CSA840889
Organizacion y Digitalizacion CSA Ltda

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

09-41439

21. **EXPEDIENTE No.** _____

54. **TÍTULO** DIHIDROPIRAZOLONAS SUSTITUIDAS PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES Y HEMATOLOGICAS

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** _____

71. **SOLICITANTE** BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT

DOMICILIO BERLIN, ALEMANIA

74. **APODERADO** JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS

22. **BOGOTÁ, D.C.,** _____

1h

(FORMA P-10)

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 09-041439- -00000-0000

Fecha: 2009-04-24 11:34:59 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 426

FORMULARIO

(1) **ENTRADA EN FASE NACIONAL**

(2) **SOLICITUD DE:**

[X] Patente de Invención [ ] Patente de Modelo de Utilidad

[X] Capitulo I [ ] Capitulo II

(3) **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:

(4) **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. [X] NIT [ ]

C.E. [ ] Otro [ ]

Cuál

Número: 19.270.955 **T.P.** 43.308 C.S.J.
BOGOTA

(5) **INVENTOR (ES)** (72)

Nombre:

Dirección: VER HOJA ANEXA

Nacionalidad o Domicilio:

(6) **PCT '(86)**

Solicitud Internacional No. PCT/EP2007/008877 **Fecha: 12 - 10 -07**

Publicacion Internacional No. WO/2008/067871 A1 **Fecha: 12 - 06 - 08**

(7) **Titulo (54)**

DIHIDROPIRAZOLONAS SUSTITUIDAS PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES Y HEMATOLÓGICAS

Clasificación internacional (51) _____

(8) **Prioridad**

SI [X] NO [ ]

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
DE	26/10/2006	10 2006 050 516.6

(9) **Comprobante de pago No.** **Fecha:**

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

INVENTORES

1) **THEDE, Kai**
Jablonskistr. 26,
10405 Berlin, ALEMANIA
Nacionalidad: Alemana

2) **FLAMME, Ingo**
Auf den Schmitten 1,
51580 Reichshof, ALEMANIA
Nacionalidad: Alemana

3) **OEHME, Felix**
Am Eckbush 11,
42113 Wuppertal, ALEMANIA
Nacionalidad: Alemana

4) **ERGÜDEN, Jens-Kerim**
Gladiolenweg 3,
42489 Wülfrath, ALEMANIA
Nacionalidad: Alemana

5) **STOLL, Friederike**
Remscheider Str. 22
40215 Düsseldorf, ALEMANIA
Nacionalidad: Alemana

6) **SCHUHMACHER, Joachim**
Lipkenskothen 31,
42113 Wuppertal, ALEMANIA
Nacionalidad: Alemana

7) **WILD, Hanno**
Ausblick 128,
42113 Wuppertal, ALEMANIA
Nacionalidad: Alemana

8) **KOLKHOF, Peter**
Falkenberg 121,
42113 Wuppertal, ALEMANIA
Nacionalidad: Alemana

9) **BECK, Hartmut**
Krefelder Wall 32,
50670 Köln, ALEMANIA
Nacionalidad: Alemán

10) **KELDENICH, Jörg**
Damaschkeweg 49,
42113 Wuppertal ALEMANIA
Nacionalidad: Alemán

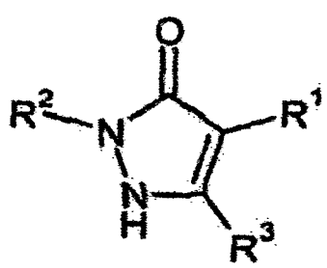
11) **AKBABA, Metin**
Meygner Busch 46
40880 Ratingen, ALEMANIA
Nacionalidad: Turquia

12) **JESKE, Mario**
Schneebacher Weg 20
42699 Solingen ALEMANIA
Nacionalidad: Alemán

(10) **ANEXOS**

- [X] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- [ ] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [X] Poderes, si fuere el caso.
- [ ] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [ ] Declaraciones
- [X] Copia de la solicitud internacional (Resumen, descripcion, reivindicaciones, dibujos)
- [X] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripcion, reivindicaciones, dibujos)
- [ ] Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- [ ] Traduccion 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
- [X] 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
- [X] Otros: Informe de Busqueda de Antecedentes Internacional junto con la traducción
- [X] **Publicacion Internacional No. WO/2008/067871 A1**

FIGURA CARACTERISTICA



(I)

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS

FIRMA:

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

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

1632 6 N+DP 4

AP 2025

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
Corresponsalía a Nivel Mundial

MDE

Mario Delgado Echeverry e Hijos Ltda.

Abogados Consultores – Marcas y Patentes

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 an 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 tipes of errands an especial procedures for the registration and renewal of all kinds of Product and Service trademarks, deposits of name and commercial logotipe, 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 Intelectual property, being empowered to present and withdraw objections, to present appeals, to request testimonies, to receive documents, to pay legal fees, to aprove 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 gran 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 signanory)_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 know to the Notary due to his having examined the respective documents to wich 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 es (Firmante autorizado) de Bayer Schering Pharma AG, que 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 y de todo ello da fe.
Dado y firmado en Madrid el 18 de julio de 2008

Notario Público.

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

ESTE CIRCULO ... FOTOCOPIA ... ORIGINAL CON EL ... CONFRONTADO
13 ENE 2009
LUIS A. LOPEZ BARRERO
NOTARIO 71 (E) ENCARGADO
BOGOTA D.C.

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

Conozco y considero legítima 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.=.

