



PCT

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA



Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

SOLICIT
PATENTE DE II
PCT- FASE NAC

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-117239- -00000-0000
Fecha: 2010-09-22 14:44:05 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 114

10-117239

21. EXPEDIENTE No.

22. TITULO **DIHIDROPIRAZOLONAS SUSTITUIDAS COMO INHIBIDORES DE HIF-PROL-4-HIDROXILASA**

CLASIFICACION
INTERNACIONAL

SOLICITANTES **BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT**

DOMICILIO **BERLIN. ALEMANIA**

APODERADO **JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS**

Bogotá, D.C.,

Recd. C
23-11-2010

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



FORMULARIO ÚNICO I

No. 10-117239- -00000-0000
Fecha: 2010-09-22 14:44:05 Dep. 2020 DIR NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYI Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 114

ENTRADA EN FASE NACIONAL

1	☒ Patente de Invención			SOLICITUD DE:			☐ Patente de Modelo de Utilidad		
☒ Capítulo I				☐ Capítulo II					
2	SOLICITANTE (71)	Nombre: BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT Dirección: Müllerstrasse 178, 13353, BERLIN, ALEMANIA Nacionalidad o domicilio: BERLIN, ALEMANIA Lugar de Constitución: BERLIN, ALEMANIA Teléfono: Fax: E-mail:				IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual: _____ Número:			
3	REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS Dirección: Avda. Carrera 24 No. 37 - 31 Of. 202 BOGOTA D.C., COLOMBIA Teléfono: 2444096 Fax: 2442496 E-mail:				IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cuál Número: 19.270.955 T.P. 43.308 C.S.J. BOGOTA			
4	INVENTOR (ES) (72)	Nombre: Dirección: VER HOJA ANEXA Nacionalidad o Domicilio:							
5	PCT (86) Solicitud Internacional No. PCT/EP2009/002693 Fecha: 11 - 04 - 09 Publicacion Internacional No. WO 2009/129945 A1 Fecha: 29 - 10 - 09								
6	Título (54) DIHIDROPIRAZOLONAS SUSTITUIDAS COMO INHIBIDORES DE HIF-PROPI-4-HIDROXILASA								
7	Clasificación internacional (51) _____								
8	Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) Pais de Origen DE	(32) Fecha 23/04/2008		(31) Número de Solicitud 10 2008 020 113.8				
9	Comprobante de pago No.				Fecha:				

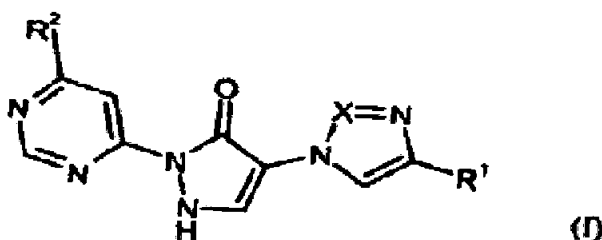
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

INVENTORES

- 1) **JESKE, Mario**
Schneebacher Weg 20,
42699 Solingen, ALEMANIA
Nacionalidad: Alemana
- 2) **FLAMME, Ingo**
Auf den Schmittten 1,
51580 Reichshof, ALEMANIA
Nacionalidad: Alemana
- 3) **STOLL, Friederike**
Remscheider Strasse 22,
40215 Düsseldorf, ALEMANIA
Nacionalidad: Alemana
- 4) **BECK, Hartmut**
Lokomotivstr. 64,
50733 Köln, ALEMANIA
Nacionalidad: Alemana
- 5) **AKBABA, Metin**
Meygner Busch 46,
40880 Ratingen, ALEMANIA
Nacionalidad: Turca

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☐ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12X12 cm.
- ☐ De ser el caso, información de otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas total o parcialmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional, Nuevas Reivindicaciones
- ☒ Otros: Informe de Búsqueda de Antecedentes Internacional junto con la traducción
Publicación Internacional No. WO 2009/129945 A1

FIGURA CARACTERISTICA



Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS

FIRMA:

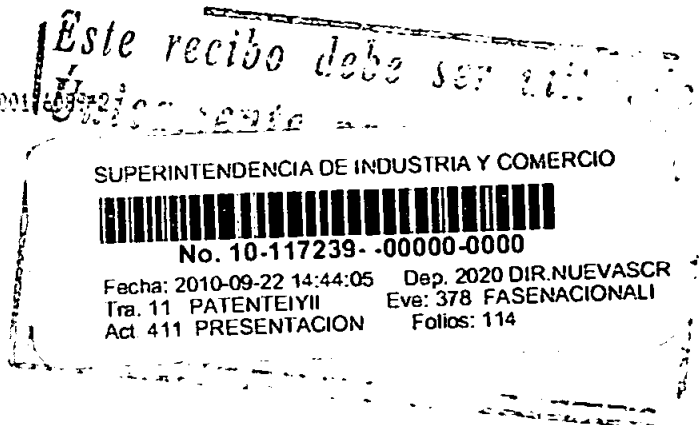
C.C. 19.270.955 BOGOTÁ T.P. 43.308 C.S.J.

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800160972

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 68,701
FECHA : AGOSTO 20 DE 2010



CONSIGNACION

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
MARIO DELGADO ECHEVERRY	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	150560841	20/08/2010	10,938,000.00

CONCEPTO

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	554,000.00
		TOTAL :	\$ 554,000.00

SON: QUINIENTOS CINCUENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 200174089-2

Este recibo debe ser utilizado
Únicamente para tramites de

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 68,687
FECHA : AGOSTO 20 DE 2010

2010/08/2009/002693

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-117239-00000-0000

Fecha: 2010-09-22 14:44:05 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eva: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 114

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	vr. PAGO
MARIO DELSADO ECHEVERRY	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	150562841	20/08/2010	10,532,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	*** REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL	25,000.00
TOTAL :			\$ 25,000.00

SON: VEINTISEIS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800174089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-117239-00000-0000

Fecha: 2010-09-22 14:44:05

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 114

02693

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 68,68

FECHA : ABOSTO 20 DE 2010

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
MARIO DELGADO ECHEVERRY	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	150560841	26/03/2010	10,938,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50003-01-01 SOLICITUDES	199 RESINDICACION UNITARIA ADICIONAL	25,000.00
TOTAL :			\$ 25,000.00

SON: VEINTISEIS MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

7

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

BAYER SCHERING PHARMA
AKTIENGESELLSCHAFT
Law and Patents, Patents and Licensing
51368 Leverkusen
ALLEMAGNE

Date of mailing (day/month/year) 18 June 2009 (18.06.2009)	
Applicant's or agent's file reference BHC081018-WO	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/EP2009/002693	International filing date (day/month/year) 11 April 2009 (11.04.2009)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 23 April 2008 (23.04.2008)
Applicant BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT et al	

1. By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
2. (If applicable) The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
3. (If applicable) An asterisk (*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b) (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as the priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

<u>Priority date</u>	<u>Priority application No.</u>	<u>Country or regional Office or PCT receiving Office</u>	<u>Date of receipt of priority document</u>
23 April 2008 (23.04.2008)	10 2008 020 113.8	DE	15 June 2009 (15.06.2009)

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. +41 22 338 82 70 Form PCT/IB/304 (October 2005)	Authorized officer Agnes Wittmann-Regis e-mail PT06.PCT@WIPO.INT Telephone No. +41 22 338 74 06 1/D3GXF430
---	--

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

BAYER SCHERING PHARMA
AKTIENGESELLSCHAFT
Law and Patents, Patents and Licensing
51368 Leverkusen
ALLEMAGNE

Date of mailing (day/month/year) 30 June 2009 (30.06.2009)	
Applicant's or agent's file reference BHC081018-WO	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/EP2009/002693	International filing date (day/month/year) 11 April 2009 (11.04.2009)

1. The following indications appeared on record concerning:		
☒ the applicant	☐ the inventor	☐ the agent
☐ the common representative		
Name and Address BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT 51368 Leverkusen Germany	State of Nationality DE	State of Residence DE
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address	
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:		
☐ the person	☐ the name	☒ the address
☐ the nationality		
☐ the residence		
Name and Address BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT Müllerstrasse 178 13353 Berlin Germany	State of Nationality DE	State of Residence DE
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	
3. Further observations, if necessary:		
4. A copy of this notification has been sent to:		
☒ the receiving Office	☐ the International Preliminary Examining Authority	
☒ the International Searching Authority	☐ the designated Offices concerned	
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search	☐ the elected Offices concerned	
	☐ other:	

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Hoehtker Christoph
Facsimile No. +41 22 338 89 70	e-mail pt06.pct@wipo.int
	Telephone No. +41 22 338 74 06

AD 5225
Marcas - Patentes
Modelos - Diseños
Nombres Comerciales - Enseñas
Propiedad Intelectual
Registros en el Exterior
Registros Sanitarios INVIMA - ICA
Acciones Judiciales - Administrativas
Derecho Comercial - Industrial
Asesoría - Contratos - Otros
Corresponsalia a Nivel Mundial

MDE

Mario Delgado Echeverry e Hijos Ltda.

Abogados Consultores - Marcas y Patentes

1632 60 N1 OF9
Bogotá D.C. - Colombia
Avda. 22 Park Way No. 37 - 31 Of. 202
Tels. (571) 2444096 - 3690624
Fax (571) 2442496 A.A. No. 6207
E-mail: mde@mdelaw.com

Miembros ACPI - ASIPI - AIPPI

The Undersigned José Antonio Hernández Rodríguez, citizen, adult and living in Spain, in my position of legal Representative of the company with headquarters in which was initially incorporated at Japan, grant ample and sufficient power of attorney to: JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS and/or CLEMENCIA DELGADO VILLEGAS, attorneys, adults, residing in Bogotá (Colombia), so that on our behalf and representation, carry out in Colombia and in any other Countries all types of errands an especial procedures for the registration and renewal of all kinds of Product and Service trademarks, deposits of name and commercial logotype, industrial models and drawings, invention patents, utility models, Integrated circuits, name of domain, Copyrights, plant varieties, agricultural, veterinary and sanitary registries, capacity certificates, renewal, modification, transfer, assignment and expansions and to be responsible as general attorneys, for the supervision of all matters related to industrial and Intellectual property, being empowered to present and withdraw objections, to present appeals, to request testimonies, to receive documents, to pay legal fees, to approve exploitations, to agree on transactions on trademark agreements with third parties of legal entities, to abandon action, to substitute and to carry out all the necessary actions before any administrative authority of the aforementioned purposes in the event that such procedures shall be transferred unto a judicial field, the legal representatives are authorized to act as plaintiff or defendant before the competent authorities, having an ample power to settle, to submit to arbitration, to waive, to present appeals and all other necessary special faculties.

For that purpose, I kindly request to grant ample powers to our attorneys, who shall be able to exercise the functions independently or collectively.

The present power of attorney revokes and cancels any other previous powers of attorney given by the Company in the territory of the Colombian Republic.

Sincerely,

=====

ID Card No.===== issued in =====

Please, submit to a public deed by public notary

Notarial Certificate:

The undersigned Notary Public certifies that the preceding signature reading José Antonio Hernández Rodríguez is authentic: that signer is (Authorised signatory) of Bayer Schering Pharma AG and that he is empowered to grant this power, and that said Company exists and is duly organized in accordance with the laws of Leverkusen, Germany.

All the foregoing facts are known to the Notary due to his having examined the respective documents to which he, the Notary, attests.

Granted and signed, at ===== on
===== 200 =====

Notary Public. =====

This Power of Attorney should be authenticated with the filed Notarial certificate and legalized by Apostille or by the Colombian Consulate.

Atentamente se dirige a Usted José Antonio Hernández Rodríguez, ciudadano español, mayor de edad y vecino de Madrid, ES, para manifestarle que en mi condición de Representante legal de la firma **Bayer Schering Pharma AG** domiciliada en Müllerstrasse 178, 13353 Berlin, Alemania, y constituida inicialmente en Estados Unidos, confiero poder general, amplio y suficiente a los Dres. JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS, y/o CLEMENCIA DELGADO VILLEGAS, Abogados, mayores y vecinos de Bogotá, D.C. (Colombia), para que en nuestro nombre y representación adelanten en Colombia y en otros países toda clase de diligencias y procedimientos especiales para el Registro y Renovación en su Despacho, de toda clase de Marcas de Producto y Servicio, Depósitos de Nombre y Enseña Comercial, Diseños Industriales y Patentes de Invención, Patentes modelo de Utilidad, Esquemas de Circuitos integrados, Nombres de dominio, Derechos de Autor, Variedades vegetales, registros agrícolas, veterinarios y sanitarios, certificados de capacidad, renovación, modificación, traspaso y ampliación de los mismos y atiendan como Apoderados generales todo asunto referente a la Propiedad Industrial e intelectual, quedando facultados para presentar y retirar Oposiciones, interponer recursos, solicitar testimonios, recibir documentos, cancelar costos legales, probar explotaciones, aceptar transacciones, llegar a acuerdos marcarios con terceras personas o entidades jurídicas, desistir, sustituir y hacer cuanto fuere necesario ante cualquier autoridad administrativa para los fines arriba indicados; y en caso de que el procedimiento debiera pasar a conocimiento judicial, quedan facultados para actuar como demandantes o demandados ante los Jueces que sean competentes, con poder amplio, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, interponer recursos y con todas las demás facultades especiales que fueren necesarias.

Con éste objeto, ruego le confieran personería suficiente a nuestros Apoderados quienes podrán obrar en forma conjunta o independiente e incluso sustituir el presente poder.

Atentamente,

3371530Y
DNI

Madrid
expedido en

Certificación Notarial:

El infrascrito Notario Público certifica que la firma que antecede y dice José Antonio Hernández Rodríguez es auténtica: que el firmante (autorizado) de Bayer Schering Pharma AG, tiene facultad para otorgar este poder y que dicha compañía existe y está debidamente organizada de conformidad con las Leyes de Leverkusen, Alemania.

Todos los hechos anteriores le constan por haber examinado los documentos respectivos de los que se deduce lo antes expuesto.

Dado y firmado en Madrid, a 18 de mayo de 2008

Notario Público.

Autenticarlo ante Notario con el lleno de la Certificación Notarial y refrendarlo por Apostilla o Consulado.

LE. . . /

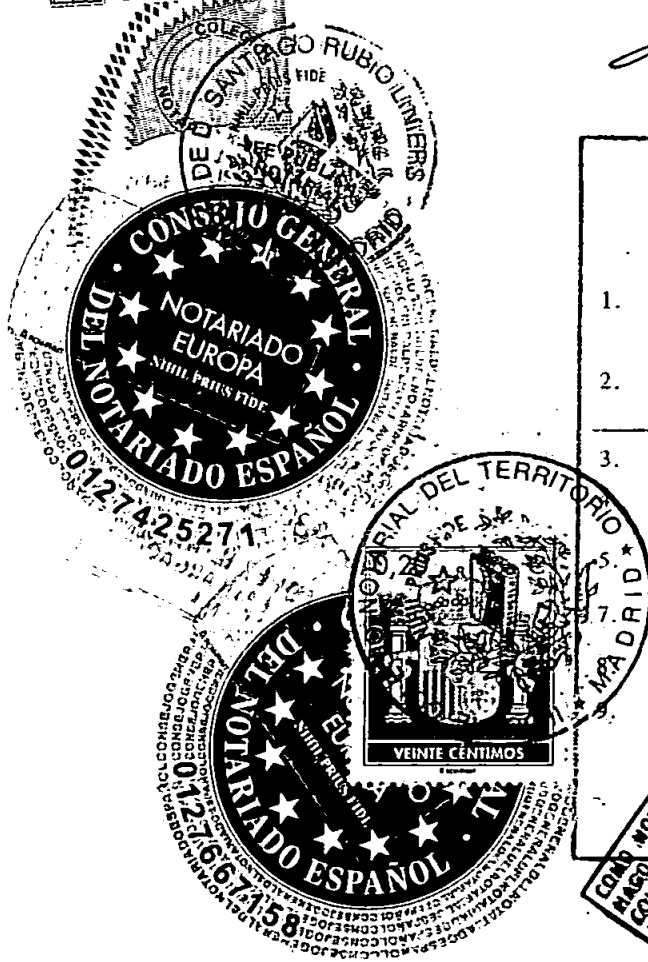
.../GITIMACIÓN: Yo, SANTIAGO RUBIO LINIERS, Notario del Ilustre colegio de Madrid con residencia en esta Capital: -----

Conozco y considero legitima la firma que antecede de José Antonio Hernández Rodríguez. Y que he levantado acta del presente documento , con el número 1.632 de mi protocolo, a los efectos del artículo 207 del reglamento Notarial. En Madrid a veintiuno de julio de dos mil ocho. DOY FE.=.

