serie de alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₆) y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros,

pudiendo estar sustituidos cicloalquilo (C₃-C₆) y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros por su parte en cada caso hasta tres veces, de manera igual o distinta, con flúor, cloro, ciano, alquilo (C₁-C₄), trifluorometilo, hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₄), oxo, amino, mono-alquil(C₁-C₄)-amino, di-alquil(C₁-C₄)-amino y/o hidroxicarbonilo y pudiendo estar sustituido alquilo (C₁-C₄) de una a tres veces, de manera igual o distinta, con flúor, cloro, ciano, hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₄), amino, mono-alquil(C₁-C₄)-amino, di-alquil(C₁-C₄)-amino, hidroxicarbonilo, cicloalquilo (C₃-C₆) y/o heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros,

(iii) R⁷, R¹⁰, R¹¹, R¹³, R¹⁵, R¹⁷, R¹⁸ y R²⁶ independientemente entre sí en cada aparición individual representan un resto seleccionado de la serie de hidrógeno y alquilo (C₁-C₄),

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

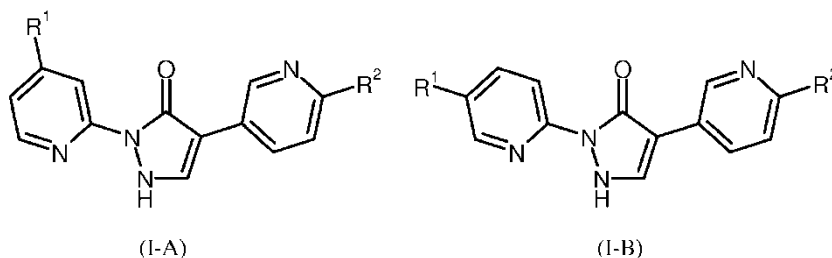
(iv) R⁶ y R⁷, R⁹ y R¹⁰, R¹¹ y R¹², R¹³ y R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶, R¹⁶ y R¹⁷, R¹⁸ y R¹⁹ así como R²⁵ y R²⁶ pueden formar en cada caso por parejas junto con los átomos a los que están unidos, un anillo de heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros que puede estar sustituido de una a tres veces, de manera igual o distinta, con flúor, cloro, ciano,

alquilo (C₁-C₄), trifluorometilo, hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₄), amino, mono-alquil(C₁-C₄)-amino, di-alquil(C₁-C₄)-amino y/o hidroxicarbonilo,
y

5 R² representa hidrógeno, flúor, cloro, ciano, alquilo (C₁-C₄), trifluorometilo, hidroximetilo, alcoxilo (C₁-C₄), trifluorometoxilo, amino o hidroxicarbonilo,

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

10. Compuesto según la reivindicación 6 de fórmulas (I-A) o (I-B)

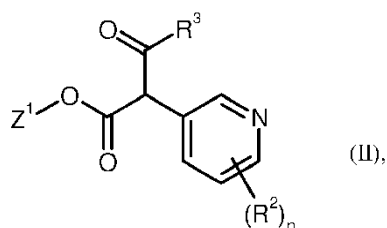


en las que

- 10 R¹ representa el grupo -C(=O)-NR⁶R⁷,
en el que (i)
R⁶ significa cicloalquilo (C₃-C₆) o heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros que pueden estar sustituidos en cada caso de una a tres veces, de manera igual o distinta, con flúor, cloro, ciano, alquilo (C₁-C₄), trifluorometilo, hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₄), oxo, amino, mono-alquil(C₁-C₄)-amino, di-alquil(C₁-C₄)-amino y/o hidroxicarbonilo,
15 o
significa alquilo (C₁-C₆) que
(a) está sustituido una o dos veces, de manera igual o distinta, con un resto seleccionado de la serie de flúor, cloro, ciano, trifluorometilo, amino, mono-alquil(C₁-C₄)-amino, di-alquil(C₁-C₄)-amino, hidroxicarbonilo, cicloalquilo (C₃-C₆) y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros
20 y además puede estar sustituido con hidroxilo o alcoxilo (C₁-C₄),
o
(b) está sustituido dos veces con hidroxilo y/o alcoxilo (C₁-C₄), y
R⁷ significa hidrógeno,
o en el que (ii)
25 R⁶ significa alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆) o heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, pudiendo estar sustituidos cicloalquilo (C₃-C₆) y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros por su parte en cada caso hasta tres veces, de manera igual o distinta, con flúor, cloro, ciano, alquilo (C₁-C₄), trifluorometilo, hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₄), oxo, amino, mono-alquil(C₁-C₄)-amino, di-alquil(C₁-C₄)-amino y/o hidroxicarbonilo y
pudiendo estar sustituido alquilo (C₁-C₆) de una a tres veces, de manera igual o distinta, con flúor, cloro, ciano,
30 hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₄), amino, mono-alquil(C₁-C₄)-amino, di-alquil(C₁-C₄)-amino, hidroxicarbonilo, cicloalquilo (C₃-C₆) y/o heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros,
y
R⁷ significa alquilo (C₁-C₄) que puede estar sustituido de una a tres veces, de manera igual o distinta, con flúor, cloro, ciano, hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₄), amino, mono-alquil(C₁-C₄)-amino, di-alquil(C₁-C₄)-amino y/o
35 hidroxicarbonilo,
o en el que (iii)
R⁶ y R⁷ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros que puede estar sustituido de una a tres veces, de manera igual o distinta, con flúor, cloro, ciano, alquilo (C₁-C₄), trifluorometilo, hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₄), amino, mono-alquil(C₁-C₄)-amino, di-alquil(C₁-C₄)-amino
40 y/o hidroxicarbonilo, y
R² representa hidrógeno, flúor, cloro, ciano, alquilo (C₁-C₄), trifluorometilo, hidroximetilo, alcoxilo (C₁-C₄), trifluorometoxilo, amino o hidroxicarbonilo,