SELLO DE LEGITIMACIONES Y LEGALIZACIONES

COLEGIO DE SANTIAGO RUBIO LINIERS NOTARIO MADRID

CONSEJO GENERAL DEL NOTARIADO ESPAÑOL NOTARIADO EUROPA NIHIL PRIUS FIDE 0127425271

COLEGIO NOTARIAL DEL TERRITORIO MADRID VEINTE CÉNTIMOS

CONSEJO GENERAL DEL NOTARIADO ESPAÑOL NOTARIADO EUROPA NIHIL PRIUS FIDE 0127667158

COMO NOTARIO DE ESTE DISTRITO HAGO CONSTAR QUE ESTA FOTOCOPIA COINCIDE CON SU ORIGINAL CON EL QUE HA SIDO CONFRONTADO

13 ENE 2009

LUISA LOPEZ BARRERO NOTARIO ENCARGADO DEL D.C.

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*

CERTIFICADO

5. En Madrid 6. El 29 JUL. 2008
7. Por el Decano del Colegio Notarial de Madrid
8. Con el número 55758
9. Sello/timbre: 10. Firma:

Don Gonzalo de la Mata Posadas
Firma delegada del Decano

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro

PCT

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
12. Juni 2008 (12.06.2008)

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2008/067871 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:
C07D 401/14 (2006.01) *A61K 31/435* (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01) *A61K 31/495* (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01) *A61P 7/00* (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01) *A61P 9/00* (2006.01)
A61K 31/41 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2007/008877

(22) Internationales Anmeldedatum:
12. Oktober 2007 (12.10.2007)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2006 050 516.6
26. Oktober 2006 (26.10.2006) DE

(71) Anmelder *(für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US)*: **BAYER HEALTHCARE AG** [DE/DE]; 51368 Leverkusen (DE).

(72) Erfinder; und
(75) Erfinder/Anmelder *(nur für US)*: **THEDE, Kai** [DE/DE]; Claudiusweg 3, 42115 Wuppertal (DE). **FLAMME, Ingo** [DE/DE]; Auf den Schmitten 1, 51580 Reichshof (DE). **OEHME, Felix** [DE/DE]; Am Eckbusch 11, 42113 Wuppertal (DE). **ERGÜDEN, Jens-Kerim** [DE/DE]; Gladiolenweg 3, 42489 Wülfrath (DE). **STOLL, Friederike** [DE/DE]; Remscheider Str. 22, 40215 Düsseldorf (DE). **SCHUHMACHER, Joachim** [DE/DE]; Lipkenskothen 31, 42113 Wuppertal (DE). **WILD, Hanno** [DE/DE]; Ausblick 128, 42113 Wuppertal (DE). **KOLKHOF, Peter** [DE/DE]; Falkenberg 121, 42113 Wuppertal (DE). **BECK, Hartmut** [DE/DE]; Krefelder Wall 32, 50670 Köln (DE). **KELDENICH, Jörg** [DE/DE]; Damaschkeweg 49, 42113 Wuppertal (DE). **AKBABA, Metin** [TR/DE]; Meygner Busch 46, 40880 Ratingen (DE). **JESKE, Mario** [DE/DE]; Schneebacher Weg 20, 42699 Solingen (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: **BAYER HEALTHCARE AG**; Law and Patents, Patents and Licensing, 51368 Leverkusen (DE).

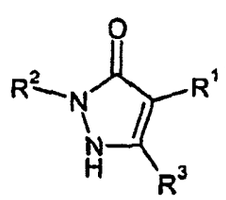
(81) Bestimmungsstaaten *(soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten *(soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:
— *mit internationalem Recherchenbericht*

(54) **Title:** SUBSTITUTED DIHYDROPYRAZOLONES FOR TREATING CARDIOVASCULAR AND HAEMATOLOGICAL DISEASES

(54) **Bezeichnung:** SUBSTITUIERTE DIHYDROPYRAZOLONE ZUR BEHANDLUNG KARDIOVASKULÄRER UND HÄMATOLOGISCHER ERKRANKUNGEN



(I)

(57) **Abstract:** The invention relates to dihydropyrazolon-derivatives of formula (I), to methods for their production, to their use for treating and/or for preventing diseases and their use for producing medicaments for treating and/or for preventing diseases, in particular cardiovascular and haematological diseases, kidney diseases and for promoting the healing of wounds.

(57) **Zusammenfassung:** Die vorliegende Anmeldung betrifft,. Dihydropyrazolon-Derivate der Formel (I), Verfahren zu ihrer Herstellung, ihre Verwendung zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, insbesondere von kardiovaskulären und hämatologischen Erkrankungen, von Nierenerkrankungen sowie zur Förderung der Wundheilung.

WO 2008/067871 A1

SUBSTITUIERTE DIHYDROPYRAZOLONE ZUR BEHANDLUNG KARDIOVASKULÄRER UND HÄMATOLOGISCHER ERKRANKUNGEN

Die vorliegende Anmeldung betrifft neue, substituierte Dihydropyrazolon-Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung, ihre Verwendung zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, insbesondere von kardiovaskulären und hämatologischen Erkrankungen, von Nierenerkrankungen sowie zur Förderung der Wundheilung.