[Handwritten signature of Santiago Rubio Liniers]



SELO DE
LEGITIMACIONES Y
LEGALIZACIONES



Apostille (o legalización única)
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)
(Real Decreto 2433/1978, de 2 de octubre)

1. Pais: *España*
El presente documento público
2. Ha sido firmado por *D. Santiago Rubio Liniers*
3. Actuando en calidad de *NOTARIO*
Se halla sellado/timbrado con el de su Notaría
4. CERTIFICADO
5. En Madrid
6. El *29 JUL. 2008*
7. Por el D. del Colegio Notarial de Madrid
8. Con el número *55758*
9. Sellado con su original en el número

[Handwritten signature]
Firma:
[Circular stamp]
CONSEJO NOTARIAL DE MADRID
HAGO CONSTAR QUE ESTE DOCUMENTO
HA SIDO DEPOSITADO
EL 5 ABR 2009
LUCAS LOPEZ BARRERO
NOTARIO D.C. MADRID
Don Gonzalo de Mata Posadas
Firma del Decano

DIHIDROPIRAZOLONAS SUSTITUIDAS COMO INHIBIDORES DE HIF-
PROPIL-4-HIDROXILASA

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

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

muscular o inflamaciones locales) [Eder, Gedigk (ed.), *Allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie*, 33rd ed., Springer Verlag, Berlín, 1990]

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

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

25 Además, en los casos de hipoxia sistémica, se incrementa la expresión

de la hormona peptídico eritropoyetina formada sobre todo en los fibroblastos intersticiales de los riñones. Por lo tanto, se estimula la formación de eritrocitos sanguíneos en la médula ósea, y en consecuencia se incrementa la capacidad de transporte de oxígeno por la sangre. Este efecto ha sido y es usado por

5 atletas de alto rendimiento en lo que se denomina entrenamiento a gran altura. El descenso de capacidad de transporte de oxígeno por la sangre por ejemplo como resultado de anemia después de una hemorragia por lo general causa un incremento de la producción de eritropoyetina en el riñón. En ciertas formas de anemia, este mecanismo regulador puede estar alterado, o su valor normal

10 puede estar fijado más bajo. En consecuencia, por ejemplo en pacientes que sufren insuficiencia renal, de hecho la eritropoyetina es producida en el parénquima renal, pero en cantidades significativamente reducidas con respecto de la capacidad de transporte de oxígeno por la sangre, lo cual da por resultado lo que se denomina anemia renal. La anemia renal en particular, pero

15 también las anemias causadas por tumores e infección por HIV se tratan convencionalmente por la administración parenteral de eritropoyetina recombinante human (rhEPO). En la actualidad no existen terapias alternativas disponibles con un medicamento oral para esta terapia de alto costo [revisión en: Eckardt, *The potential of erythropoietin and related strategies to stimulate erythropoiesis*, Curr. Opin. Investig. Drugs 2(8), 1081-5 (2001); Berns, *Should the target hemoglobin for patients with chronic kidney disease treated with erythropoietic replacement therapy be changed?*, Semin. Dial. 18 (1), 22-9 (2005)]. Estudios recientes demuestran que, además de esta acción de incremento de la eritropoyesis, la eritropoyetina también tiene acción protectora

25 (antiapoptótica) independiente sobre el tejido hipóxico, en particular el corazón

y el encéfalo. Además, de acuerdo con estudios recientes, la terapia con eritropoyetina reduce la severidad promedio en pacientes con insuficiencia cardiaca [revisión en: Caiola y Cheng, *Use of erythropoietin in heart failure management*, Ann. Pharmacother. 38 (12), 2145-9 (2004); Katz, *Mechanisms and treatment of anaemia in chronic heart failure*, Congest. Heart. Fail. 10 (5), 243-7 (2004)].

Los genes antes descritos que son inducidos por la hipoxia tienen la característica común de que el incremento de su expresión en hipoxia es causado por el denominado factor de transcripción inducible por hipoxia (HIF).

10 HIF es un factor de transcripción heterodimérico que comprende una subunidad alfa y una subunidad beta. Se han descrito tres isoformas de HIF alfa, de las cuales HIF-1 alfa y HIF-2 alfa son altamente homólogas y tienen importancia para la expresión génica inducida por hipoxia. Mientras que la subunidad beta (de la cual se han descrito 2 isoformas), también denominada

15 ARNT (traslocador nuclear de receptor hidrocarbonado arilo), es de expresión constitutiva, la expresión de la subunidad alfa depende del contenido de oxígeno en la célula. En normoxia, la proteína HIF alfa es poliubiquitinizada y luego degradada en el proteosoma. En hipoxia, esta degradación está inhibida, por lo que HIF alfa se dimeriza con ARNT y puede activar sus genes diana. El

20 dímero de HIF se une aquí a los denominados elementos que responden a la hipoxia (HRE) en las secuencias reguladoras de sus genes dianas. Los HRE se definen mediante una secuencia de consenso. Los HRE funcionales se han detectado en los elementos reguladores de numerosos genes inducidos por hipoxia [revisión en: Semenza, *Hypoxia-inducible factor 1: oxygen homeostasis and disease pathophysiology*, Trends Mol. Med. 7 (8), 345-50 (2001); Wenger y

25

Gassmann, *Oxygen(es) and the hypoxia-inducible factor-1*, Biol. Chem. 378 (7), 609-16 (1997)].

El mecanismo molecular sobre el cual se basa esta regulación de HIF alfa ha sido aclarado por los trabajos de varios grupos de investigadores independientes. El mecanismo está conservado entre especies: HIF alfa es hidroxilado por una subclase de prolil-4-hidroxilasas dependientes de oxígeno denominada PHD o EGLN, en dos radicales prolijo específicos (P402 y P564 de la subunidad HIF-1 alfa humana). Las prolil-4-hidroxilasas HIF son dioxigenasas convertidoras 2-oxoglutarato dependientes de hierro [Epstein et al., *C. elegans EGL-9 and mammalian homologs define a family of dioxxygenases that regulate HIF by prolil hydroxilation*, Cell 107 (1), 43-54 (2001); Bruick y McKnight, *A conserved family of prolil-4-hydroxilases that modify HIF*, Science 294 (5545), 1337-40 (2001); Ivan et al., *Biochemical purification and pharmacological inhibition of a mammalian prolil hydroxilase acting on hypoxia-inducible factor*, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 99 (21), 13459-64 (2002)]. Las enzimas fueron registradas como prolilhidroxilasas por primera vez en 2001 [Aravind y Koonin, *The DNA-repair protein AlkB, EGL-9, and leprecan define new families of 2-oxoglutarate- and iron-dependent dioxxygenases*, 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, el cual adapta la subunidad HIF alfa a una E3 ubiquitinaligasa, se une a la subunidad de HIF alfa prolilhidroxilada. Dado que la prolil-4-hidroxilación de la subunidad HIF alfa y su posterior degradación ocurre como función de la concentración intracelular de oxígeno,

las HIF proli-4-hidroxilasas también se han denominado sensores de oxígeno celular. Se han identificado tres isoformas de estas enzimas: EGLN1/PHD2, EGLN2/PHD1 y EGLN3/PHD3. Dos de estas enzimas (EGLN2/PHD1 y EGLN3/PHD3) son inducidas por transcripción incluso en hipoxia y
5 posiblemente sean responsables de la reducción de los niveles de HIF alfa que se observan en la hipoxia crónica [revisión en: Schofield y Ratcliffe, *Oxygen sensing by HIF hydroxylases*, Nat. Rev. Mol. Cell. Biol. 5 (5), 343-54 (2004)].

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

Los inhibidores de HIF proli-4-hidroxilasa descritos hasta ahora en la bibliografía científica no cumplen con los requisitos impuestos a un medicamento. Son análogos de oxoglutarato competitivos (tales como por ejemplo N-oxalilglicina), los cuales se caracterizan por su muy baja potencia de
25 acción, y en consecuencia en modelos *in vivo* han demostrado no tener acción

en el sentido de una inducción de los genes HIF diana. O son agentes que forman complejos con el hierro (quelantes), tales como desferroxamina, los cuales actúan como inhibidores no específicos de dioxigenasas que contienen hierro, y aunque llevan a cabo una inducción de los genes diana, tales como
5 por ejemplo eritropoyetina, *in vivo*, evidentemente contraactúan con la eritropoyesis al formar complejos con el hierro disponible.

Las 2-heteroaril-4-aril-1,2-dihidropirazonas que tienen acción bactericida y/o fungicida se describen en los documentos EP 165 448 y EP 212 281. El uso de 2-heteroaril-4-aril-1,2-dihidropirazonas como inhibidores de
10 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-dihidropirazonas que tienen actividad herbicida se describen en el documento DE 2 651 008. La preparación y las propiedades farmacológicas de ciertas 2-piridil-1,2-dihidropirazonas se informan en *Helv.*
15 *Chim. Acta* 49 (1), 272-280 (1966). Los documentos WO 96/12706, WO 00/51989 y WO 03/074550 reivindican compuestos que tienen la estructura parcial de dihidropirazona para el tratamiento de diversas enfermedades, y los bipirazoles hidroxilados o alcoxisustituídos para el tratamiento de enfermedades neurpsiquiátricas se describen en el documento WO 2006/101903. Los
20 derivados de pirazoles sustituidos con heteroarilo para el tratamiento de dolor y diversas enfermedades del SNC también se describen en los documentos WO 03/051833 y WO 2004/089303. Mientras tanto, el documento WO 2006/114213 describe 2,4-dipiridil-1,2-dihidropirazonas como inhibidores de HIF prolin 4-hidroxilasas.

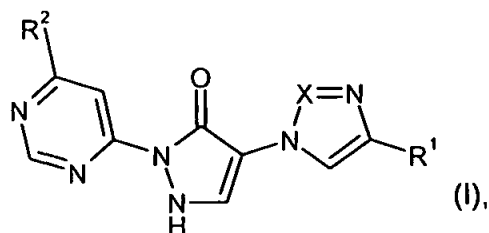
25 La estructura cristalina por rayos X del compuesto 3-metil-1-(piridin-2-il)-

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

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

En el contexto de la presente invención, ahora se describen compuestos
que actúan como inhibidores específicos de HIF proil-4-hidroxilasas y sobre la
base de este mecanismo de acción específico se genera *in vivo*, después de la
20 administración parenteral o oral, la inducción de genes HIF diana, tales como
por ejemplo eritropoyetina, y los procesos biológicos así obtenidos, tales como
por ejemplo eritropoyesis.

La presente invención proporciona compuestos de la fórmula



en la que

X representa N o CH,

R¹ representa hidrógeno o ciano,

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

donde el radical heterociclilo puede estar sustituido con un sustituyente,

donde el sustituyente está seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, hidroxicarbonilo, alquilo C₁-C₃, alquil C₁-C₃-amino y cicloalquilo

10 C₃-C₆,

o

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

y sus sales, solvatos y solvatos de sus sales.

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

20 sales, solvatos y solvatos de las sales.

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden existir en formas estereoisoméricas (enantiómeros, diastereómeros), según su estructura. La

invención incluye, por ello, los enantiómeros o diastereómeros y sus mezclas particulares. Los constituyentes estereoisoméricamente uniformes se pueden aislar de tales mezclas de enantiómeros y/o diastereómeros de una manera conocida.

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

Las sales preferidas en el contexto de la presente invención son sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de acuerdo con la invención.

- 10 Las sales que no son en si apropiadas para usos farmacéuticos se pueden usar, por ejemplo, para aislamiento o purificación de los compuestos de acuerdo con la invención también están incluidas.

- Las sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de acuerdo con la invención incluyen sales por adición de ácidos de ácidos minerales, ácidos carboxílicos y ácidos sulfónicos, por ejemplo, sales de ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metansulfónico, ácido etansulfónico, ácido toluensulfónico, ácido bencensulfónico, ácido naftalendisulfónico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico y ácido benzoico.
- 15

- 20 Las sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de acuerdo con la invención también incluyen sales de bases convencionales tales como, a modo de ejemplo y con preferencia, sales de metales alcalinos (por ejemplo, sales de sodio y de potasio), sales de metales alcalinotérreos (por ejemplo, sales de calcio y de magnesio) y sales de amonio derivadas de amoníaco o
- 25 aminas orgánicas con 1 a 16 átomos de C, tales como, a modo de ejemplo y

con preferencia, etilamina, dietilamina, trietilamina, etildiisopropilamina, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, dicitclohexilamina, dimetilaminoetanol, procaína, dibencilamina, *N*-metilmorfolina, arginina, lisina, etilendiamina y *N*-metilpiperidina.

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

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

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

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

Alquilamino representa un radical alquilamino que tiene uno o dos (seleccionados de modo independiente entre sí) sustituyentes alquilo, a modo de ejemplo y de preferencia, metilamino, etilamino, *n*-propilamino, isopropilamino, *N,N*-dimetilamino, *N,N*-dietilamino, *N*-etil-*N*-metilamino, *N*-metil-*N*-*n*-propilamino y
25 *N*-isopropil-*N*-*n*-propilamino. El alquil C₁-C₃-amino, por ejemplo, representa un

radical monoalquilamino que tiene 1 a 3 átomos de carbono o representa un radical dialquilamino que tiene 1 a 3 átomos de carbono por cada sustituyente alquilo.

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

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

Se da preferencia a compuestos de la fórmula (I), en los que

20 X representa N o CH,
R¹ representa hidrógeno o ciano,
R² representa un radical heterociclilo saturado de 4 a 7 miembros que está unido a través de un átomo de nitrógeno,
donde el radical heterociclilo está sustituido con 1 a 4 sustituyentes de
25 flúor,

- o
- R² representa piperazin-1-ilo,
donde piperazin-1-ilo está sustituido con un sustituyente, donde el
sustituyente está seleccionado del grupo que consiste en cicloalquilo C₃-
5 C₆,
- o
- R² representa azetidin-1-ilo,
donde azetidin-1-ilo está sustituido con un sustituyente, donde el
sustituyente está seleccionado del grupo que consiste en
10 hidroxicarbonilo, alquilo C₁-C₃, alquil C₁-C₃-amino y cicloalquilo C₃-C₆,
- o
- R² representa 1,2-oxazinan-2-ilo o 1,4-oxazepan-4-ilo,
y sus sales, solvatos y solvatos de sus sales.
Se da preferencia a los compuestos de la fórmula (I) en la que
- 15 X representa N o CH,
R¹ representa hidrógeno o ciano,
R² representa azetidin-1-ilo, pirrolin-1-ilo o piperidin-1-ilo,
donde azetidin-1-ilo, pirrolin-1-ilo y piperidin-1-ilo están sustituidos con 1
a 4 sustituyentes de flúor,
- 20 o
- R² representa piperazin-1-ilo,
donde piperazin-1-ilo está sustituido en la posición 4 con un
sustituyente, donde el sustituyente está seleccionado del grupo que
consiste en cicloalquilo C₃-C₆,
- 25 o

- R² representa azetidin-1-ilo,
donde azetidin-1-ilo está sustituido en la posición 3 con un sustituyente,
donde el sustituyente está seleccionado del grupo que consiste en
hidroxicarbonilo, metilo y dimetilamino,
- 5 o
- R² representa 1,2-oxazinan-2-ilo o 1,4-oxazepan-4-ilo,
y sus sales, solvatos y solvatos de sus sales.
- También se da preferencia a los compuestos de la fórmula (I) en la que
- X representa N o CH,
- 10 R¹ representa hidrógeno o ciano,
- R² representa un radical heterociclilo saturado de 4 a 7 miembros que está
unido a través de un átomo de nitrógeno,
donde el radical heterociclilo está sustituido con 1 a 4 sustituyentes de
flúor,
- 15 y sus sales, solvatos y solvatos de sus sales.
- También se da preferencia a los compuestos de la fórmula (I) en la que
- X representa N o CH,
- R¹ representa hidrógeno o ciano,
- R² representa azetidin-1-ilo, pirrolin-1-ilo o piperidin-1-ilo,
- 20 donde azetidin-1-ilo, pirrolin-1-ilo y piperidin-1-ilo están sustituidos con 1
a 4 sustituyentes de flúor,
- y sus sales, solvatos y solvatos de sus sales.
- También se da preferencia a los compuestos de la fórmula (I) en la que
- X representa N o CH,
- 25 R¹ representa hidrógeno o ciano,

R² representa azetidin-1-ilo, pirrolin-1-ilo o piperidin-1-ilo,
donde azetidin-1-ilo, pirrolin-1-ilo y piperidin-1-ilo están sustituidos con 2
sustituyentes de flúor, donde tase sustituyentes están unidos al mismo
átomo de carbono,

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

También se da preferencia a los compuestos de la fórmula (I) en la que

X representa N o CH,

R¹ representa hidrógeno o ciano,

R² representa piperazin-1-ilo,

10 donde piperazin-1-ilo está sustituido con un sustituyente, donde el
sustituyente está seleccionado del grupo que consiste en cicloalquilo C₃-
C₆,

y sus sales, solvatos y solvatos de sus sales.

También se da preferencia a los compuestos de la fórmula (I) en la que

15 X representa N o CH,

R¹ representa hidrógeno o ciano,

R² representa piperazin-1-ilo,

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

y sus sales, solvatos y solvatos de sus sales.

También se da preferencia a los compuestos de la fórmula (I) en la que

X representa N o CH,

R¹ representa hidrógeno o ciano,

25 R² representa azetidin-1-ilo,

25

donde azetidin-1-ilo está sustituido con un sustituyente, donde el sustituyente está seleccionado del grupo que consiste en hidroxicarbonilo, alquilo C₁-C₃, alquil C₁-C₃-amino y cicloalquilo C₃-C₆, y sus sales, solvatos y solvatos de sus sales.

5 También se da preferencia a los compuestos de la fórmula (I) en la que

X representa N o CH,

R¹ representa hidrógeno o ciano,

R² representa azetidin-1-ilo,

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

y sus sales, solvatos y solvatos de sus sales.

También se da preferencia a los compuestos de la fórmula (I) en la que

X representa N o CH,

15 R¹ representa hidrógeno o ciano,

R² representa azetidin-1-ilo,

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

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

También se da preferencia a los compuestos de la fórmula (I) en la que

X representa N o CH,

R¹ representa hidrógeno o ciano,

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

25 También se da preferencia a los compuestos de la fórmula (I) en la que

X representa N.