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

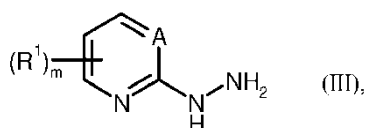
11. Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I), tal como se define en las reivindicaciones 1 a
45 10, **caracterizado porque** se hace reaccionar un compuesto de fórmula (II)



en la que R², R³ y n presentan los significados indicados en las reivindicaciones 1 a 10 y

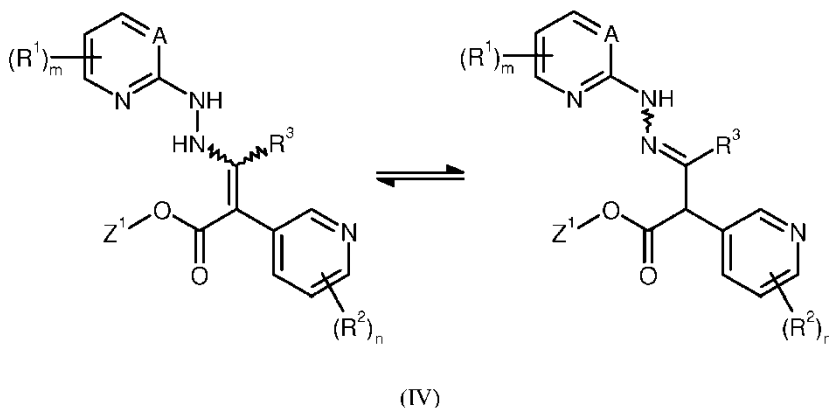
Z¹ representa metilo o etilo,

en un disolvente inerte dado el caso en presencia de un ácido con un compuesto de fórmula (III)



5

en la que A, R¹ y m presentan los significados indicados en las reivindicaciones 1 a 10, para dar compuestos de fórmula (IV)

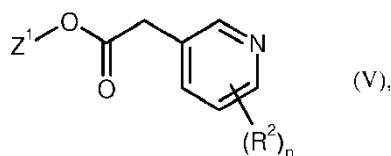


10

en la que Z¹, A, R¹, R², R³, m y n 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), 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.

15

12. Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I), tal como se define en las reivindicaciones 1 a 10, en la que R³ representa hidrógeno, **caracterizado porque** se condensa en primer lugar un compuesto de fórmula (V)

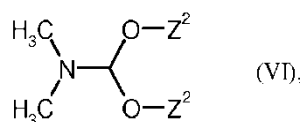


en la que R² y n presentan los significados indicados en las reivindicaciones 1 a 10 y

20

Z¹ representa metilo o etilo,

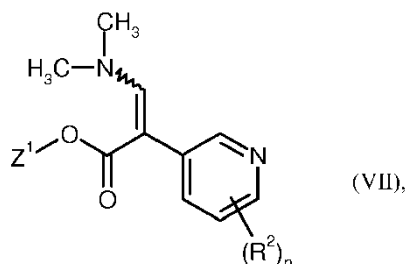
con un compuesto de fórmula (VI)



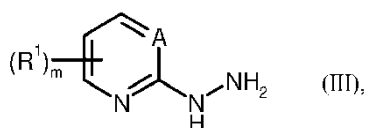
en la que

Z² representa metilo o etilo,

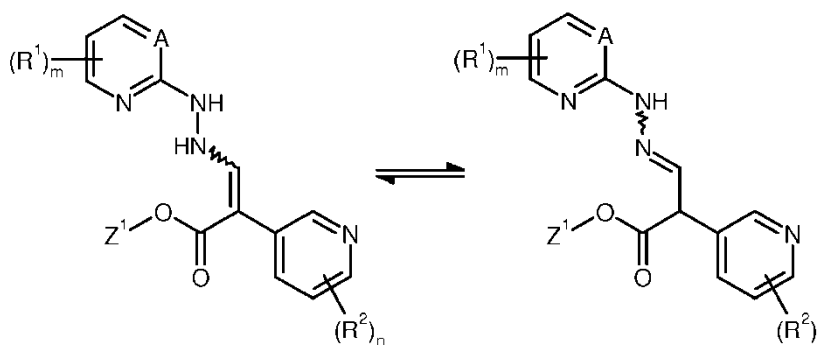
para dar compuestos de fórmula (VII)



- 5 en la que Z¹, R² y n presentan los significados indicados anteriormente, y a continuación se hacen reaccionar en presencia de un ácido con un compuesto de fórmula (III)



en la que A, R¹ y m presentan los significados indicados en las reivindicaciones 1 a 10, para dar compuestos de fórmula (IV-A)



- 10 en la que Z¹, A, R¹, R², m y n 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 R³ representa hidrógeno.
13. Compuesto, tal como se define en una de las reivindicaciones 1 a 10, para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades.
- 15 14. Uso de un compuesto, tal como se define en una de las reivindicaciones 1 a 10, 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.
15. Fármaco que contiene un compuesto, tal como se define en una de las reivindicaciones 1 a 10, en combinación con un coadyuvante inerte, no tóxico, farmacéuticamente adecuado.
- 20 16. Fármaco que contiene un compuesto, tal como se define en una de las reivindicaciones 1 a 10, 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 de receptores beta, antagonistas del 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 antineoplásicos tumorales y antibióticos.
- 25 17. Fármaco según las reivindicaciones 15 o 16 para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades cardiovasculares, insuficiencia cardíaca, anemia, enfermedades renales crónicas e insuficiencia renal.