Eine mangelhafte Versorgung des menschlichen Organismus oder seiner Teile mit Sauerstoff, die entweder durch ihre Dauer und/oder ihr Ausmaß eine regelrechte Funktion des Organismus oder seiner Teile beeinträchtigt oder ihre Funktion völlig zum Erliegen bringt, wird als Hypoxie bezeichnet. Eine Hypoxie kann verursacht werden durch eine Verminderung des verfügbaren Sauerstoffs in der Atemluft (z.B. bei Aufenthalten in großer Höhe), durch Störungen der äußeren Atmung (z.B. infolge gestörter Funktion der Lungen oder Verlegung der Atemwege), durch eine Verminderung des Herzzeitvolumens (z.B. bei einer Herzinsuffizienz, einer akuten Rechtsherzüberlastung bei Lungenembolie), durch eine zu geringe Sauerstoff-Transportkapazität des Blutes (z.B. infolge einer Blutarmut (Anämie) oder Intoxikation z.B. mit Kohlenmonoxid), örtlich begrenzt durch eine Minderdurchblutung infolge von Gefäßverschlüssen (Ischämie-Zustände typischerweise z.B. des Herzens, der unteren Extremitäten oder des Gehirns, diabetische Makro- und Mikroangiopathie) oder auch durch erhöhten Sauerstoffbedarf des Gewebes (z.B. infolge erhöhter Muskelarbeit oder lokaler Entzündungen) [Eder, Gedigk (Hrsg.), *Allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie*, 33. Aufl., Springer Verlag, Berlin, 1990].

Der menschliche Organismus ist bedingt fähig, sich an Situationen verminderter Sauerstoffversorgung akut und chronisch anzupassen. Neben einer Sofortantwort, welche u.a. durch vegetativnervöse Kontrollmechanismen eine Erhöhung des Herzzeitvolumens und des Atemzeitvolumens sowie eine lokale Erweiterung von Blutgefäßen einschließt, zieht die Hypoxie eine Veränderung der Transkription zahlreicher Gene nach sich. Die Funktion der Genprodukte dient dabei der Kompensation des Sauerstoffmangels. So werden mehrere Enzyme der Glykolyse und der Glukosetransporter 1 verstärkt exprimiert, wodurch die anaerobe ATP-Gewinnung gesteigert und ein Überleben des Sauerstoffmangels ermöglicht wird [Schmidt, Thews (Hrsg.), *Physiologie des Menschen*, 27. Aufl., Springer Verlag, Berlin, 1997; Löffler, Petrides (Hrsg.), *Biochemie und Pathobiochemie*, 7. Aufl., Springer Verlag, Berlin, 2003].

Ferner führt Hypoxie zur verstärkten Expression des vaskulären Endothelzellwachstumsfaktors, VEGF, wodurch in hypoxischen Geweben die Neubildung von Blutgefäßen (Angiogenese) angeregt wird. Hierdurch wird langfristig die Durchblutung ischämischer Gewebe verbessert. Bei verschiedenen Herzkreislauferkrankungen und Gefäßverschluß-Erkrankungen erfolgt diese Gegen-

regulation offenbar nur sehr unzureichend [Übersicht bei: Simons und Ware, *Therapeutic angiogenesis in cardiovascular disease*, Nat. Rev. Drug. Discov. 2 (11), 863-71 (2003)].

Ferner wird bei systemischer Hypoxie das vorwiegend in den interstitiellen Fibroblasten der Nieren gebildete Peptidhormon Erythropoietin verstärkt exprimiert. Hierdurch wird die Bildung roter Blutzellen im Knochenmark angeregt und damit die Sauerstoff-Transportkapazität des Blutes gesteigert. Dieser Effekt wurde und wird von Leistungssportlern beim sogenannten Höhentraining genutzt. Eine Abnahme der Sauerstoff-Transportkapazität des Blutes z.B. infolge einer Blutungsanämie verursacht normalerweise eine Zunahme der Erythropoietin-Produktion in der Niere. Bei bestimmten Formen der Anämie kann dieser Regelmechanismus gestört oder sein Sollwert niedriger eingestellt sein. So wird z.B. bei Patienten, die unter einer Niereninsuffizienz leiden, Erythropoietin im Nierenparenchym zwar produziert, jedoch bezogen auf die Sauerstoff-Transportkapazität des Blutes in deutlich verminderten Mengen, was eine sogenannte renale Anämie zur Folge hat. Insbesondere die renale Anämie, aber auch Tumor- und HIV-Infektion-bedingte Anämien werden üblicherweise durch parenterale Verabfolgung von rekombinantem humanen Erythropoietin (rhEPO) behandelt. Derzeit existiert zu dieser kostspieligen Therapie keine alternative Therapie mit einem oral verfügbaren Arzneistoff [Übersichten bei: 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)]. Jüngere Untersuchungen belegen, dass Erythropoetin neben seiner die Erythropoese steigernden Wirkung auch eine hiervon unabhängige, schützende (anti-apoptotische) Wirkung auf hypoxische Gewebe, insbesondere das Herz und das Gehirn ausübt. Ferner mindert eine Therapie mit Erythropoetin neueren Studien zufolge an herzinsuffizienten Patienten den durchschnittlichen Morbiditäts-Schweregrad [Übersichten bei: Caiola und Cheng, *Use of erythropoietin in heart failure management*, Ann. Pharmacother. 38 (12), 2145-9 (2004); Katz, *Mechanisms and treatment of anemia in chronic heart failure*, Congest. Heart. Fail. 10 (5), 243-7 (2004)].

Den oben beschriebenen durch Hypoxie induzierten Genen ist gemeinsam, dass die Steigerung ihrer Expression unter Hypoxie durch den sogenannten Hypoxie-induzierbaren Transkriptionsfaktor (HIF) hervorgerufen wird. Bei HIF handelt es sich um einen heterodimeren Transkriptionsfaktor, der aus einer alpha- und einer beta-Untereinheit besteht. Es wurden drei HIF-alpha-Isoformen beschrieben, von denen HIF-1 alpha und HIF-2 alpha hoch homolog und von Bedeutung für die Hypoxie-induzierte Genexpression sind. Während die auch als ARNT (aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator) bezeichnete beta-Untereinheit (von der 2 Isoformen beschrieben wurden) konstitutiv exprimiert ist, hängt die Expression der alpha-Untereinheit vom Sauerstoffgehalt in der Zelle ab. Unter Normoxie wird das HIF-alpha-Protein poly-ubiquitiniert und an-