También se da preferencia a los compuestos de la fórmula (I) en la que R^1 representa hidrógeno.

También se da preferencia a los compuestos de la fórmula (I) en la que
5 R^1 representa ciano.

También se da preferencia a los compuestos de la fórmula (I) en la que R^2 representa 4-ciclobutil-piperazin-1-ilo.

También se da preferencia a los compuestos de la fórmula (I) en la que
X representa N o CH,
10 R^1 representa ciano,
 R^2 representa un radical heterociclilo saturado de 4 a 7 miembros que está
unido a través de un átomo de nitrógeno,
donde el radical heterociclilo está sustituido con un sustituyente, donde
el sustituyente está seleccionado del grupo que consiste en hidroxil,
15 hidroxicarbonilo, alquilo C_1-C_3 , alquil C_1-C_3 -amino y cicloalquilo C_3-C_6 ,
o
donde el radical heterociclilo está sustituido con 1 a 4 sustituyentes de
flúor,

y sus sales, solvatos y solvatos de sus sales.

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

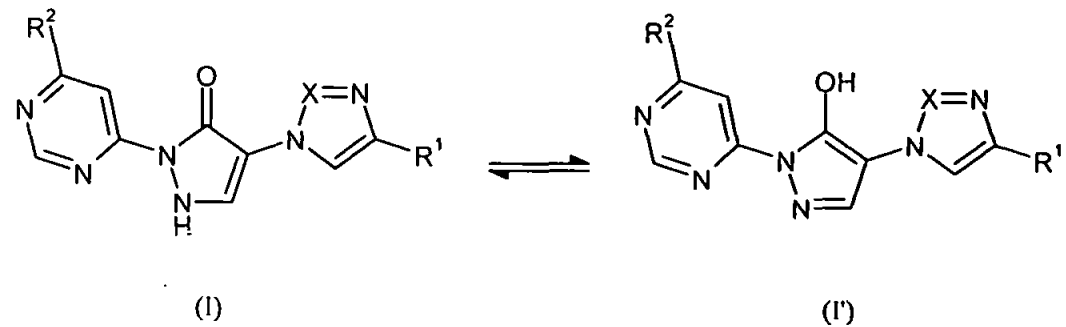
25 Las combinaciones de dos o más de los rangos preferidos antes

27'

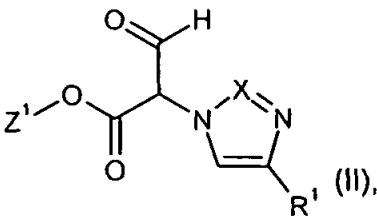
5 mencionados son de muy particular preferencia.

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

Esquema 1



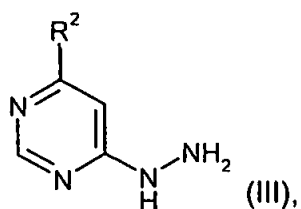
La invención también provee un proceso para la preparación de los compuestos de la fórmula (I) o sus sales, solvatos y solvatos de las sales, en donde, de acuerdo con el proceso [A] los compuestos de la fórmula



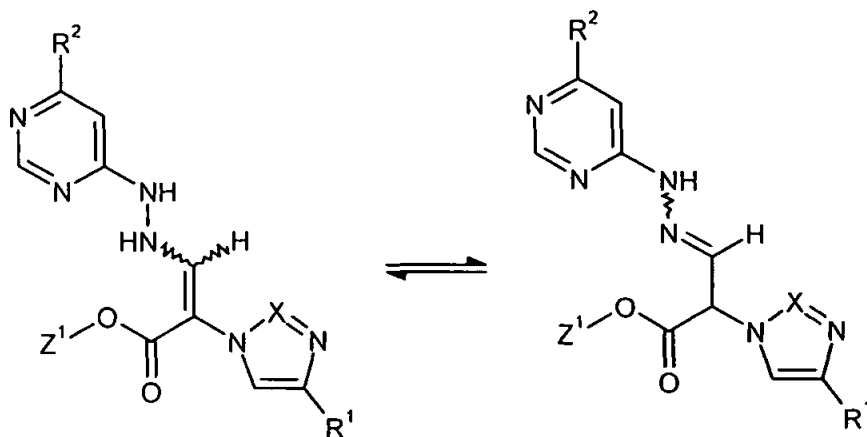
en la que R¹ tiene el significado dado con anterioridad, y

Z¹ representa metilo o etilo,

se hacen reaccionar en un solvente inerte, de ser apropiado, en presencia de un ácido, con un compuesto de la fórmula



en la que R^2 tiene el significado dado con anterioridad,
para dar compuestos de la fórmula



5

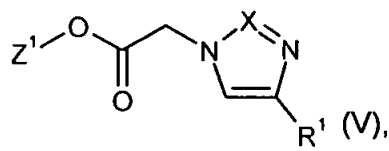
(IV),

en la que Z^1 , R^1 y R^2 tienen el significado dado con anterioridad,
que, ya en las condiciones de esta reacción o en una etapa de reacción
posterior bajo la influencia de una base, se ciclan para dar los compuestos de
la fórmula (I),

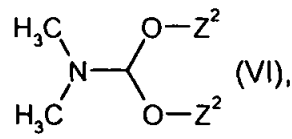
- 10 y los compuestos de la fórmula (I) se convierten, de ser apropiado con (i) los
solventes y/o (ii) las bases o los ácidos apropiados, en sus sales, sus solvatos
o los solvatos de sus sales,

o

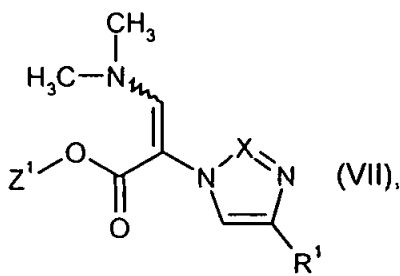
[B] los compuestos de la fórmula



en la que Z¹ y R¹ tienen el significado dado con anterioridad,
se condensan con un compuesto de la fórmula

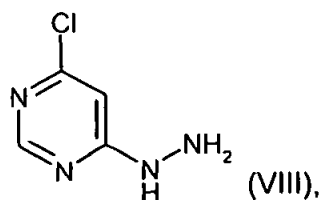


- 5 en la que
Z² representa metilo o etilo,
para dar compuestos de la fórmula



- en la que Z¹ y R¹ tienen el significado dado con anterioridad,
10 y luego se hacen reaccionar en presencia de un ácido con un compuesto de la
fórmula (III) para dar compuestos de la fórmula (IV), que, ya en las condiciones
de esta reacción o en una etapa de reacción posterior bajo la influencia de una
base, se ciclan para dar los compuestos de la fórmula (I),
y los compuestos de la fórmula (I) se convierten, de ser apropiado con (i) los
15 solventes y/o (ii) las bases o los ácidos adecuados, en sus sales, sus solvatos
o los solvatos de sus sales,
o

[C] el compuesto de la fórmula



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



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

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

y los compuestos de la fórmula (I) se convierten, de ser apropiado con (i) los
10 solventes y/o (ii) las bases o ácidos adecuados, en sus sales, sus solvatos o los solvatos de sus sales.

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

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

20 En un proceso alternativo, la base libre de las sales se puede obtener, por ejemplo, por cromatografía en columna de fase inversa usando un gradiente de acetonitrilo/agua con adición de una base, en particular usando

una columna RP18 Phenomenex Luna C₁₈(2) y la base dietilamina.

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

Otros compuestos de acuerdo con la invención también se pueden preparar opcionalmente por conversiones de los grupos funcionales de sustituyentes individuales, en particular aquellos enumerados en R¹ y R², partiendo de los compuestos de la fórmula (I) obtenidos por medio de los
10 procesos anteriores. Estas conversiones se llevan a cabo por medio de métodos convencionales conocidos por los expertos en la técnica e incluyen, por ejemplo, reacciones tales como sustitución nucleofílica o electrofílica, oxidación, reducción, hidrogenación, reacciones de acoplamiento catalizados por metales de transición, alquilación, acilación, aminación, esterificación,
15 clivaje de éster, eterificación, clivaje de éter, formación de carboxamidas, sulfonamidas, carbamatos y ureas y la introducción y eliminación de grupos protectores temporarios.

Los solventes inertes apropiados para las etapas de proceso (II) + (III) → (IV), (VII) + (III) → (IV) y (IV) → (I) son en particular éteres, tales como éter
20 dietílico, éter terc-butilmetílico, 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano y dioxano o alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol y terc-butanol o agua o mezclas de solventes o una mezcla de un solvente con agua. Se da preferencia a los usando metanol, etanol, tetrahidrofurano o agua.

La etapa de proceso (V) + (VI) → (VII) se lleva a cabo preferentemente
25 en el solvente dimetilformamida o incluso en presencia de un exceso de (VI)

sin otro solvente. De ser apropiado, la reacción también se puede llevar a cabo de una manera ventajosa bajo irradiación de microondas. La reacción se lleva a cabo en general en un rango de temperatura de +20 °C a +150 °C, con preferencia de +80 °C a +120 °C [comp. también J. P. Bazureau et al.,
5 *Synthesis* 1998, 967; *ibid.* 2001 (4), 581].

De ser apropiado, las etapas de proceso (II) + (III) → (IV) y (VII) + (III) → (IV) se pueden llevar a cabo de una manera ventajosa con adición de un ácido. Son apropiados para este fin los ácidos inorgánicos u orgánicos convencionales tales como, por ejemplo, cloruro de hidrógeno, ácido acético,
10 ácido trifluoroacético, ácido metansulfónico, ácido p-toluensulfónico o ácido canfor-10-sulfónico. Se da preferencia al uso de ácido acético o en particular ácido trifluoroacético o ácido p-toluensulfónico.

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

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

Puede haber un cierre parcial del anillo en (I) incluso durante la
25 preparación de (IV); en este caso, la ciclación se puede efectuar, si se

requiere, hasta compleción tratando la mezcla de reacción *in situ* con una base.

Las bases apropiadas para dicha etapa de ciclación separada (IV) $\rightarrow$ (I) son bases inorgánicas u orgánicas convencionales. Incluyen en particular
 5 hidróxidos de metales alcalinos tales como, por ejemplo, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, carbonatos de metales alcalinos o carbonatos de metales alcalinotérreos tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de calcio o carbonato de cesio, alcóxidos de metales alcalinos tales como metóxido de sodio o metóxido de potasio, etóxido de sodio o etóxido de
 10 potasio o terc-butóxido de sodio o terc-butóxido de potasio o hidruros de metales alcalinos tal como hidruro de sodio. Se da preferencia del uso de metanolato de sodio o etanolato de sodio.

La reacción inducida por la base (IV) $\rightarrow$ (I) se lleva a cabo, en general, en un rango de temperaturas de 0 °C a +60 °C, con preferencia de 0 °C a +30
 15 °C.

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

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

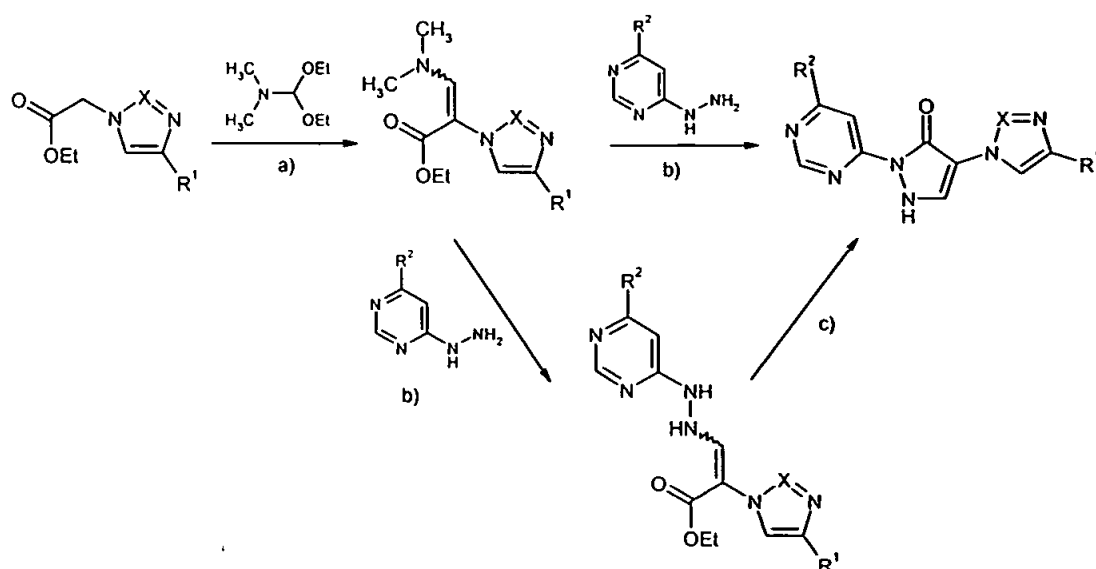
La reacción (VIII) + (IX) + (VII) $\rightarrow$ (I) se lleva a cabo, en general, en un rango de temperaturas de +20 °C a +100 °C, con preferencia de +70 °C a +100 °C.

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

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

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

15 Esquema 2



35

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

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

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

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

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

- Los compuestos de acuerdo con la invención también son adecuados para el tratamiento y/o la prevención de trastornos de la formación de la sangre, tales como por ejemplo anemias idiopáticas, anemia renal y anemias que acompañan una enfermedad tumoral (en particular una anemia inducida
20 por quimioterapia), una infección (en particular infección por HIV) u otra enfermedad inflamatoria, tal como por ejemplo artritis reumatoidea. Los compuestos de acuerdo con la invención además son adecuados para sostener el tratamiento de anemias como resultado de pérdida de sangre, anemia por deficiencia de hierro, anemia por deficiencia de vitaminas (por
25 ejemplo como resultado de deficiencia de vitamina B12 o como resultado de

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

La presente invención también provee el uso de los compuestos de
5 acuerdo con la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, en particular las enfermedades antes mencionadas.

La presente invención también provee un método para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, en particular las enfermedades antes
10 mencionadas, mediante el uso de una cantidad activa de al menos uno de los compuestos de acuerdo con la invención.

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

25 En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos

de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de ACE, tal como, a modo de ejemplo y de preferencia, enalapril, captopril, lisinopril, ramipril, delapril, fosinopril, quinopril, perindopril o trandopril.

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

En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos
de acuerdo con la invención se administran en combinación con un bloqueador
10 de receptores beta, tal como, a modo de ejemplo y de preferencia, propranolol, atenolol, timolol, pindolol, alprenolol, oxprenolol, penbutolol, bupranolol, metipranolol, nadolol, mepindolol, carazalol, sotalol, metoprolol, betaxolol, celiprolol, bisoprolol, carteolol, esmolol, labetalol, carvedilol, adaprolol, landiolol, nebivolol, epanolol o bucindolol.

15 En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un antagonista de calcio, tal como, a modo de ejemplo y de preferencia, nifedipina, amlodipina, verapamilo o diltiazem.

En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos
20 de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de fosfodiesterasa (PDE), tal como, a modo de ejemplo y de preferencia, milrinona, amrinona, pimobendano, cilostazol, sildenafil, vardenafil o tadalafil.

En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos
25 de acuerdo con la invención se administran en combinación con un antagonista

de receptor de mineralocorticoides, tal como, a modo de ejemplo y de preferencia, espironolactona, eplerenona, canrenona o canrenoato de potasio.

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

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

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

25 En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos

de acuerdo con la invención se administran en combinación con un antibiótico, a modo de ejemplo y de preferencia proveniente del grupo que consiste de penicilinas, cefalosporinas o quinolonas, tales como por ejemplo ciprofloxacina y moxifloxacina.

- 5 La presente invención también provee medicamentos que comprenden al menos un compuesto de acuerdo con la invención, convencionalmente junto con una o más sustancias auxiliares farmacéuticamente adecuadas inertes, no tóxicas, y su uso para los objetivos antes mencionados.

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

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

- Las formas de administración que funcionan de acuerdo con la técnica
previa, liberan los compuestos de acuerdo con la invención en forma rápida y/o
de manera modificada y que comprenden los compuestos de acuerdo con la
invención en forma cristalina y/o amorfa y/o disuelta son adecuadas para la
20 administración oral tal como, por ejemplo, comprimidos (comprimidos no
recubiertos o recubiertos, por ejemplo con recubrimientos que son resistentes a
los jugos gástricos o que se disuelven en forma retardada o que son insolubles
y controlan la liberación del compuesto de acuerdo con la invención),
comprimidos o películas/oblas, películas/líofilizados o cápsulas que se
25 desintegran rápidamente en la cavidad oral (por ejemplo cápsulas de gelatina

dura o blanda), comprimidos recubiertos de azúcar, gránulos, pellet, polvos, emulsiones, suspensiones, aerosoles o soluciones.

La administración parenteral se puede efectuar al superar una etapa de la absorción (por ejemplo por vía intravenosa, intraarterial, intracardiaca, 5 intraespinal o intralumbar) o con inclusión de una absorción (por ejemplo por vía intramuscular, subcutánea, intracutánea, percutánea o intraperitoneal). Las formas de administración que son adecuadas para la administración parenteral son, entre otras cosas, formulaciones para inyección y infusión en la forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, liofilizados o polvos estériles.

10 Para las demás vías de administración, son adecuadas por ejemplo las formas de medicamento para inhalación (entre otras cosas inhaladores de polvo, nebulizadores), gotas nasales, soluciones o rocíos, comprimidos, películas/obleas o cápsulas para la administración lingual, sublingual o bucal, supositorios, preparaciones oculares u óticas, cápsulas vaginales, 15 suspensiones acuosas (lociones, mezclas para agitar), suspensiones lipofílicas, ungüentos, cremas, sistemas terapéuticos transdérmicos (por ejemplo parches), leches, pastas, espumas, polvos para rociar, implantes o prótesis endovasculares.

Se prefiere la administración oral y parenteral, en particular la 20 administración oral e intravenosa.

Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden convertir en las formas de administración mencionadas. Esto se puede efectuar en una forma conocida *per se* por mezclado con sustancias auxiliares inertes, no tóxicas, farmacéuticamente adecuadas. Estas sustancias auxiliares incluyen entre otras 25 cosas sustancias portadoras (por ejemplo celulosa microcristalina, lactosa,

manitol), solventes (por ejemplo polietilenglicoles líquidos), agentes emulsionantes y dispersantes o humectantes (por ejemplo dodecilsulfato de sodio, oleato de polioxisorbitano), aglutinantes (por ejemplo polivinilpirrolidona), polímeros sintéticos y naturales (por ejemplo albúmina), estabilizantes (por ejemplo antioxidantes, tal como, por ejemplo, ácido ascórbico), colorantes (por ejemplo pigmentos inorgánicos tales como, por ejemplo, óxidos de hierro) y saborizantes y/o correctores del olor.

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

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

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

44

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

A. Ejemplos

Abreviaturas:

ac.	solución acuosa
cat.	catalítico
d	día(s)
DCI	ionización química directa (en MS)
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
EI	ionización por impacto de electrones (en MS)
ESI	ionización por electronebulización (en MS)
Et	etilo
GC-MS	espectroscopia de masa acoplada con cromatografía gaseosa
h	hora(s)
HPLC	cromatografía líquida de alta presión, alto rendimiento
conc.	concentrado
LC-MS	espectroscopia de masa acoplada con cromatografía líquida
Met.	método

min	minuto(s)
MS	espectroscopia de masa
RMN	espectroscopia por resonancia magnética nuclear
R _t	tiempo de retención (en HPLC)
TA	temperatura ambiente
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano

Métodos de LC-MS, GC-MS y HPLC:

Método 1 (LC-MS): instrumento: Micromass Platform LCZ con HPLC Agilent serie 1100; columna: Thermo Hypersil GOLD 3µ, 20 mm x 4 mm; fase móvil A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%, fase móvil B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%; gradiente: 0,0 min 100% de A → 0,2 min 100% de A → 2,9 min 30% de A → 3,1 min 10% de A → 5,5 min 10% A; horno: 50 °C; tasa de flujo: 0,8 ml/min; detección UV: 210 nm.

Método 2 (LC-MS): instrumento de tipo MS: Micromass ZQ; instrumento de tipo HPLC: Waters Alliance 2795; columna: Phenomenex Synergi 2µ Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm; fase móvil A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%, fase móvil B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%; gradiente: 0,0 min 90% de A → 2,5 min 30% de A → 3,0 min 5% de A → 4,5 min 5% de A; tasa de flujo: 0,0 min 1 ml/min → 2,5 min/3,0 min/4,5 min 2 ml/min; horno: 50 °C; detección UV: 210 nm.

Método 3 (LC-MS): instrumento de tipo MS: Micromass ZQ; instrumento de tipo HPLC: Waters Alliance 2795; columna: Phenomenex Synergi 2,5µ MAX-RP 100A Mercury 20 mm x 4 mm; fase móvil A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido

46

fórmico al 50%, fase móvil B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%; gradiente: 0,0 min 90% de A → 0,1 min 90% de A → 3,0 min 5% de A → 4,0 min 5% de A → 4,01 min 90% de A; tasa de flujo: 2 ml/min; horno: 50 °C; detección UV: 210 nm.

- 5 Método 4 (LC-MS): instrumento: Micromass Quattro Micro MS con HPLC Agilent serie 1100; columna: Thermo Hypersil GOLD 3 μ 20 mm x 4 mm; fase móvil A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%, fase móvil B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%; gradiente: 0,0 min 100% de A → 3,0 min 10% de A → 4,0 min 10% de A → 4,01 min 100% de A (tasa de flujo
10 2,5 ml/min) → 5,00 min 100% A; horno: 50 °C; tasa de flujo: 2 ml/min; detección UV: 210 nm.

- Método 5 (LC-MS): instrumento: Micromass QuattroPremier con Waters UPLC Acquity; columna: Thermo Hypersil GOLD 1,9 μ 50 mm x 1 mm; fase móvil A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%, fase móvil B: 1 l de acetonitrilo +
15 0,5 ml de ácido fórmico al 50%; gradiente: 0,0 min 90% de A → 0,1 min 90% de A → 1,5 min 10% de A → 2,2 min 10% A; tasa de flujo: 0,33 ml/min; horno: 50 °C; detección UV: 210 nm.

- Método 6 (HPLC): instrumento: HP 1100 con detección DAD; columna: Kromasil 100 RP-18, 60 mm x 2,1 mm, 3,5 μ m; fase móvil A: 5 ml de ácido
20 perclórico (al 70%) / litro de agua, fase móvil B: acetonitrilo; gradiente: 0 min 2% de B → 0,5 min 2% de B → 4,5 min 90% de B → 6,5 min 90% de B → 6,7 min 2% de B → 7,5 min 2% B; tasa de flujo: 0,75 ml/min; temperatura de la columna: 30 °C; detección UV: 210 nm.

- Método 7 (GC-MS): instrumento: Micromass GCT, GC₆890; columna: Restek
25 RTX-35, 15 m x 200 μ m x 0,33 μ m; flujo constante de helio: 0,88 ml/min; horno:

70 °C; entrada: 250 °C; gradiente: 70 °C, 30 °C/min → 310 °C (mantenido durante 3 min).

Método 8 (HPLC preparativa): columna: Kromasil 100 C₁₈ 5 µm, 250 mm x 20 mm; fase móvil A: agua Milli-Q, fase móvil B: ácido trifluoroacético acuoso al 0,1%, fase móvil C: acetonitrilo; gradiente: 0,0 min 76% de A, 5% de B, 19% de C → 15 min 4% de A, 95% de B, 1% C → 15,1 min 76% de A, 5% de B, 19% de C → 20 min 76% de A, 5% de B, 19% de C; horno: 40 °C; tasa de flujo: 25 ml/min; detección UV: 210 nm.

Método 9 (HPLC preparativa): columna: Sunfire C₁₈ 5 µm, 19 mm x 150 mm; fase móvil A: ácido trifluoroacético acuoso al 0,2%, fase móvil B: acetonitrilo; gradiente: 0,0 min 95% de A → 8 min 50% de A → 8,01 min 95% de A → 12 min 95% de A; TA; tasa de flujo: 25 ml/min; detección UV: 210 nm.

Método 10 (HPLC preparativa): columna: Sunfire C₁₈ 5 µm, 19 mm x 150 mm; fase móvil A: ácido trifluoroacético acuoso al 0,2%, fase móvil B: acetonitrilo; 0 min 90% de A → 13 min 90% de A; horno: 40 °C; tasa de flujo: 25 ml/min; detección UV: 210 nm.

Método 11 (HPLC preparativa): columna: XBridge C₁₈ 5 µm, 19 mm x 150 mm; fase móvil A: ácido fórmico acuoso al 0,2%, fase móvil B: acetonitrilo; 0 min 75% de A → 6 min 75% de A; TA; tasa de flujo: 25 ml/min; detección UV: 210 nm.

Método 12 (HPLC preparativa): columna: XBridge C₁₈ 5 µm, 19 mm x 150 mm; fase móvil A: ácido fórmico acuoso al 0,2%, fase móvil B: acetonitrilo; 0 min 93% de A → 4 min 93% de A; TA; tasa de flujo: 25 ml/min; detección UV: 210 nm.

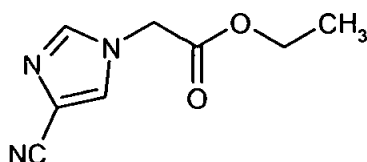
Método 13 (HPLC preparativa): columna: XBridge C₁₈ 5 µm, 19 mm x 150 mm;

fase móvil A: ácido trifluoroacético acuoso al 0,2%, fase móvil B: acetonitrilo; 0 min 90% de A → 12 min 90% de A; horno: 40 °C; tasa de flujo: 25 ml/min; detección UV: 210 nm.

5 Compuestos de partida

Ejemplo 1A

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

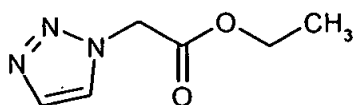


- 3,3 g (35,3 mmol) de 1H-imidazol-4-carbonitrilo [Matthews et al., *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3228-3231] se cargan inicialmente en 13,2 ml (11,5 g, 35,3 mmol) de solución al 21% de etóxido de sodio en etanol y se añaden 4,3 ml (6,5 g, 38,9 mmol) de bromoacetato de etilo. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 16 h. Para la elaboración, el sólido precipitado se filtra, el residuo del filtro se lava con etanol y el filtrado se concentra a presión reducida. Se añade éter diisopropílico al residuo, la mezcla se vuelve a filtrar, el filtrado se concentra una vez más en un evaporador rotativo y el residuo se seca a presión reducida. Rendimiento: 3,8 g (60% del teórico).
- LC-MS (Método 1): $R_t = 1,17$ min; MS (ESIpos): $m/z = 180$ $[M+H]^+$;
- $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8,12$ (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,18 (q, 2H), 1,22 (t, 3H).

Ejemplo 2A

49.

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



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

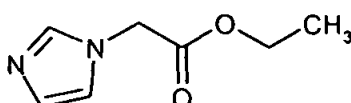
HPLC (Método 6): $R_t = 1,58$ min;

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

15

Ejemplo 3A

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



118,2 g (5,1 mmol) de sodio se añaden lentamente a 2,5 litros de etanol. Gota a gota se añaden 350,0 g (5,1 mol) de imidazol y 570 ml (858,6 g, 5,1 mol) de bromoacetato de etilo a una temperatura interna de 20-25 °C. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 24 h. El sólido precipitado se filtra, el etanol se elimina a presión reducida y la mezcla se vuelve a filtrar. El

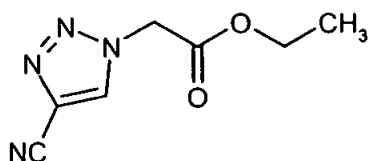
20

residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (fase móvil de acetato de etilo). Rendimiento: 639,0 g (81% del teórico).

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

5 Ejemplo 4A

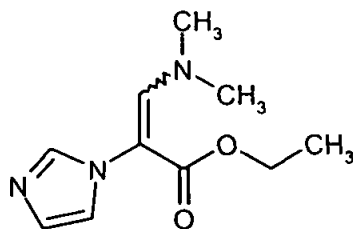
(4-ciano-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)acetato de etilo



- 4,1 g (31,9 mmol) de azidoacetato de etilo y 2,8 g (31,9 mmol) de 2-cloroacrilonitrilo se agitan en 32 ml de agua a una temperatura de baño de 80 °C durante 16 h. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, la solución se acidifica con ácido clorhídrico 1 N y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra a presión reducida. Se añaden 50 ml de etanol y 10 gotas de ácido sulfúrico concentrado al residuo y la mezcla se agita a reflujo durante 16 h. Para la elaboración, la mezcla de reacción se concentra a presión reducida, se añade acetato de etilo al residuo, la suspensión se lava con solución semiconcentrada de bicarbonato de sodio y la fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio. El solvente se elimina completamente en un evaporador rotativo y el sólido se seca a presión reducida. Rendimiento: 1,5 g (25% del teórico).
- LC-MS (Método 3): $R_t = 0,96$ min; MS (ESIpos): $m/z = 181 [M+H]^+$; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 9,06$ (s, 1H), 5,57 (s, 2H), 4,19 (q, 2H), 1,22 (t, 3H).

Ejemplo 5A

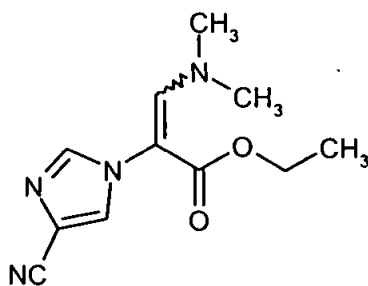
3-(*N,N*-dimetilamino)-2-(1*H*-imidazol-1-il)acrilato de etilo



- 38,0 g (244,9 mmol) del compuesto del Ejemplo 3A se agitan en 126 ml
 5 (108,1 g, 734,7 mmol) de *N,N*-dimetilformamida dietilacetal a una temperatura de baño de 90 °C durante 16 h. Después de enfriar, la mezcla se concentra a presión reducida, el residuo se agita con éter diisopropílico y el sólido se filtra y finalmente se lava con éter diisopropílico. Rendimiento: 49,0 g (95% del teórico)
- 10 LC-MS (Método 2): $R_t = 2,42$ min; MS (ESIpos): $m/z = 211$ $[M+H]^+$;
 ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,52$ (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 4,02 (q, 2H), 2,63 (br. s, 6H), 1,12 (t, 3H).

Ejemplo 6A

- 15 3-(*N,N*-dimetilamino)-2-(4-ciano-1*H*-imidazol-1-il)acrilato de etilo



3,8 g (21,4 mmol) del compuesto del Ejemplo 1A y 7,4 ml (6,3 g, 42,8 mmol) de *N,N*-dimetilformamida dietilacetal se agitan a una temperatura

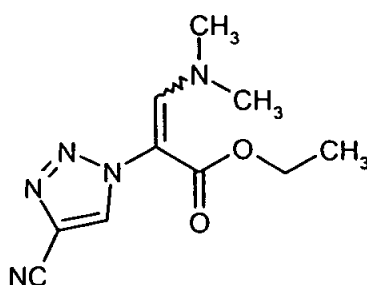
de baño de 100 °C durante 16 h. Para la elaboración, la solución de reacción enfriada se concentra en un evaporador rotativo y el residuo se seca a presión reducida. Rendimiento: 5,0 g (73% puro, 73% del teórico).

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

5 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 8,13$ (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 4,03 (q, 2H), 2,69 (br. s, 6H), 1,12 (t, 3H).

Ejemplo 7A

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



10

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

15

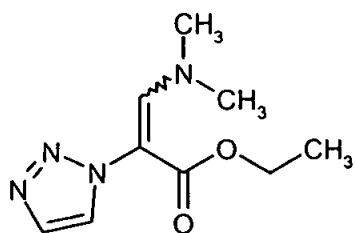
LC-MS (Método 4): $R_t = 1,55$ min; MS (ESIpos): $m/z = 236$ $[M+H]^+$;

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

Ejemplo 8A

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

20



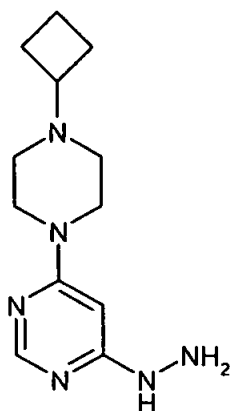
Se añaden 44,2 ml (38,0 g, 257,8 mmol) de *N,N*-dimetilformamida dietilacetal a 20,0 g (128,9 mmol) del compuesto del Ejemplo 2A y la mezcla se agita a 100 °C durante 16 h. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, la
 5 mezcla de reacción se concentra a presión reducida. El residuo se tritura con éter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

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

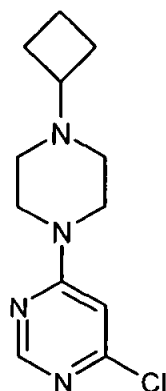
^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8,10$ (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,65 (s, 1H), 4,03
 10 (q, 2H), 3,06 (br. s, 3H), 2,10 (br. s, 3H), 1,12 (t, 3H).

Ejemplo 9A

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



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



1,8 g (8,4 mmol) de diclorhidrato de 1-ciclobutilpiperazina (Zaragoza et al., *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 2833) se cargan inicialmente en 18 ml de agua y se añaden 2,9 ml (2,1 g, 16,9 mmol) de *N*-etil-*N*-(propan-2-il)propan-2-amina.

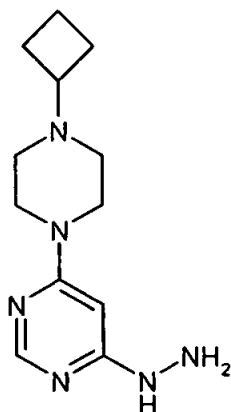
- 5 La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 30 min y se añaden 1,3 g (8,4 mmol) de 4,6-dicloropirimidina. La mezcla de reacción se agita a 115 °C durante 1 h y se enfría hasta TA, se añaden 25 ml de acetato de etilo y la mezcla se extrae con 25 ml de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra a presión reducida. El producto crudo se purifica por
- 10 cromatografía en columna de gel de sílice (fase móvil: diclorometano/metanol 100/3). Rendimiento: 1,9 g (89% del teórico).

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

- ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8,32$ (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 3,65-3,58 (m, 4H),
- 15 2,70 (quinteto, 1H), 2,27 (t, 4H), 2,00-1,93 (m, 2H), 1,87-1,75 (m, 2H), 1,67-1,55 (m, 2H).