schließend proteasomal degradiert. Unter Hypoxie ist diese Degradierung gehemmt, so dass HIF-alpha mit ARNT dimerisieren und seine Zielgene aktivieren kann. Das HIF-Dimer bindet hierbei an sogenannte Hypoxie-responsible Elemente (HRE) in den regulatorischen Sequenzen seiner Zielgene. Die HRE sind durch eine Konsensus-Sequenz definiert. Funktionelle HRE wurden in den regulatorischen Elementen zahlreicher Hypoxie-induzierter Gene nachgewiesen [Übersichten bei: Semenza, *Hypoxia-inducible factor 1: oxygen homeostasis and disease pathophysiology*, Trends Mol. Med. 7 (8), 345-50 (2001); Wenger und Gassmann, *Oxygen(es) and the hypoxia-inducible factor-1*, Biol. Chem. 378 (7), 609-16 (1997)].

Der molekulare Mechanismus, der dieser Regulation von HIF-alpha zugrunde liegt, wurde durch die Arbeiten mehrerer voneinander unabhängiger Forschergruppen aufgeklärt. Der Mechanismus ist Spezies-übergreifend konserviert: HIF-alpha wird durch eine als PHD oder EGLN bezeichnete Subklasse von Sauerstoff-abhängigen Prolyl-4-Hydroxylasen an zwei spezifischen Prolyl-Resten hydroxyliert (P402 und P564 der humanen HIF-1-alpha-Untereinheit). Bei den HIF-Prolyl-4-Hydroxylasen handelt es sich um Eisen-abhängige, 2-Oxoglutarat-umsetzende Dioxygenasen [Epstein et al., *C. elegans EGL-9 and mammalian homologs define a family of dioxygenases that regulate HIF by prolyl hydroxylation*, Cell 107 (1), 43-54 (2001); Bruick und McKnight, *A conserved family of prolyl-4-hydroxylases that modify HIF*, Science 294 (5545), 1337-40 (2001); Ivan et al., *Biochemical purification and pharmacological inhibition of a mammalian prolyl hydroxylase acting on hypoxia-inducible factor*, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 99 (21), 13459-64 (2002)]. Die Enzyme wurden 2001 erstmals als Prolyl-Hydroxylasen annotiert [Aravind und Koonin, *The DNA-repair protein AlkB, EGL-9, and leprecan define new families of 2-oxoglutarate- and iron-dependent dioxygenases*, Genome Biol. 2 (3), research0007.1-0007.8, Epub 2001 Feb 19].

An die prolylhydroxylierte HIF-alpha-Untereinheit bindet das pVHL Tumor Suppressor Protein, welches zusammen mit Elongin B und C den sogenannten VBC-Komplex bildet, der die HIF-alpha-Untereinheit an eine E3 Ubiquitin-Ligase adaptiert. Da die Prolyl-4-Hydroxylierung der HIF-alpha-Untereinheit und ihre nachfolgende Degradierung in Abhängigkeit von der intrazellulären Konzentration des Sauerstoffs erfolgt, wurden die HIF-Prolyl-4-Hydroxylasen auch als zellulärer Sauerstoffsensor bezeichnet. Es wurden drei Isoformen dieser Enzyme identifiziert: EGLN1/PHD2, EGLN2/PHD1 und EGLN3/PHD3. Zwei dieser Enzyme (EGLN2/PHD1 und EGLN3/PHD3) werden selbst unter Hypoxie transkriptionell induziert und sind möglicherweise für die unter chronischer Hypoxie zu beobachtende Absenkung der HIF-alpha-Spiegel verantwortlich [Übersicht bei: Schofield und Ratcliffe, *Oxygen sensing by HIF hydroxylases*, Nat. Rev. Mol. Cell. Biol. 5 (5), 343-54 (2004)].

Eine selektive pharmakologische Hemmung der HIF-Prolyl-4-Hydroxylasen zieht die Steigerung der Genexpression HIF-abhängiger Zielgene nach sich und ist damit für die Therapie zahlreicher Krankheitsbilder von Nutzen. Insbesondere bei Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems ist von der Induktion neuer Blutgefäße sowie der Änderung der Stoffwechselsituation ischämischer Organe von aerober hin zu anaerober ATP-Gewinnung eine Besserung des Krankheitsverlaufs zu erwarten. Eine Verbesserung der Vaskularisierung chronischer Wunden fördert den Heilungsprozess, insbesondere bei schwer heilenden Ulcera cruris und anderen chronischen Hautwunden. Die Induktion von körpereigenem Erythropoietin bei bestimmten Krankheitsformen, insbesondere bei Patienten mit renaler Anämie, ist ebenfalls ein anzustrebendes therapeutisches Ziel.

Die bislang in der wissenschaftlichen Literatur beschriebenen HIF-Prolyl-4-Hydroxylase-Inhibitoren erfüllen nicht die an ein Arzneimittel zu stellenden Anforderungen. Es handelt sich hierbei entweder um kompetitive Oxoglutarat-Analoga (wie z.B. N-Oxalylglycin), die durch ihre sehr geringe Wirkstärke charakterisiert sind und daher in *in vivo*-Modellen bislang keine Wirkung im Sinne einer Induktion von HIF-Zielgenen gezeigt haben. Oder es handelt sich um Eisen-Komplexbildner (Chelatoren) wie Desferroxamin, die als unspezifische Hemmstoffe Eisen-haltiger Dioxygenasen wirken und, obwohl sie eine Induktion der Zielgene wie z.B. Erythropoetin *in vivo* herbeiführen, durch Komplexierung des verfügbaren Eisens offenbar der Erythropoese entgegenwirken.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist die Bereitstellung neuer Verbindungen, die für die Behandlung von Erkrankungen, insbesondere kardiovaskulärer und hämatologischer Erkrankungen, eingesetzt werden können.