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

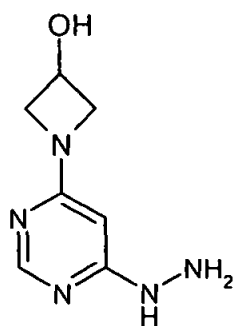
SS



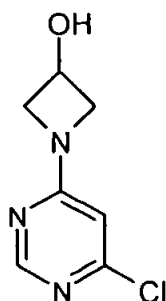
- A TA, se añaden gota a gota 4,4 ml (4,5 g, 89,7 mmol) de hidrato de hidrazina con agitación a una solución de 1,9 g (7,5 mmol) de 4-cloro-6-(4-ciclobutylpiperazin-1-il)pirimidina en 28 ml de etanol. La solución de reacción se agita a 80 °C durante 16 h. Para la elaboración, la mezcla se concentra a presión reducida, el residuo se tritura repetidamente con éter dietílico y el sólido precipitado se filtra y se seca a presión reducida. El residuo luego se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (fase móvil de diclorometano/metanol 10/2). Rendimiento: 1,5 g (80% del teórico).
- LC-MS (Método 6): $R_t = 1,36$ min; MS (ESIpos): $m/z = 249$ $[M+H]^+$;
 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,92$ (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 5,90 (NH), 4,09 (s, NH₂), 3,45 (t, 4H), 2,69 (quinteto, 1H), 2,26 (t, 4H), 2,00-1,93 (m, 2H), 1,82-1,75 (m, 2H), 1,67-1,60 (m, 2H).

15 **Ejemplo 10A**

1-(6-Hidrazinilpirimidin-4-il)azetidin-3-ol



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

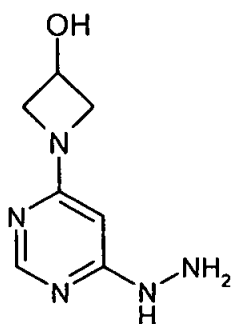


Se suspenden 7,3 g (48,7 mmol) de 4,6-dicloropirimidina en 140 ml de
5 agua y se añaden 47 ml de solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio. Se
agregan 5,3 g (48,7 mmol) de 3-hidroxiazetidina y la mezcla de reacción se
agita a 90 °C durante 3 d. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla
de reacción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

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

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

52

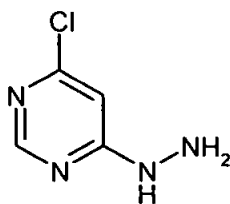


A TA, se añaden 27,2 ml (27,9 g, 279,1 mmol) de hidrato de hidrazina gota a gota con agitación a una solución de 10,4 g (55,8 mmol) de 1-(6-cloropirimidin-4-il)azetidin-3-ol en 100 ml de etanol. La solución de reacción se agita a 80 °C durante 16 h. Para la elaboración, la mezcla se concentra a presión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

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

10 Ejemplo 11A

4-Cloro-6-hidrazinopirimidina



A TA, se añaden gota a gota 11,8 ml (12,1 g, 241,6 mmol) de hidrato de hidrazina con agitación a una solución de 20,0 g (134,3 mmol) de 4,6-dicloropirimidina en 300 ml de etanol. Si la solución se vuelve turbia durante la adición medida del hidrato de hidrazina, se añade más etanol (aproximadamente 400 ml). La solución de reacción se agita a temperatura

58

ambiente durante 12 h. Para la elaboración, el sólido precipitado se filtra, el residuo del filtro se lava dos veces en cada caso con 150 ml de agua y dos veces en cada caso con 100 ml de éter dietílico y el producto se seca a presión reducida. El licor madre concentrado da otra fracción de producto cristalino.

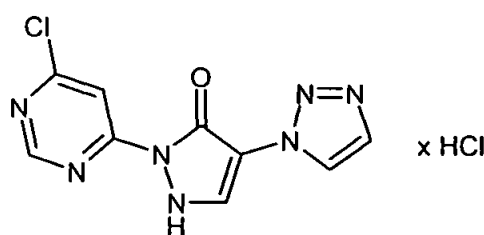
5 Rendimiento: 16,8 g (87% del teórico).

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

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

10 **Ejemplo 12A**

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



10,0 g (47,7 mmol) del compuesto del Ejemplo 8A y 8,3 g (57,1 mmol)
 15 del compuesto del Ejemplo 11A se cargan inicialmente en 100 ml de etanol y se añaden 1,5 ml (2,2 g, 19,0 mmol) de ácido trifluoroacético. La mezcla se agita a reflujo durante 12 h. Se añade luego un exceso de una solución 4 M de cloruro de hidrógeno en dioxano a la mezcla de reacción enfriada, la mezcla se agita durante aproximadamente 1 h, los cristales precipitados se filtran y el
 20 residuo del filtro se lava con dioxano y etanol. El intermediario obtenido de esta manera se disuelve en 150 ml de etanol, se añaden 50 ml de una solución metanólica al 25% de metóxido de sodio y la mezcla se agita a temperatura

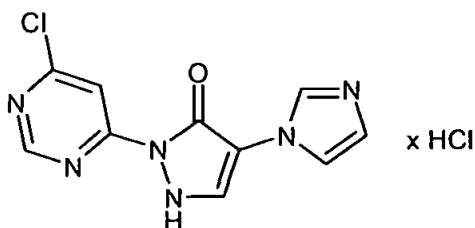
59

ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción luego se ajusta con ácido clorhídrico 1 N a pH = 5 y se agita a TA durante otras 2 h, el sólido se filtra, el residuo del filtro se lava con etanol y el producto se seca a presión reducida. Rendimiento: 7,0 g (49% del teórico).

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

Ejemplo 13A

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



10

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

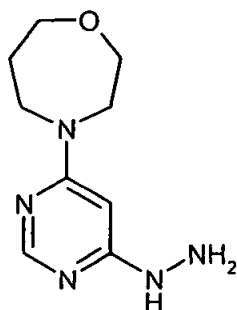
HPLC (Método 6): $R_t = 2,81$ min; MS (ESIpos): $m/z = 263$ $[M+H]^+$;

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 9,46$ (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,51

(d, 1H), 8,07-8,04 (m, 1H), 7,85-7,82 (m, 1H).

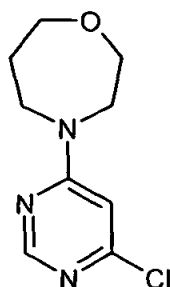
Ejemplo 14A

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



5

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



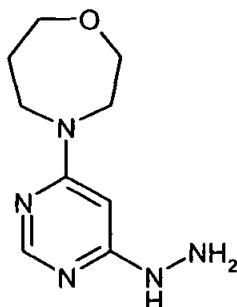
Una mezcla de 3,0 g (20,1 mmol) de 4,6-dicloropirimidina, 2,8 g (20,1 mmol) de clorhidrato de 1,4-oxazepano y 6,4 g (60,4 mmol) de carbonato de sodio en 45 ml de agua se agita a reflujo durante 16 h. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se extrae con acetato de etilo. La fase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

15

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

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 8,33 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 3,99-3,52 (m, 8H), 1,84 (m, 2H).

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



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

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

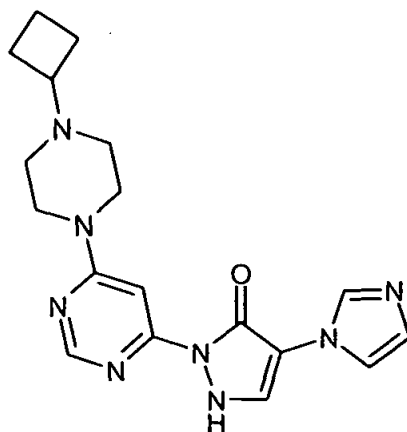
^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 7,91 (s, 1H), 7,56 (br. s, 1H), 5,81 (s, 1H), 4,12 (br. s, 2H), 3,75-3,55 (m, 8H), 1,85 (quinteto, 2H).

15

Ejemplos de trabajo

Ejemplo 1

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



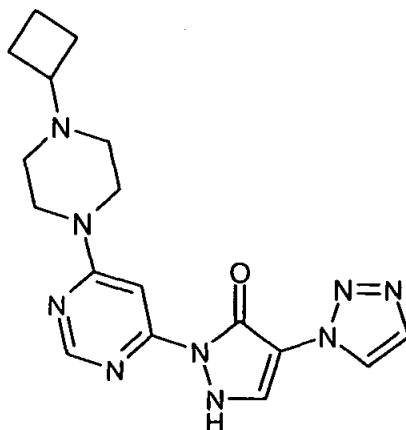
Se añaden 16 μ l (23 mg, 0,2 mmol) de ácido trifluoroacético a una mezcla de 211 mg (1,0 mmol) del compuesto del Ejemplo 5A y 250 mg (1,0 mmol) del compuesto del Ejemplo 9A en 4 ml de acetato de etilo y la mezcla se
5 agita a 100 °C durante 20 h. La mezcla de reacción se concentra a presión reducida,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

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

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

Ejemplo 2

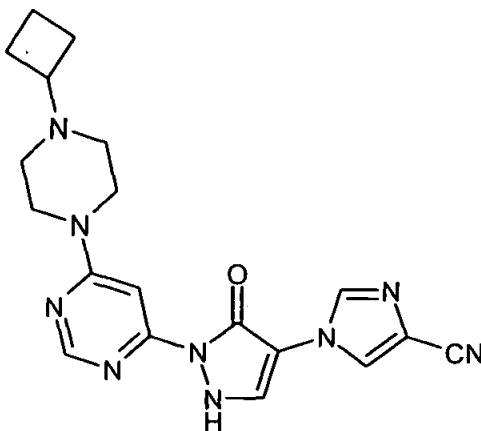
2-[6-(4-Ciclobutilpiperazin-1-il)pirimidin-4-il]-4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona



- Se añaden 16 μ l (23 mg, 0,2 mmol) de ácido trifluoroacético a una
5 mezcla de 211 mg (1,0 mmol) del compuesto del Ejemplo 8A y 250 mg (1,0
mmol) del compuesto del Ejemplo 9A en 4 ml de acetato de etilo y la mezcla se
agita a 100 °C durante 20 h. La mezcla de reacción se concentra a presión
reducida, se añaden más acetato de etilo y ácido trifluoroacético (las mismas
cantidades que las anteriores) y la mezcla se agita a 100 °C durante 3 d. La
10 mezcla de reacción se enfría hasta TA y el sólido precipitado se filtra y se lava
con éter dietílico. El residuo se suspende en 2 ml de agua, se disuelve
añadiendo solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (pH = 9-10) y se purifica
por HPLC preparativa (columna RP18; fase móvil: gradiente de
acetonitrilo/agua). Rendimiento: 195 mg (51% del teórico).
- 15 HPLC (Método 6): R_t = 2,90 min; MS (ESIpos): m/z = 368 $[M+H]^+$;
 ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 8,41 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,82
(s, 1H), 7,75 (s, 1H), 3,70-3,65 (m, 4H), 3,03-2,97 (m, 1H), 2,60-2,57 (m, 4H),
2,06-2,02 (m, 2H), 1,98-1,90 (m, 2H), 1,70-1,64 (m, 2H).

Ejemplo 3

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



5

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

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

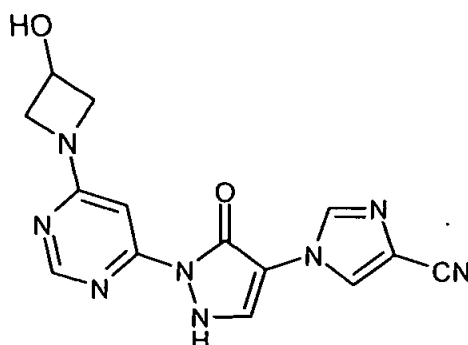
^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 8,38 (d, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,82

65

(s, 1H), 7,80 (s, 1H), 3,68-3,62 (m, 4H), 3,38-3,30 (m, 4H), 2,96-2,91 (m, 1H), 2,06-2,00 (m, 2H), 1,95-1,85 (m, 2H), 1,70-1,63 (m, 2H).

Ejemplo 4

- 5 1-{2-[6-(3-Hidroxiazetidin-1-il)pirimidin-4-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il}-1H-imidazol-4-carbonitrilo



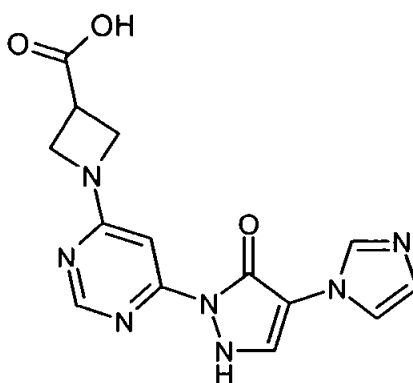
- Se añaden 46 μ l (68 mg, 0,6 mmol) de ácido trifluoroacético a una mezcla de 700 mg (3,0 mmol) del compuesto del Ejemplo 6A y 541 mg (3,0 mmol) del compuesto del Ejemplo 10A en 10 ml de acetato de etilo y la mezcla se agita a 100 °C durante 10 h. La mezcla de reacción se concentra a presión reducida y se extrae en 5 ml de etanol y el precipitado se filtra. El sólido se suspende en 10 ml de agua y se agrega solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (pH = 9) hasta que se disuelve el sólido. El pH luego se ajusta a 7 usando ácido clorhídrico 1 N, la mezcla se concentra hasta un volumen de aproximadamente 5 ml y el precipitado formado se filtra. El residuo se lava con agua y éter diisopropílico y se cromatografía por HPLC preparativa (Método 8). El sólido se suspende luego en 10 ml de agua y se añade solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (pH = 9) hasta que se disuelve el sólido. El pH luego se ajusta a 7 usando ácido clorhídrico 1 N, la mezcla se concentra hasta un
- 10
- 15
- 20

volumen de aproximadamente 2,5 ml y el precipitado formado se filtra. El filtrado se concentra hasta aproximadamente 2 ml y se vuelve a filtrar. Ambos residuos se combinan, se lavan con agua y acetato de etilo y se secan a presión reducida. Rendimiento: 78 mg (8% del teórico).

- 5 HPLC (Método 6): $R_t = 2,90$ min; MS (ESIpos): $m/z = 325 [M+H]^+$;
 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 8,35$ (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 5,80-5,75 (m, 1H), 4,63-4,58 (m, 1H), 4,24-4,20 (m, 2H), 3,75-3,73 (m, 2H).

10 **Ejemplo 5**

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



- Se cargan 46 mg (0,3 mmol) de clorhidrato de ácido azetidin-3-
15 carboxílico inicialmente en una mezcla de 1 ml de agua y 0,3 ml de etanol. Se añaden 100 mg (0,3 mmol) del compuesto del Ejemplo 13A y la mezcla se agita a 100 °C durante 1 h. La mezcla de reacción luego se ajusta a pH = 7 usando solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio y se agita a 100 °C durante 16 h. Una vez más, la mezcla se ajusta a pH = 7 usando solución acuosa 1 N

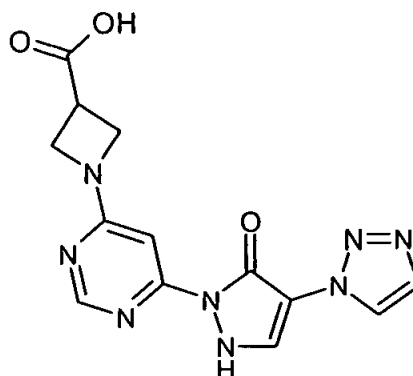
68

de hidróxido de sodio y se hace reaccionar en un microondas de modo único (Emrys Optimizer) a 150 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentra a presión reducida y se purifica por HPLC preparativa (columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua). Rendimiento: 23 mg (21% del teórico).

- 5 LC-MS (Método 8): $R_t = 0,86$ min; MS (ESIpos): $m/z = 328 [M+H]^+$;
 ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8,41$ (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 4,09 (t, 2H), 3,99 (t, 2H).

Ejemplo 6

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



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

del teórico).

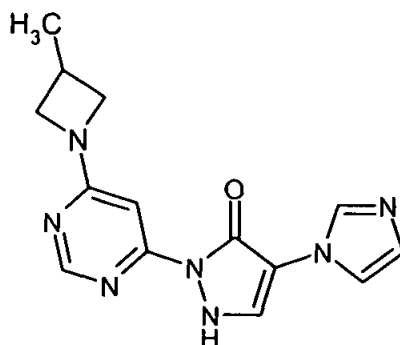
HPLC (Método 6): $R_t = 2,81$ min; MS (ESIpos): $m/z = 329 [M+H]^+$;

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

5

Ejemplo 7

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



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

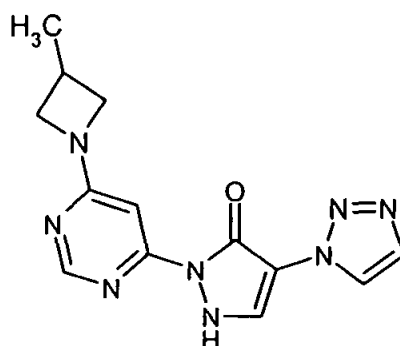
HPLC (Método 6): $R_t = 3,07$ min; MS (ESIpos): $m/z = 298 [M+H]^+$;

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 8,25$ (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,39
20 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,10 (t, 2H), 3,54 (dd, 2H), 2,86-2,75 (m, 1H),

1,25 (d, 3H).