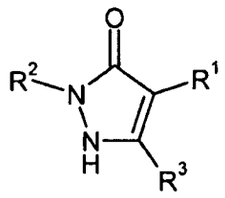
Im Rahmen der vorliegenden Erfindung werden nunmehr Verbindungen beschrieben, die als spezifische Hemmstoffe der HIF-Prolyl-4-Hydroxylasen wirken und aufgrund dieses spezifischen Wirkmechanismus *in vivo* nach parenteraler oder oraler Verabreichung die Induktion von HIF-Zielgenen, wie z.B. Erythropoetin, und der hierdurch verursachten biologischen Prozesse, wie z.B. Erythropoese, herbeiführen.

2-Heteroaryl-4-aryl-1,2-dihydropyrazolone mit bakterizider und/oder fungizider Wirkung werden in EP 165 448 und EP 212 281 offenbart. Die Verwendung von 2-Heteroaryl-4-aryl-1,2-dihydropyrazolonen als Lipoxygenase-Inhibitoren zur Behandlung von Atemwegs-, Herz-Kreislauf- und Entzündungserkrankungen wird in EP 183 159 beansprucht. 2,4-Diphenyl-1,2-dihydropyrazolone mit herbizider Aktivität werden in DE 2 651 008 beschrieben. Über die Herstellung und pharmakologischen Eigenschaften bestimmter 2-Pyridyl-1,2-dihydropyrazolone wird in *Helv. Chim. Acta* 49 (1), 272-280 (1966) berichtet. In WO 96/12706, WO 00/51989 und WO 03/074550 werden Verbindungen mit Dihydropyrazolon-Partialstruktur zur Behandlung unterschiedlicher Erkrankungen beansprucht, und in WO 2006/101903 werden Hydroxy- oder Alkoxy-substituierte Bipyrazole zur

Behandlung neuropsychiatrischer Erkrankungen offenbart. Weiterhin werden in WO 03/051833 und WO 2004/089303 Heteroaryl-substituierte Pyrazol-Derivate zur Behandlung von Schmerz und verschiedenen ZNS-Erkrankungen beschrieben. Zwischenzeitlich sind in WO 2006/114213 2,4-Dipyridyl-1,2-dihydropyrazolone als Inhibitoren von HIF-Prolyl-4-Hydroxylasen offenbart worden.

Über die Röntgenkristallstruktur der Verbindung 3-Methyl-1-(pyridin-2-yl)-4-(1-pyridin-2-yl-3-methyl-1*H*-pyrazol-5-yl)-2*H*-3-pyrazolin-5(1*H*)-on (andere Bezeichnung: 5,5'-Dimethyl-2,2'-dipyridin-2-yl-1',2'-dihydro-2*H*,3'*H*-3,4'-bipyrazol-3'-on) wird in *Acta Crystallogr., Section E: Structure Reports Online* E57 (11), o1126-o1127 (2001) [*Chem. Abstr.* 2001:796190] berichtet. Die Synthese bestimmter 3',5-Dimethyl-2-phenyl-1'-(1,3-thiazol-2-yl)-1'*H*,2*H*-3,4'-bipyrazol-5'-ol-Derivate ist in *Indian J. Heterocyclic Chem.* 3 (1), 5-8 (1993) [*Chem. Abstr.* 1994:323362] beschrieben. Über Herstellung und Tautomerie einzelner 4-(Pyrazol-5-yl)-pyrazolin-5-on-Derivate wird in *J. Heterocyclic Chem.* 27 (4), 865-870 (1990) [*Chem. Abstr.* 1991:428557] berichtet. Eine therapeutische Anwendung ist für die in diesen Publikationen genannten Verbindungen bislang nicht beschrieben worden. In WO 2007/008541 wird die Verbindung 2-*tert.*-Butyl-1'-[4-(4-chlorphenyl)-1,3-thiazol-2-yl]-3',5-dimethyl-1'*H*,2*H*-3,4'-bipyrazol-5'-ol als ein Testbeispiel aufgeführt.

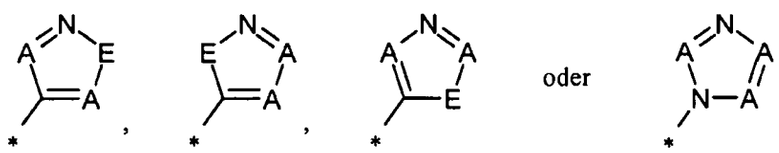
Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



(I),

in welcher

R^1 für eine Heteroaryl-Gruppe der Formel



steht, worin

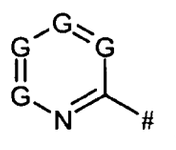
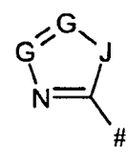
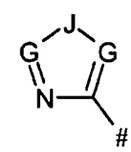
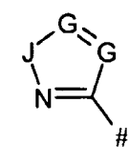
* die Verknüpfungsstelle mit dem Dihydropyrazolon-Ring bedeutet,

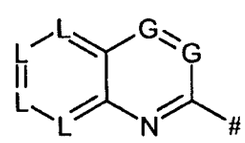
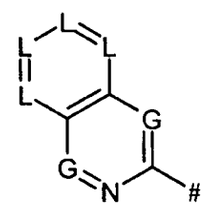
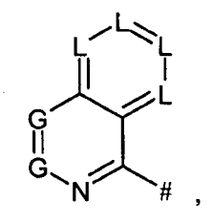
A bei jedem einzelnen Auftreten C-R^4 oder N bedeutet, wobei maximal zwei Ringglieder A zugleich für N stehen,

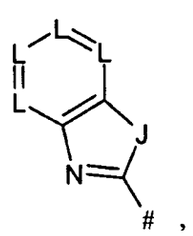
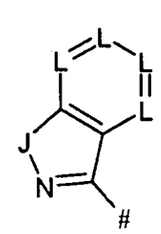
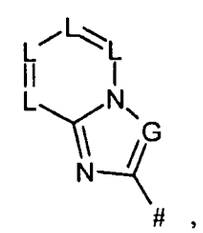
und

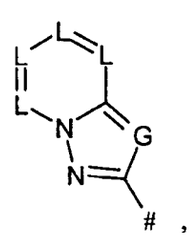
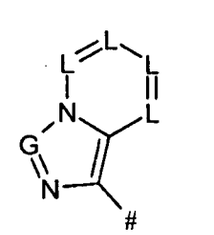
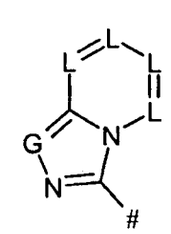
E O, S oder N-R^5 bedeutet,

R^2 für eine Heteroaryl-Gruppe der Formel



oder


steht, worin

die Verknüpfungsstelle mit dem Dihydropyrazolon-Ring bedeutet,

G bei jedem einzelnen Auftreten C-R^6 oder N bedeutet, wobei maximal zwei Ringglieder G zugleich für N stehen,

J O, S oder N-R^7 bedeutet

und

L bei jedem einzelnen Auftreten C-R^8 oder N bedeutet, wobei maximal zwei Ringglieder L zugleich für N stehen,

worin

R^4, R^6 und R^8 gleich oder verschieden sind und in jedem einzelnen Fall, unabhängig voneinander, für Wasserstoff oder einen Substituenten ausgewählt aus der Reihe Halogen, Cyano, Nitro, (C_1-C_6)-Alkyl, (C_3-C_7)-Cycloalkyl, 4- bis 10-gliedriges Heterocycloalkyl, Phenyl, 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl, -C(=O)-R^9, -C(=O)-OR^{10}, -C(=O)-$NR^{11}R^{12}$, -O-C(=O)-R^{13}, -O-C(=O)-$NR^{14}R^{15}$, -NR^{16}-C(=O)-R^{17}, -NR^{18}-C(=O)-OR^{19}, -NR^{20}-C(=O)-$NR^{21}R^{22}$, -NR^{23}-SO_2-R^{24}, -SO_2-R^{25}, -SO_2-$NR^{26}R^{27}$, -OR^{28}, -SR^{29} und -$NR^{30}R^{31}$ stehen, worin

(*i*) (C_1-C_6)-Alkyl seinerseits ein- bis dreifach, gleich oder verschieden, mit Resten ausgewählt aus der Reihe Halogen, Cyano, Oxo, (C_3-C_7)-Cycloalkyl, 4- bis 10-gliedriges Heterocycloalkyl, Phenyl, 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl, -C(=O)-R^9, -C(=O)-OR^{10}, -C(=O)-$NR^{11}R^{12}$, -O-C(=O)-R^{13}, -O-C(=O)-$NR^{14}R^{15}$, -NR^{16}-C(=O)-R^{17}, -NR^{18}-C(=O)-OR^{19}, -NR^{20}-C(=O)-$NR^{21}R^{22}$, -NR^{23}-SO_2-R^{24}, -SO_2-R^{25}, -SO_2-$NR^{26}R^{27}$, -OR^{28}, -SR^{29} und -$NR^{30}R^{31}$ substituiert sein kann,

wobei die letztgenannten Cycloalkyl-, Heterocycloalkyl-, Phenyl- und Heteroaryl-Reste ihrerseits jeweils bis zu dreifach, gleich oder verschieden, mit Halogen, Cyano, (C_1-C_4)-Alkyl, Trifluormethyl, Hydroxy, (C_1-C_4)-Alkoxy, Trifluormethoxy, Oxo, Amino, Mono-(C_1-C_4)-alkylamino, Di-(C_1-C_4)-alkylamino, Hydroxycarbonyl und/oder (C_1-C_4)-Alkoxycarbonyl substituiert sein können,

(*ii*) (C_3-C_7)-Cycloalkyl, 4- bis 10-gliedriges Heterocycloalkyl, Phenyl und 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl ihrerseits jeweils ein- bis dreifach, gleich oder verschieden, mit Resten ausgewählt aus der Reihe (C_1-C_6)-Alkyl, Halogen, Cyano, Oxo, -C(=O)-R^9, -C(=O)-OR^{10}, -C(=O)-$NR^{11}R^{12}$, -O-C(=O)-R^{13}, -O-C(=O)-$NR^{14}R^{15}$, -NR^{16}-C(=O)-R^{17}, -NR^{18}-C(=O)-OR^{19}, -NR^{20}-C(=O)-$NR^{21}R^{22}$, -NR^{23}-SO_2-R^{24}, -SO_2-R^{25}, -SO_2-$NR^{26}R^{27}$, -OR^{28}, -SR^{29} und -$NR^{30}R^{31}$ substituiert sein können,

wobei der letztgenannte Alkyl-Rest seinerseits bis zu dreifach, gleich oder verschieden, mit Halogen, Cyano, Hydroxy, Trifluormethoxy, (C_1-C_4)-Alkoxy, Amino, Mono-(C_1-C_4)-alkylamino, Di-(C_1-C_4)-alkylamino, Hydroxycarbonyl, (C_1-C_4)-Alkoxycarbonyl, (C_3-C_7)-Cycloalkyl, 4- bis 7-gliedrigem Heterocycloalkyl, Phenyl und/oder 5- oder 6-gliedrigem Heteroaryl substituiert sein kann,