Ejemplo 8

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



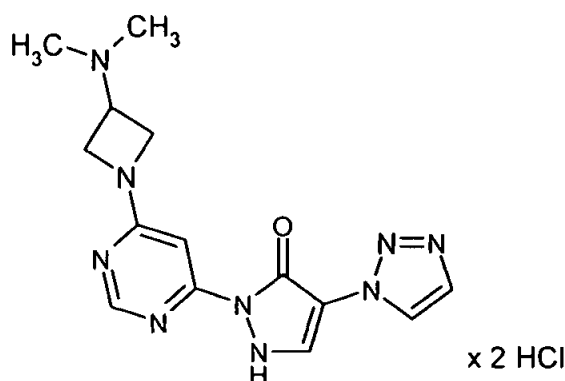
Se suspenden 43 mg (0,4 mmol) de clorhidrato de 3-metilazetidina, 100 mg (0,3 mmol) del compuesto del Ejemplo 12A y 174 μ l (130 mg, 1,0 mmol) de *N*-etil-*N*-(propan-2-il)propan-2-amina en 2 ml de tetrahidrofurano y se hacen
10 reaccionar en un microondas de modo único (Emrys Optimizer) a 120 °C durante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

15 HPLC (Método 6): R_t = 3,00 min; MS (ESIpos): m/z = 299 $[M+H]^+$;
 ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 8,41 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 4,11 (t, 2H), 3,56 (dd, 2H), 2,86-2,78 (m, 1H), 1,25 (d, 3H).

Ejemplo 9

20 Diclorhidrato de 2-{6-[3-(dimetilamino)azetidin-1-il]pirimidin-4-il}-4-(1*H*-1,2,3-

triazol-1-il)-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona



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

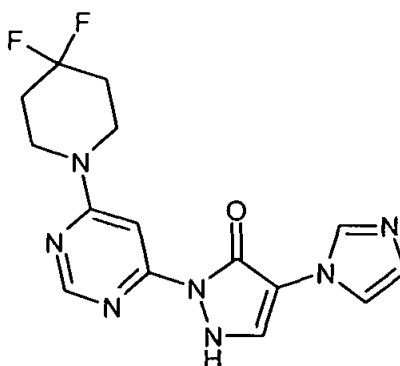
LC-MS (Método 5): $R_t = 0,19$ min; MS (ESIpos): $m/z = 328$ $[M+H]^+$;

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

Ejemplo 10

2-[6-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)pirimidín-4-il]-4-(1H-imidazol-1-il)-1,2-dihidro-3H-

pirazol-3-ona



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

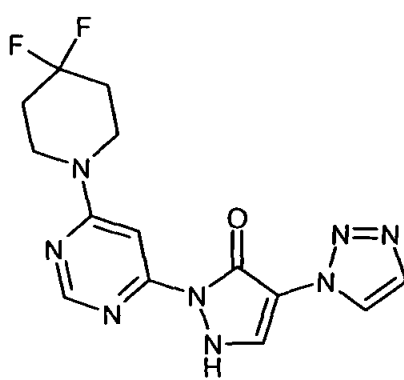
10 Rendimiento: 82 mg (71% del teórico).

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

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

15 **Ejemplo 11**

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

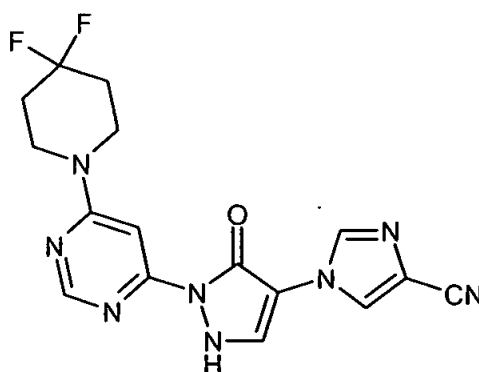


Se cargan 250 mg (0,8 mmol) del compuesto del Ejemplo 12A, 158 mg (1,0 mmol) de clorhidrato de 4,4-difluoropiperidina y 435 μ l (323 mg, 2,5 mmol) de *N*-etil-*N*-(propan-2-il)propan-2-amina inicialmente en 5 ml de tetrahidrofurano y se hacen reaccionar en un microondas de modo único (Emrys Optimizer)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

HPLC (Método 6): R_t = 3,49 min; MS (ESIpos): m/z = 349 $[M+H]^+$; ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 8,56 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 3,91-3,81 (m, 4H), 2,09 (hepteto, 4H).

Ejemplo 12

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

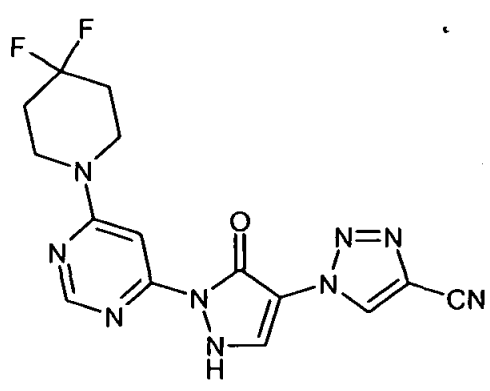


- Una mezcla de 200 mg (1,4 mmol) del compuesto del Ejemplo 11A, 262 mg (1,7 mmol) de clorhidrato de 4,4-difluoropiperidina y 289 μ l (215 mg, 1,7 mmol) de *N*-etil-*N*-(propan-2-il)propan-2-amina en 3 ml de agua se agita a 100 °C durante 16 h. Después de la adición de 53 μ l (79 mg, 0,7 mmol) de ácido trifluoroacético y 324 mg (1,4 mmol) del compuesto del Ejemplo 6A, la mezcla de reacción se agita a 100 °C durante 16 h. El sólido precipitado se filtra y se lava primero con agua y luego con éter dietílico. El producto se seca a presión reducida. Rendimiento: 111 mg (21% del teórico).
- LC-MS (Método 4): R_t = 1,69 min; MS (ESIpos): m/z = 373 $[M+H]^+$; ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 8,55 (s, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,22 (d, 1H), 7,60 (br. s, 1H), 3,84 (br. s, 4H), 2,09 (hepteto, 4H).

Ejemplo 13

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

201

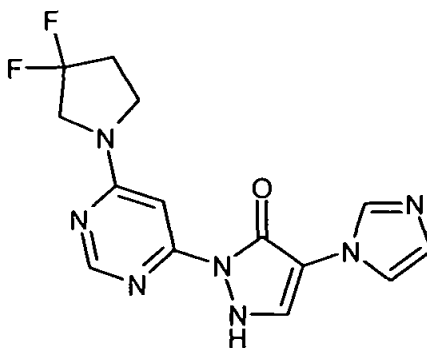


Una mezcla de 200 mg (1,4 mmol) del compuesto del Ejemplo 11A, 262 mg (1,7 mmol) de 4,4-difluoropiperidine hidrócloride y 289 μ l (215 mg, 1,7 mmol) de *N*-etil-*N*-(propan-2-il)propan-2-amina en 3 ml de agua se agita a 100 °C durante 16 h. Después de la adición de 53 μ l (79 mg, 0,7 mmol) de ácido trifluoroacético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

LC-MS (Método 4): R_t = 1,77 min; MS (ESIpos): m/z = 374 $[M+H]^+$; ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 9,24 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 3,90 (br. s, 4H), 2,12 (hepteto, 4H).

Ejemplo 14

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

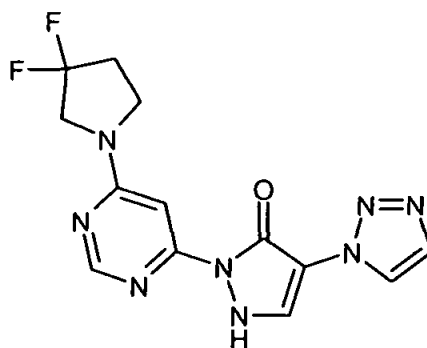


Se cargan 100 mg (0,3 mmol) del compuesto del Ejemplo 13A, 58 mg (0,4 mmol) de clorhidrato de 3,3-difluoropirrolidina y 175 μ l (130 mg, 1,0 mmol) de *N*-etil-*N*-(propan-2-il)propan-2-amina inicialmente en 2 ml de tetrahidrofurano y se hacen reaccionar en un microondas de modo único (Emrys Optimizer)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

10 HPLC (Método 6): R_t = 3,18 min; MS (ESIpos): m/z = 334 $[M+H]^+$; ^1H -RMN (400 MHz, metanol- d_4): δ = 8,41 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 3,91 (t, 2H), 3,76 (t, 2H), 2,55 (hepteto, 2H).

15 **Ejemplo 15**

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



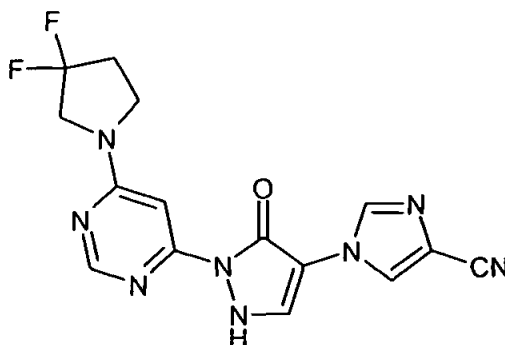
Se cargan 100 mg (0,8 mmol) del compuesto del Ejemplo 12A, 57 mg (0,4 mmol) de clorhidrato de 3,3-difluoropirrolidina y 174 μ l (129 mg, 1,0 mmol) de *N*-etil-*N*-(propan-2-il)propan-2-amina inicialmente en 2 ml de tetrahidrofurano y se hacen reaccionar en un microondas de modo único (Emrys Optimizer)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

HPLC (Método 6): R_t = 3,33 min; MS (ESIpos): m/z = 335 $[M+H]^+$; ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 8,42 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,72-7,66 (m, 3H), 3,87 (t, 2H), 3,65 (t, 2H), 2,64-2,50 (m, parcialmente por debajo de la señal de DMSO, 2H).

15 **Ejemplo 16**

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

78



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

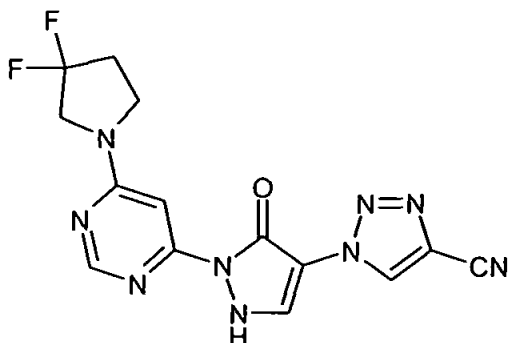
LC-MS (Método 4): R_t = 1,58 min; MS (ESIpos): m/z = 359 $[M+H]^+$;

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 8,55 (s, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,21 (d, 1H), 7,26 (br. s, 1H), 3,99 (t, 2H), 3,75 (br. s, 2H), 2,66-2,54 (m,

20 parcialmente por debajo de la señal de DMSO, 2H).

Ejemplo 17

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



5

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

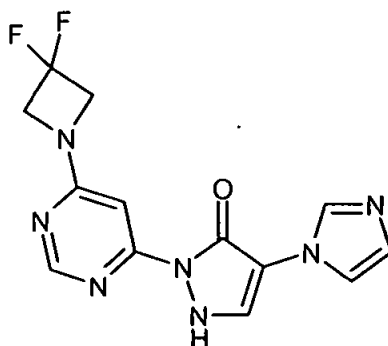
LC-MS (Método 4): R_t = 1,66 min; MS (ESIpos): m/z = 360 $[M+H]^+$;
15 ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 9,25 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,21 (br. s, 1H), 4,06 (t, 2H), 3,82 (br. s, 2H), 2,69-2,55 (m, parcialmente por debajo de la señal de DMSO, 2H).

Ejemplo 18

20 2-[6-(3,3-Difluoroazetidín-1-il)pirimidín-4-il]-4-(1*H*-imidazol-1-il)-1,2-dihidro-3*H*-

79

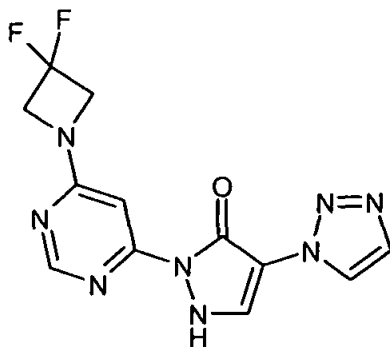
pirazol-3-ona



Se cargan 100 mg (0,3 mmol) del compuesto del Ejemplo 13A, 52 mg (0,4 mmol) de clorhidrato de 3,3-difluoroazetidina y 175 μ l (130 mg, 1,0 mmol) de *N*-etil-*N*-(propan-2-il)propan-2-amina inicialmente en 2 ml de tetrahydrofurano y se hacen reaccionar en un microondas de modo único (Emrys Optimizer) a 120 °C durante 3 h. El sólido precipitado se filtra y el filtrado se concentra a presión reducida. El residuo se extrae en acetonitrilo/agua y se purifica por HPLC preparativa (columna RP18; fase
5 móvil: gradiente de acetonitrilo/agua). Rendimiento: 36 mg (32% del teórico).
HPLC (Método 6): R_t = 3,00 min; MS (ESIpos): m/z = 320 $[M+H]^+$;
 ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 8,42 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 4,49 (t, 4H).

15 **Ejemplo 19**

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

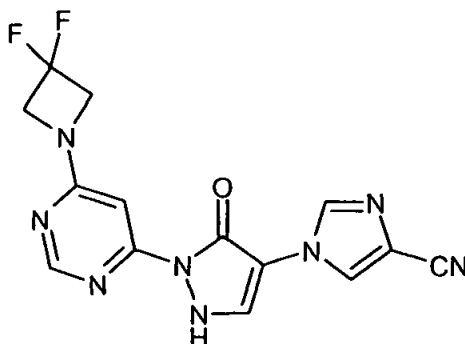


Se cargan 100 mg (0,3 mmol) del compuesto del Ejemplo 12A, 52 mg (0,4 mmol) de clorhidrato de 3,3-difluoroazetidina y 174 μ l (130 mg, 1,0 mmol) de *N*-etil-*N*-(propan-2-il)propan-2-amina inicialmente en 2 ml de tetrahidrofurano y se hacen reaccionar en un microondas de modo único (Emrys Optimizer)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

- 10 HPLC (Método 6): R_t = 3,20 min; MS (ESIpos): m/z = 321 $[M+H]^+$; ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 8,42 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,71 (s, 2H), 7,62 (s, 1H), 4,46 (t, 4H).

Ejemplo 20

- 15 1-{2-[6-(3,3-Difluoroazetidin-1-il)pirimidin-4-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il}-1H-imidazol-4-carbonitrilo

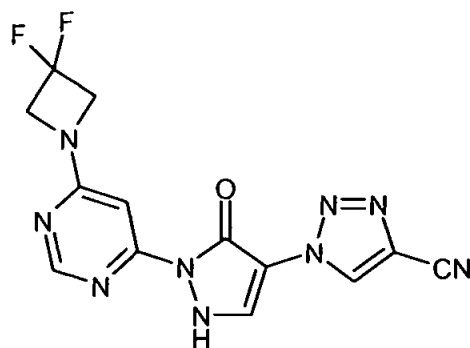


- Una mezcla de 120 mg (0,8 mmol) del compuesto del Ejemplo 11A, 129 mg (1,0 mmol) de clorhidrato de 3,3-difluoroazetidina y 174 μ l (129 mg, 1,0 mmol) de *N*-etil-*N*-(propan-2-il)propan-2-amina en 3 ml de agua se agita a 100 °C durante 16 h. Después de la adición de 32 μ l (47 mg, 0,4 mmol) de ácido trifluoroacético y 194 mg (0,8 mmol) del compuesto del Ejemplo 6A, la mezcla de reacción se agita a 100 °C durante 16 h. El sólido precipitado se filtra y se lava primero con agua y luego con éter dietílico. El producto se seca a presión reducida. Rendimiento: 32 mg (11% del teórico).
- 10 LC-MS (Método 4): R_t = 1,48 min; MS (ESIpos): m/z = 345 $[M+H]^+$; ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 8,80-8,08 (m, 4H), 7,25 (s, 1H), 4,61 (br. s, 4H).

Ejemplo 21

- 15 1-{2-[6-(3,3-Difluoroazetidín-1-il)pirimidín-4-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirazol-4-il}-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonitrilo

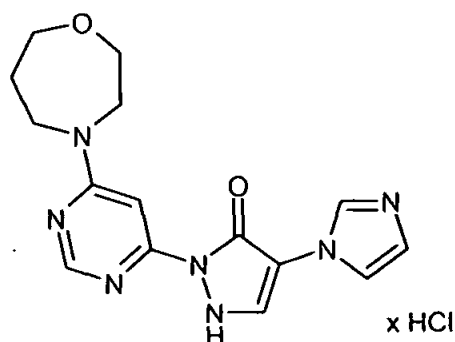
62



- Una mezcla de 120 mg (0,8 mmol) del compuesto del Ejemplo 11A, 129 mg (1,0 mmol) de clorhidrato de 3,3-difluoroazetidina y 174 μ l (129 mg, 1,0 mmol) de *N*-etil-*N*-(propan-2-il)propan-2-amina en 3 ml de agua se agita a 100 °C durante 16 h. Después de la adición de 32 μ l (47 mg, 0,4 mmol) de ácido trifluoroacético y 194 mg (0,8 mmol) del compuesto del Ejemplo 7A, la mezcla de reacción se agita a 100 °C durante 16 h. El sólido precipitado se filtra y se lava primero con agua y luego con éter dietílico. El producto se seca a presión reducida. Rendimiento: 51 mg (18% del teórico).
- 10 LC-MS (Método 4): R_t = 1,56 min; MS (ESIpos): m/z = 346 $[M+H]^+$; ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 9,26 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 4,69 (t, 4H).

Ejemplo 22

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



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

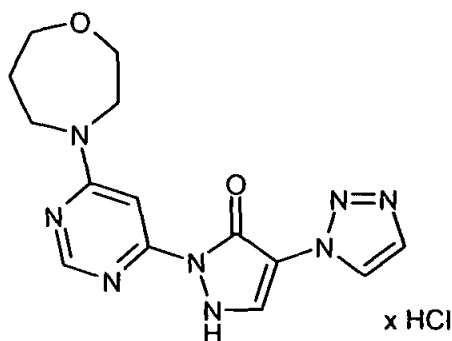
LC-MS (Método 4): R_t = 0,95 min; MS (ESIpos): m/z = 364 $[M+H]^+$;

10 ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 9,46 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,06 (t, 1H), 7,83 (t, 1H), 7,50-7,33 (m, 1H), 4,05 (br. s, 2H), 3,91-3,70 (m, 4H), 3,68 (t, 2H), 2,04-1,73 (m, 2H).

Ejemplo 23

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

84



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

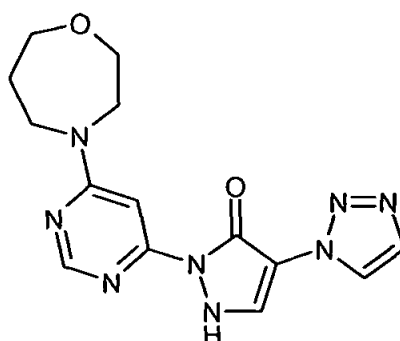
LC-MS (Método 4): $R_t = 1,20$ min; MS (ESIpos): $m/z = 329$ $[M+H]^+$;

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8,54$ (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,35 (br. s, 1H), 4,14-3,69 (m, 6H), 3,67 (t, 2H), 2,03-1,77 (m, 2H).

Ejemplo 24

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

85

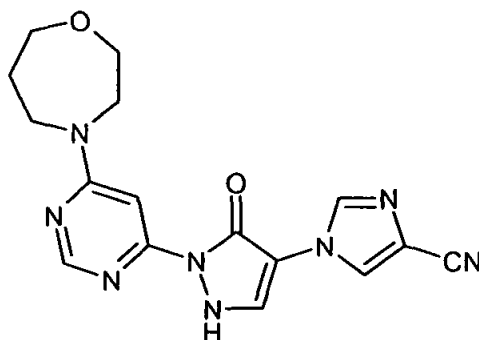


Una mezcla de 500 mg (1,7 mmol) del compuesto del Ejemplo 12A, 688 mg (5,0 mmol) de clorhidrato de 1,4-oxazepano y 1,4 ml (1077 mg, 8,3 mmol) de *N*-etil-*N*-(propan-2-il)propan-2-amina se hace reaccionar en 10 ml de tetrahidrofurano/etanol (1/1) en un microondas de modo único (Emrys Optimizer) a 140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

LC-MS (Método 4): $R_t = 1,19$ min; MS (ESIpos): $m/z = 329 [M+H]^+$;
 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8,41$ (d, 1H), 8,33 (d, 1H), 7,78 (br. s, 1H), 7,72-7,70 (m, 2H), 3,91-3,65 (m, 6H), 3,62 (t, 2H), 1,95-1,83 (m, 2H).

Ejemplo 25

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



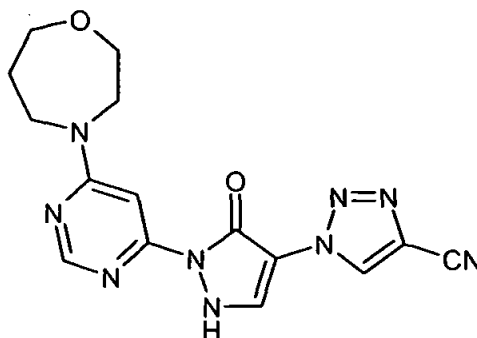
Una mezcla de 200 mg (0,9 mmol) del compuesto del Ejemplo 6A, 178 mg (0,9 mmol) del compuesto del Ejemplo 14A y 33 μ l (49 mg, 0,4 mmol) de ácido trifluoroacético en 3 ml de agua se agita a 100 °C durante 16 h. El sólido precipitado se filtra y se lava primero con agua y luego con éter dietílico. El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

5 HPLC (Método 6): R_t = 3,27 min; MS (ESIpos): m/z = 353 $[M+H]^+$;
 ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 8,52 (s, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,39 (br. s, 1H), 4,14-3,70 (m, 6H), 3,66 (t, 2H), 2,05-1,68 (m, 2H).

10

Ejemplo 26

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



15

Una mezcla de 200 mg (0,9 mmol) del compuesto del Ejemplo 7A, 178

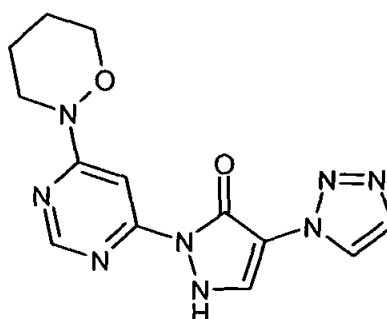
87

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

- 5 LC-MS (Método 4): R_t = 1,40 min; MS (ESIpos): m/z = 354 $[M+H]^+$; ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 9,22 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,45-7,26 (m, 1H), 4,06 (br. s, 2H), 3,92-3,71 (m, 4H), 3,68 (t, 2H), 2,06-1,74 (m, 2H).

10 **Ejemplo 27**

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



- Una mezcla de 200 mg (0,7 mmol) del compuesto del Ejemplo 12A,
- 15 99 mg (0,8 mmol) de clorhidrato de 1,2-oxazinanano [Bhat et al., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **2000**, 7, 1435-1446] y 348 μ l (258 mg, 2,0 mmol) de *N*-etil-*N*-(propan-2-il)propan-2-amina en 4 ml de tetrahidrofurano se hace reaccionar a 140 °C en un microondas de modo único (Emrys Optimizer) durante 30 min. Después de prepurificar por HPLC preparativa (columna RP18; fase móvil:
 - 20 gradiente de acetonitrilo/agua), el producto crudo se extrae en

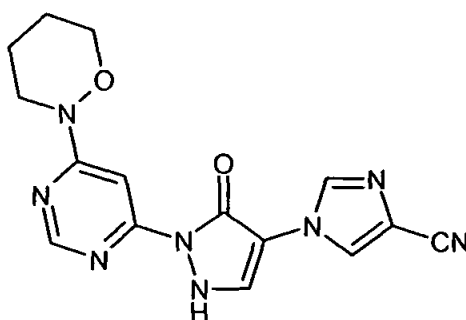
acetonitrilo/agua/metanol y se cromatografía por HPLC preparativa (Método 11). La sal de formiato obtenida de la separación de HPLC se liofiliza y se ajusta a pH = 7-8 usando solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio. El producto se aísla por HPLC preparativa (columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua). Rendimiento: 23 mg (11% del teórico).

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

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

10 Ejemplo 28

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



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

89

agua y luego con éter dietílico. El producto se seca a presión reducida.

Rendimiento: 199 mg (39% del teórico).

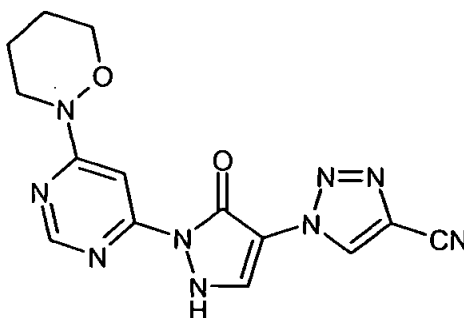
LC-MS (Método 5): $R_t = 0,87$ min; MS (ESIpos): $m/z = 339 [M+H]^+$;

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8,57$ (d, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,40 (br. s, 1H),

5 8,23 (d, 1H), 7,70 (br. s, 1H), 4,07 (t, 2H), 3,96 (t, 2H), 1,85-1,65 (m, 4H).

Ejemplo 29

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



10

Una mezcla de 200 mg (1,4 mmol) del compuesto del Ejemplo 11A, 205 mg (1,7 mmol) de clorhidrato de 1,2-oxazinanano [Bhat et al., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **2000**, 7, 1435-1446] y 289 μ l (215 mg, 1,7 mmol) de *N*-etil-*N*-(propan-2-il)propan-2-amina en 3 ml de agua se agita a 100 °C durante 1,5 h.

15 Después de la adición de 59 μ l (49 mg, 0,4 mmol) de ácido trifluoroacético y 325 mg (1,4 mmol) del compuesto del Ejemplo 7A, la mezcla de reacción se agita a 100 °C durante 16 h. El sólido precipitado se filtra y se lava primero con agua y luego con éter dietílico. El producto se seca a presión reducida. Rendimiento: 122 mg (24% del teórico).

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

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 9,28 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,60 (br. s, 1H), 4,12 (t, 2H), 4,03 (t, 2H), 1,88-1,70 (m, 4H).

B. Evaluación de la actividad farmacológica

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

Abreviaturas:

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

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

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

Los HIF hidroxilados se unen específicamente al complejo de proteína de von Hippel-Lindau-elongina B-elongina C (complejo VBC). Esta interacción sólo ocurre si el HIF es hidroxilado sobre un radical prolijo conservado. Esta es
15 la base para la determinación bioquímica de la actividad de HIF proli-4-hidroxilasa. La prueba se lleva a cabo tal como está descrito [Oehme F., Jonghaus W., Narouz-Ott L., Huetter J., Flamme I., *Anal. Biochem.* 330 (1), 74-80 (2004)]:

Una placa transparente de microtitulación de 96 cavidades recubierta
20 con NeutrAvidin HBC (Pierce) se incubaba con caseína bloqueadora durante 30 minutos. La placa luego se lava tres veces con 200 µl cada vez de buffer de

9.1

lavado (50 mM de Tris, pH 7,5, 100 mM de NaCl, 10% (v/v) de caseína
bloqueadora, 0,05% (v/v) de Tween 20) por cavidad. Se añade el péptido
biotina-DLDLEMLAPIIPMDDDFQL (Eurogentec, 4102 Seraing, Bélgica) en una
concentración de 400 nM en 100 µl de buffer de lavado. Este péptido sirve
5 como sustrato para la prolil-hidroxilación y se fija en la placa de microtitulación.
Luego de la incubación durante 60 minutos, la placa se lava tres veces con
buffer de lavado, se incuba con 1 mM de biotina en caseína de bloqueo
durante 30 minutos y luego se vuelve a lavar tres veces con buffer de lavado.

Para llevar a cabo la reacción de prolilhidroxilasa, el sustrato peptídico
10 fijado a la placa se incuba con un lisado celular que contiene prolilhidroxilasa
durante 1 a 60 minutos. La reacción tiene lugar en 100 µl de buffer de reacción
(20 mM de Tris, pH 7,5, 5 mM de KCl, 1,5 mM de MgCl₂, 1 µM - 1 mM de 2-
oxoglutarato, 10 µM de FeSO₄, 2 mM de ascorbato) a temperatura ambiente.
La mezcla de reacción también contiene diversas concentraciones del inhibidor
15 de prolilhidroxilasa que se estudia. La sustancia de prueba de preferencia, pero
no exclusivamente, se emplea en concentraciones de entre 1 nM y 100 µM. La
reacción se detiene por lavado de la placa tres veces con buffer de lavado.

Para la determinación cuantitativa de la prolilhidroxilación, se añade una
proteína de fusión que contiene tiorredoxina proveniente de *E. coli* y el
20 complejo VBC en 80 µl de buffer de unión (50 mM de Tris, pH 7,5, 120 mM de
NaCl). Después de 15 minutos, se añaden 10 µl de una solución de
anticuerpos policlonales antitiorredoxina de conejo en buffer de unión. Después
de otros 30 minutos, se añaden 10 µl de una solución de inmunoglobulina
anticonejo acoplada con peroxidasa de rábano en buffer de unión. Después de
25 la incubación a temperatura ambiente durante 30 minutos, la placa se lava tres

92.

veces con buffer de lavado a fin de eliminar el complejo VBC no ligado y los anticuerpos. A fin de determinar la cantidad de complejo VBC ligado, la placa se incuba con TMB durante 15 minutos. La reacción de color termina por adición de 100 µl de 1 M de ácido sulfúrico. La cantidad de complejo VBC
5 ligado se determina por medición de la densidad óptica a 450 nm. Es proporcional a la cantidad de prolina hidroxilada en el sustrato peptídico.

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

Los ejemplos de formas de realización inhiben la actividad de HIF prolilhidroxilasa en esta prueba con un IC₅₀ valor de ≤ 30 µM. Los valores
15 representativos de IC₅₀ para los ejemplos de formas de realización se reproducen en la siguiente Tabla 1:

Tabla 1

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

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

La actividad de los compuestos de acuerdo con la invención se cuantifica con la ayuda de una línea de célula recombinantes. La célula deriva originalmente de una línea celular de carcinoma de pulmón humano (A549, 5 ATCC: American Type Culture Collection, Manassas, VA 20108, EE. UU.). La línea celular de prueba se transfecta en forma estable con un vector que contiene el gen informador de luciferasa de *Photinus pyralis* (denominado luciferasa en adelante) bajo el control de un promotor mínimo artificial. El promotor mínimo comprende dos elementos responsables de hipoxiacorriente 10 arriba respecto de una caja TATA [Oehme F., Ellinghaus P., Kolkhof P., Smith T.J., Ramakrishnan S., Hütter J., Schramm M., Flamme I., *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **296** (2), 343-9 (2002)]. Bajo el efecto de la hipoxia (por ejemplo por cultivo en presencia de 1% de oxígeno durante 24 horas) o bajo la acción de inhibidores no selectivos de dioxigenasa (por ejemplo desferroxamina en 15 una concentración de 100 µM, cloruro de cobalto en una concentración de 100 µM o éster dietílico de *N*-oxalilglicina en una concentración de 1 mM), la línea celular de prueba produce luciferasa, la cual puede ser detectada y cuantificada con la ayuda de reactivos de bioluminiscencia adecuados (por ejemplo Steady-Glo® Luciferase Assay System, Promega Corporation, 20 Madison, WI 53711, EE.UU.) y un luminómetro adecuado.

Procedimiento de prueba: El día anterior a la prueba, las células se plaquean en una cantidad exactamente calculada de medio de cultivo (DMEM, 10% de FCS, 2 mM de glutamina) en placas de microtitulación de 384 o 1.536 cavidades y se mantienen en un incubador celular (96% de humedad 25 atmosférica, 5% v/v de CO₂, 37 °C). El día de la prueba, se añaden las

sustancias de prueba al medio de cultivo en concentraciones graduadas. No se añaden sustancias de prueba a las células en los lotes que sirven como controles negativos. Como control positivo para la determinación de la sensibilidad de las células a los inhibidores, por ejemplo se añade
5 desferroxamina en una concentración final de 100 μ M. De seis a 24 horas después de la transferencia de las sustancias de prueba a las cavidades de las placas de microtitulación, se mide la señal de luz obtenida en el luminómetro. Se grafica la relación dosis/efecto con la ayuda de los valores de medición, los cuales sirven como base para determinar la mitad de la concentración activa
10 máxima (denominada valor EC_{50}).

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

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

25 Para un típico experimento de análisis, se digirieron con ADNasa I 1 μ g

215

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

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

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

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

Los compuestos de prueba disueltos en solventes adecuados se administran a ratones o ratas en forma oral por administración por tubo estomacal, por vía intraperitoneal o intravenosa. Las dosis típicas son 0,1, 0,5, 1, 5, 10, 20, 50, 100 y 300 mg de sustancia por kg de peso corporal y

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

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

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

La sustancia de prueba en un solvente adecuado se administra a ratones o ratas en forma intraperitoneal u oral una o dos veces por día. Las dosis típicas son 0,1, 0,5, 1, 5, 10, 20, 50, 100 y 300 mg de sustancia por kg de peso corporal y administración. Los animales de control con placebo reciben sólo solvente. Antes de la administración y cuatro horas después de la última administración de la sustancia se extraen 50 µl de sangre de los animales del plexo venoso retroorbital o de la vena de la cola, bajo narcosis corta. La sangre se mantiene sin coagular por adición de heparina de litio. El plasma sanguíneo se obtiene por centrifugación. El contenido de eritropoyetina en el plasma

sanguíneo se determina mediante la ayuda de eritropoyetina-ELISA (Quantikine® Epo Immunoassay murino, R&D Systems, Inc., Minneapolis, EE. UU.) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Los valores de medición se convierten en pg/ml con la ayuda de una medición de referencia registrada para eritropoyetina de ratón.

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

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

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

adecuada para este fin.

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

3. Determinación de la solubilidad

Preparación de la solución de inicio (solución inicial):

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

Preparación de las soluciones de calibración:

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

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

Solución de calibración 5 (600 ng/ml): 270 µl de mezcla de solventes se añade

a 30 µl de la solución madre, y la mezcla se homogeneiza.