(*iii*) R^9, R^{10}, R^{11}, R^{13}, R^{14}, R^{17}, R^{19}, R^{21}, R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{28}, R^{29} und R^{30} unabhängig voneinander bei jedem einzelnen Auftreten für einen Rest ausgewählt aus der Reihe Wasserstoff, (C_1-C_6)-Alkyl, (C_3-C_7)-Cycloalkyl, 4- bis 10-gliedriges Heterocycloalkyl, Phenyl und 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl stehen, wobei

(C_3-C_7)-Cycloalkyl, 4- bis 10-gliedriges Heterocycloalkyl, Phenyl und 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl ihrerseits jeweils bis zu dreifach, gleich oder verschieden, mit Halogen, Cyano, (C_1-C_4)-Alkyl, Trifluormethyl, Hydroxy, (C_1-C_4)-Alkoxy, Trifluormethoxy, Oxo, Amino, Mono-(C_1-C_4)-alkylamino, Di-(C_1-C_4)-alkylamino, Hydroxycarbonyl und/oder (C_1-C_4)-Alkoxycarbonyl substituiert sein können

und

(C_1-C_6)-Alkyl ein- bis dreifach, gleich oder verschieden, mit Halogen, Cyano, Hydroxy, Trifluormethoxy, (C_1-C_4)-Alkoxy, Amino, Mono-(C_1-C_4)-alkylamino, Di-(C_1-C_4)-alkylamino, Hydroxycarbonyl, (C_1-C_4)-Alkoxycarbonyl, (C_3-C_7)-Cycloalkyl, 4- bis 7-gliedrigem Heterocycloalkyl, Phenyl und/oder 5- oder 6-gliedrigem Heteroaryl substituiert sein kann,

(*iv*) R^{12}, R^{15}, R^{16}, R^{18}, R^{20}, R^{22}, R^{23}, R^{27} und R^{31} unabhängig voneinander bei jedem einzelnen Auftreten für einen Rest ausgewählt aus der Reihe Wasserstoff und (C_1-C_6)-Alkyl stehen,

wobei (C_1-C_6)-Alkyl ein- bis dreifach, gleich oder verschieden, mit Halogen, Cyano, Hydroxy, Trifluormethoxy, (C_1-C_4)-Alkoxy, Amino, Mono-(C_1-C_4)-alkylamino, Di-(C_1-C_4)-alkylamino, Hydroxycarbonyl und/oder (C_1-C_4)-Alkoxycarbonyl substituiert sein kann,

und/oder worin

(*v*) R^{11} und R^{12}, R^{14} und R^{15}, R^{16} und R^{17}, R^{18} und R^{19}, R^{20} und R^{21}, R^{21} und R^{22}, R^{23} und R^{24}, R^{26} und R^{27} sowie R^{30} und R^{31} jeweils paarweise zusammen mit den Atomen, an die sie gebunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen Heterocycloalkyl-Ring bilden können, welcher ein- bis dreifach, gleich oder verschieden, mit Halogen, Cyano, (C_1-C_4)-Alkyl, Trifluormethyl, Hydroxy, (C_1-C_4)-Alkoxy, Trifluormethoxy, Oxo, Amino, Mono-(C_1-C_4)-alkylamino, Di-(C_1-C_4)-alkylamino, Hydroxycarbonyl und/oder (C_1-C_4)-Alkoxycarbonyl substituiert sein kann,

und

R^5 und R^7 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für Wasserstoff oder einen Substituenten ausgewählt aus der Reihe (C_1-C_6)-Alkyl, (C_3-C_7)-Cycloalkyl, 4- bis 7-gliedriges Heterocycloalkyl, Phenyl und 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl stehen, worin

(*i*) (C_1-C_6)-Alkyl seinerseits ein- bis dreifach, gleich oder verschieden, mit Resten ausgewählt aus der Reihe Halogen, Cyano, Oxo, (C_3-C_7)-Cycloalkyl, 4- bis 7-gliedriges Heterocycloalkyl, Phenyl, 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl, -C(=O)-R^9, -C(=O)-OR^{10}, -C(=O)-$NR^{11}R^{12}$, -O-C(=O)-R^{13}, -O-C(=O)-$NR^{14}R^{15}$, -NR^{16}-C(=O)-R^{17}, -NR^{18}-C(=O)-OR^{19}, -NR^{20}-C(=O)-$NR^{21}R^{22}$, -NR^{23}-SO_2-R^{24}, -SO_2-R^{25}, -SO_2-$NR^{26}R^{27}$, -OR^{28}, -SR^{29} und -$NR^{30}R^{31}$ substituiert sein kann,

wobei die letztgenannten Cycloalkyl-, Heterocycloalkyl-, Phenyl- und Heteroaryl-Reste ihrerseits jeweils bis zu dreifach, gleich oder verschieden, mit Halogen, Cyano, (C_1-C_4)-Alkyl, Trifluormethyl, Hydroxy, (C_1-C_4)-Alkoxy, Trifluormethoxy, Oxo, Amino, Mono-(C_1-C_4)-alkylamino, Di-(C_1-C_4)-alkylamino, Hydroxycarbonyl und/oder (C_1-C_4)-Alkoxycarbonyl substituiert sein können,

und

(*ii*) (C_3-C_7)-Cycloalkyl, 4- bis 7-gliedriges Heterocycloalkyl, Phenyl und 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl ihrerseits jeweils ein- bis dreifach, gleich oder verschieden, mit Resten ausgewählt aus der Reihe (C_1-C_6)-Alkyl, Halogen, Cyano, Oxo, -C(=O)-R^9, -C(=O)-OR^{10}, -C(=O)-$NR^{11}R^{12}$, -O-C(=O)-R^{13}, -O-C(=O)-$NR^{14}R^{15}$, -NR^{16}-C(=O)-R^{17}, -NR^{18}-