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

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

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

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

10

Preparación de las soluciones de muestra:

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

20

Puesta en práctica:

Las etapas de pipeteo requeridas se realizan en un DWP de 1,2 ml con 96 cavidades mediante el uso de un robot de manejo de líquidos. Mediante el uso de un agitador ajustable por temperatura, las soluciones de muestra

25

preparadas de esta manera se agitan a 20 °C y 1400 rpm durante 24 horas. A partir de estas soluciones, en cada caso se extraen 180 µl y se transfieren a tubos de centrifuga de polialómero de Beckman. Estas soluciones se centrifugan a aproximadamente 223 000 x g durante 1 hora. De cada solución se muestra se extraen 100 µl del sobrenadante y se diluye a 1:10 y 1:1000 con buffer PBS 6,5.

Análisis:

Las muestras se analizan por HPLC/MS-MS. Se realiza la cuantificación mediante el uso de una curva de calibración de cinco puntos del compuesto de prueba. La solubilidad se expresa en mg/l. Secuencia de análisis: 1) blanco (mezcla de solventes); 2) solución de calibración 0,6 ng/ml; 3) solución de calibración 1,2 ng/ml; 4) solución de calibración 12 ng/ml; 5) solución de calibración 60 ng/ml; 6) solución de calibración 600 ng/ml; 7) blanco (mezcla de solventes); 8) solución de muestra 1:1000; 9) solución de muestra 1:10.

Método HPLC/MS-MS

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

MS/MS: WATERS Quattro Micro Tandem MS/MS; interfaz Z-Spray API; divisor

inicial HPLC-MS 1:20; medición en modo ESI.

C. Ejemplos de formas de realización para composiciones farmacéuticas

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

Comprimido:

Composición:

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

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

Preparación:

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

20 Suspensión para administración oral:

Composición:

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

- 25 10 ml de suspensión oral corresponde a una dosis individual de 100 mg del

102

compuesto de acuerdo con la invención.

Preparación:

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

Solución para administración oral:

Composición:

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

Preparación:

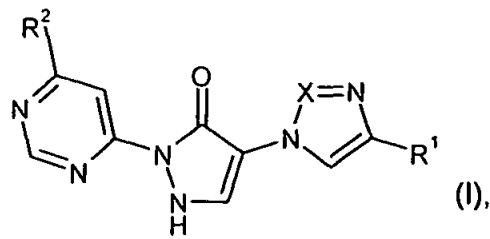
El compuesto de acuerdo con la invención se suspende en una mezcla de polietilenglicol y polisorbato, mientras se agita. La operación de agitación se
15 continúa hasta completar la disolución del compuesto de acuerdo con la invención.

Solución i.v.:

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

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de la fórmula



en la que

- 5 X representa N o CH,
- R¹ representa hidrógeno o ciano,
- R² representa un radical heterociclilo saturado de 4 a 7 miembros
que está unido a través de un átomo de nitrógeno,
donde el radical heterociclilo puede estar sustituido con un
10 sustituyente, donde el sustituyente está seleccionado del grupo
que consiste en hidroxilo, hidroxicarbonilo, alquilo C₁-C₃, alquil C₁-
C₃-amino y cicloalquilo C₃-C₆,
o
donde el radical heterociclilo puede estar sustituido con 1 a 4
15 sustituyentes de flúor,
o una de sus sales, solvatos o solvatos de sus sales.

2. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque

- X representa N o CH,
- 20 R¹ representa hidrógeno o ciano,
- R² representa un radical heterociclilo saturado de 4 a 7 miembros
que está unido a través de un átomo de nitrógeno,

104

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

o

R² representa piperazin-1-ilo,

5 donde piperazin-1-ilo está sustituido con un sustituyente, donde el
sustituyente está seleccionado del grupo que consiste en
cicloalquilo C₃-C₆,

o

R² representa azetidin-1-ilo,

10 donde azetidin-1-ilo está sustituido con un sustituyente, donde el
sustituyente está seleccionado del grupo que consiste en
hidroxicarbonilo, alquilo C₁-C₃, alquil C₁-C₃-amino y cicloalquilo
C₃-C₆,

o

15 R² representa 1,2-oxazinan-2-ilo o 1,4-oxazepan-4-ilo,
o una de sus sales, solvatos o solvatos de sus sales.

3. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque

X representa N o CH,

20 R¹ representa hidrógeno o ciano,

R² representa azetidin-1-ilo, pirrolin-1-ilo o piperidin-1-ilo,

donde azetidin-1-ilo, pirrolin-1-ilo y piperidin-1-ilo están sustituidos
con 1 a 4 sustituyentes de flúor,

o

25 R² representa piperazin-1-ilo,

108

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

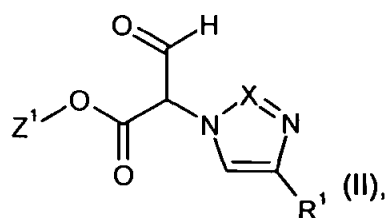
o

5 R² representa azetidin-1-ilo,
donde azetidin-1-ilo está sustituido en la posición 3 con un sustituyente, donde el sustituyente está seleccionado del grupo que consiste en hidroxicarbonilo, metilo y dimetilamino,

o

10 R² representa 1,2-oxazinan-2-ilo o 1,4-oxazepan-4-ilo,
o una de sus sales, solvatos o solvatos de sus sales.

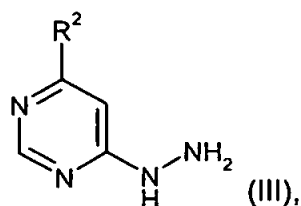
4. Proceso para preparar un compuesto de la fórmula (I) o una sal, un solvato o un solvato de la sal del mismo de acuerdo con la reivindicación
15 1, caracterizado porque
[A] un compuesto de la fórmula



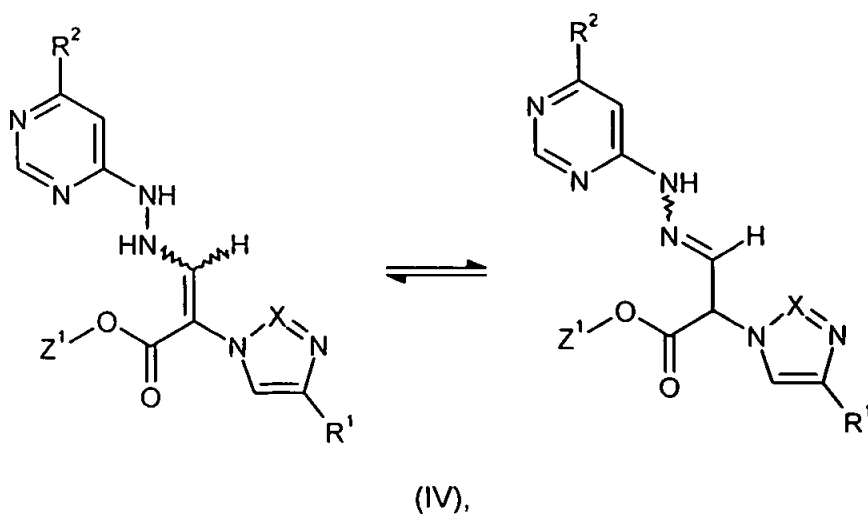
en la que R¹ tiene el significado dado en la reivindicación 1, y

Z¹ representa metilo o etilo,

20 se hace reaccionar en un solvente inerte, de ser apropiado, en presencia de un ácido, con un compuesto de la fórmula



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

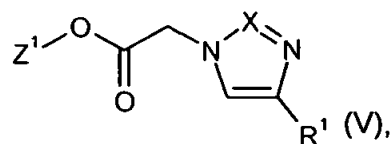


en la que Z^1 , R^1 y R^2 tienen el significado dado en la reivindicación 1,
que, ya en las condiciones de esta reacción o en una etapa de reacción
posterior bajo la influencia de una base, se cicla para dar el compuesto
de la fórmula (I),

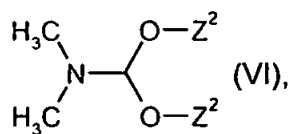
y el compuesto de la fórmula (I) se convierte, de ser apropiado, con (i) el
solvente y/o (ii) la base o ácido apropiados, en una de sus sales, sus
solvatos o solvatos de sus sales,

o

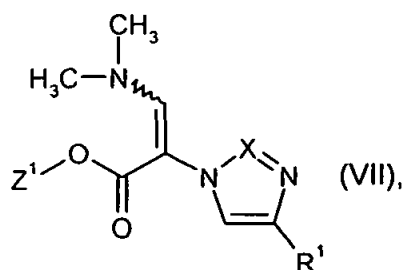
[B] un compuesto de la fórmula



en la que Z^1 y R^1 tienen el significado dado en la reivindicación 1,
se condensa con un compuesto de la fórmula



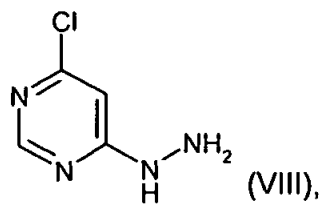
5 en la que
 Z^2 representa metilo o etilo,
para dar un compuesto de la fórmula



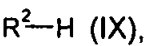
en la que Z^1 y R^1 tienen el significado dado en la reivindicación 1,
10 y luego se hace reaccionar en presencia de un ácido con un compuesto
de la fórmula (III) para dar un compuesto de la fórmula (IV), que, ya en
las condiciones de esta reacción o en una etapa de reacción posterior
bajo la influencia de una base, se cicla para dar el compuesto de la
fórmula (I),
15 y el compuesto de la fórmula (I) se convierte, de ser apropiado, con (i) el
solvente y/o (ii) la base o ácido apropiados, en una de sus sales, sus
solvatos o solvatos de sus sales,

o

[C] el compuesto de la fórmula



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



en la que R^2 tiene el significado dado en la reivindicación 1,
y luego con un compuesto de la fórmula (VII) para dar un compuesto de
la fórmula (I),

10 y el compuesto de la fórmula (I) se convierte, de ser apropiado, con (i) el
solvente y/o (ii) la base o ácido apropiados, en una de sus sales, sus
solvatos o solvatos de sus sales.

5.
15 Compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para
el tratamiento y/o la prevención de enfermedades.

6.
Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones
1 a 3 para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o la
prevención de enfermedades.

20

7.
Use de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones
1 a 3 para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o la

prevención de enfermedades cardiovasculares, insuficiencia cardíaca, anemia, enfermedades renales crónicas e insuficiencia renal.

8. Medicamento que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera
5 de las reivindicaciones 1 a 3 en combinación con un auxiliar farmacéuticamente aceptable, no tóxico inerte.
9. Medicamento de acuerdo con la reivindicación 8, en combinación con
10 uno o varios otros compuestos activos seleccionados del grupo que consiste en inhibidores de ACE, antagonistas del receptor de angiotensina II, bloqueantes del receptor beta, antagonistas de calcio, inhibidores de PDE, antagonistas del receptor mineralocorticoide, diuréticos, aspirina, suplementos de hierro, vitamina B12 y suplementos de ácido fólico, estatinas, derivados de digitalis (digoxina), agentes
15 quimioterapéuticos tumorales y antibióticos.
10. Medicamento de acuerdo con la reivindicación 8 ó 9 para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades cardiovasculares, insuficiencia cardíaca, anemia, enfermedades renales crónicas e insuficiencia renal.
20
11. Método para controlar enfermedades cardiovasculares, insuficiencia cardíaca, anemia, enfermedades renales crónicas e insuficiencia renal en seres humanos y animales por administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera
25 de las reivindicaciones 1 a 3, un medicamento de acuerdo con la

reivindicación 8 o un medicamento obtenido de acuerdo con la reivindicación 6 ó 7.

- 5 12. Compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para usar en un método para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades cardiovasculares, insuficiencia cardíaca, anemia, enfermedades renales crónicas e insuficiencia renal.

DIHIDROPIRAZOLONAS SUSTITUIDAS COMO INHIBIDORES DE HIF-

PROPIL-4-HIDROXILASA

RESUMEN

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

117

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

PATENTE DE INVENCION X PCT X MODELO DE UTILIDAD DISEÑO INDUSTRIAL

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud:

(51) Clasificación Internacional :

(71) Solicitante (s)

BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT

(72) Inventor(es)

JESKE, Mario; FLAMME, Ingo; STOLL, Friederike; BECK, Hartmut; AKBABA, Metin

(74) Apoderado:

JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS

(30) Prioridad

(31)

No. Prioridad

(32)

Fecha

(33)

País

10 2008 020 113.8

23/04/2008

DE

(85) Fecha inicio fase nacional: 23-11-10

(87)

Publicación internacional

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

Fecha: 29 - 10 - 09 Fecha (dd/mm/aa)

Fecha de presentación de la solicitud: 11 - 04 -09

No. de solicitud PCT/EP2009/002693

N° publicación: WO 2009/129945 A1

(54) Título:

DIHIDROPIRAZOLONAS SUSTITUIDAS COMO INHIBIDORES DE HIF-PROFIL-4-HIDROXILASA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO TEMATICO

PATENTE DE INVENCION X PCT X MODELO DE UTILIDAD DISEÑO INDUSTRIAL

(21) N° de solicitud (22) Fecha de solicitud

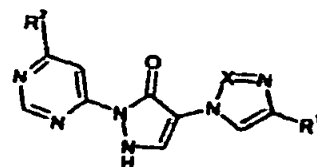
(51) Clasificación Internacional :

(71) Solicitante(s) **BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT**

(72) Inventor(es): **JESKE, Mario; FLAMME, Ingo; STOLL, Friederike; BECK, Hartmut; AKBABA, Metin**

(74) Apoderado: **JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS**

Prioridad	(31)	No. Prioridad	(32)	Fecha	(33)	País
		10 2008 020 113.8		23/04/08		DE



(85) Fecha límite inicio fase nacional: **23/11/2010**

(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT

Fecha de presentación de la solicitud: **11 - 04 - 09**

No. de solicitud **PCT/EP2009/002693**

(87) Publicación internacional:

Fecha: **29 - 10 - 09**

No. Publicación: **WO 2009/129945 A1**

(54) Título: DIHIDROPIRAZOLONAS SUSTITUIDAS COMO INHIBIDORES DE HIF-PROL-4-HIDROXILASA

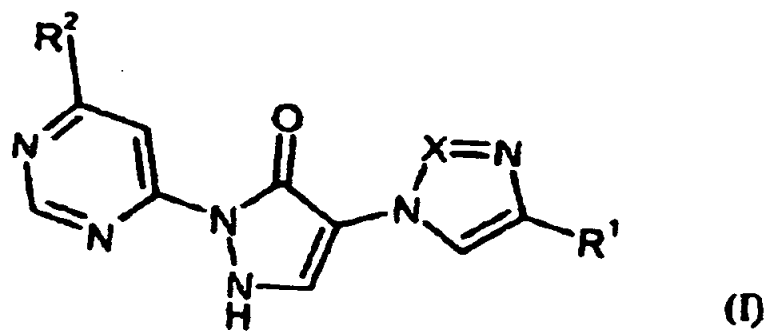
(57) Resumen: Nuevos derivados de dihidropirazolona sustituidos, a procesos para su preparación, a su uso para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades y a su uso para la preparación de medicamentos para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, en particular enfermedades cardiovasculares y hematológicas y enfermedades renales, y para potenciar la curación de heridas.

CONTINUA AL RESPALDO

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION	
(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud:		(51) Int Cl: (71) Solicitante(s) BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT	
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad 10 2008 020 113.8	(32) Fecha 23/04/08	(33) Pais DE
		(72) Inventor(es) JESKE, Mario; FLAMME, Ingo; STOLL, Friederike; BECK, Hartmut; AKBABA, Metin	
		(74) Apoderado: JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS	
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 23-11-10 Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 11 - 04 -09 No. de solicitud PCT/EP2009/002693		(87) Publicación Internacional Fecha: 29-10- 09 Fecha (dd/mm/aa) N° publicación: WO 2009/129945 A1	
(54) Título: DIHIDROPIRAZOLONAS SUSTITUIDAS COMO INHIBIDORES DE HIF-PROPIL-4-HIDROXILASA			

Resumen:

Nuevos derivados de dihidropirazolona sustituidos, a procesos para su preparación, a su uso para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades y a su uso para la preparación de medicamentos para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, en particular enfermedades cardiovasculares y hematológicas y enfermedades renales, y para potenciar la curación de heridas.





SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-117239-00000-0000

Fecha: 2010-09-22 14:44:05

Tra. 11 PATENTE IYI

Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCOR

Eve: 378 FASE NACIONAL I

Folios: 114

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒	Indicación que se solicita una PCT
☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☒	Dibujos de ser estos pertinentes
☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☒	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐



Bogotá D.C.,
2020



Doctor(a)
DELGADO VILLEGAS JAIME EDUARDO
Apoderado(a) y/o Representante de
BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT.

REFERENCIA	Radicación No.	10 117239
	Solicitud internacional	PCT/EP2009/002693
	Fecha inicio fase nacional	23/11/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	<u>E.15745</u>

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.
2. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

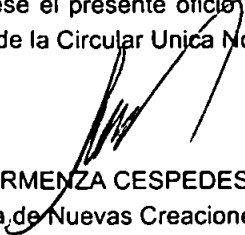
Continúa en la página siguiente...



Continuación radicado No: 10 117239


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha
adpa11

03 DIC. 2010