$C(=O)-OR^{19}$, $-NR^{20}-C(=O)-NR^{21}R^{22}$, $-NR^{23}-SO_2-R^{24}$, $-SO_2-R^{25}$, $-SO_2-NR^{26}R^{27}$, $-OR^{28}$, $-SR^{29}$ und $-NR^{30}R^{31}$ substituiert sein können,

wobei der letztgenannte Alkyl-Rest seinerseits bis zu dreifach, gleich oder verschieden, mit Halogen, Cyano, Hydroxy, Trifluormethoxy, (C_1-C_4)-Alkoxy, Amino, Mono-(C_1-C_4)-alkylamino, Di-(C_1-C_4)-alkylamino, Hydroxycarbonyl, (C_1-C_4)-Alkoxycarbonyl, (C_3-C_7)-Cycloalkyl, 4- bis 7-gliedrigem Heterocycloalkyl, Phenyl und/oder 5- oder 6-gliedrigem Heteroaryl substituiert sein kann,

worin

(*a*) R^9, R^{10}, R^{11}, R^{13}, R^{14}, R^{17}, R^{19}, R^{21}, R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{28}, R^{29} und R^{30} unabhängig voneinander bei jedem einzelnen Auftreten für einen Rest ausgewählt aus der Reihe Wasserstoff, (C_1-C_6)-Alkyl, (C_3-C_7)-Cycloalkyl, 4- bis 7-gliedriges Heterocycloalkyl, Phenyl und 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl stehen, wobei

(C_3-C_7)-Cycloalkyl, 4- bis 7-gliedriges Heterocycloalkyl, Phenyl und 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl ihrerseits jeweils bis zu dreifach, gleich oder verschieden, mit Halogen, Cyano, (C_1-C_4)-Alkyl, Trifluormethyl, Hydroxy, (C_1-C_4)-Alkoxy, Trifluormethoxy, Oxo, Amino, Mono-(C_1-C_4)-alkylamino, Di-(C_1-C_4)-alkylamino, Hydroxycarbonyl und/oder (C_1-C_4)-Alkoxycarbonyl substituiert sein können

und

(C_1-C_6)-Alkyl ein- bis dreifach, gleich oder verschieden, mit Halogen, Cyano, Hydroxy, Trifluormethoxy, (C_1-C_4)-Alkoxy, Amino, Mono-(C_1-C_4)-alkylamino, Di-(C_1-C_4)-alkylamino, Hydroxycarbonyl, (C_1-C_4)-Alkoxycarbonyl, (C_3-C_7)-Cycloalkyl, 4- bis 7-gliedrigem Heterocycloalkyl, Phenyl und/oder 5- oder 6-gliedrigem Heteroaryl substituiert sein kann,

(*b*) R^{12}, R^{15}, R^{16}, R^{18}, R^{20}, R^{22}, R^{23}, R^{27} und R^{31} unabhängig voneinander bei jedem einzelnen Auftreten für einen Rest ausgewählt aus der Reihe Wasserstoff und (C_1-C_6)-Alkyl stehen,

wobei (C_1-C_6)-Alkyl ein- bis dreifach, gleich oder verschieden, mit Halogen, Cyano, Hydroxy, Trifluormethoxy, (C_1-C_4)-Alkoxy, Amino, Mono-(C_1-C_4)-alkylamino, Di-(C_1-C_4)-alkylamino, Hydroxycarbonyl und/oder (C_1-C_4)-Alkoxycarbonyl substituiert sein kann,

und/oder

(*c*) R^{11} und R^{12}, R^{14} und R^{15}, R^{16} und R^{17}, R^{18} und R^{19}, R^{20} und R^{21}, R^{21} und R^{22}, R^{23} und R^{24}, R^{26} und R^{27} sowie R^{30} und R^{31} jeweils paarweise zusammen mit den Atomen, an die sie gebunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen Heterocycloalkyl-Ring bilden können, welcher ein- bis dreifach, gleich oder verschieden, mit Halogen, Cyano, (C_1-C_4)-Alkyl, Trifluormethyl, Hydroxy, (C_1-C_4)-Alkoxy, Trifluormethoxy, Oxo, Amino, Mono-(C_1-C_4)-alkylamino, Di-(C_1-C_4)-alkylamino, Hydroxycarbonyl und/oder (C_1-C_4)-Alkoxycarbonyl substituiert sein kann,

und

R^3 für Wasserstoff, (C_1-C_6)-Alkyl oder (C_3-C_7)-Cycloalkyl steht,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze,

mit Ausnahme der Verbindungen

3-Methyl-1-(pyridin-2-yl)-4-(1-pyridin-2-yl-3-methyl-1*H*-pyrazol-5-yl)-2*H*-3-pyrazolin-5(1*H*)-on,
3',5-Dimethyl-2-phenyl-1'-(4-phenyl-1,3-thiazol-2-yl)-1'*H*,2*H*-3,4'-bipyrazol-5'-ol,
3',5-Dimethyl-2-phenyl-1'-(4-thiophen-2-yl-1,3-thiazol-2-yl)-1'*H*,2*H*-3,4'-bipyrazol-5'-ol,
3',5-Dimethyl-1'-(4-methyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-phenyl-1'*H*,2*H*-3,4'-bipyrazol-5'-ol,
2-(4-Chlorphenyl)-3',5-dimethyl-1'-(4-phenyl-1,3-thiazol-2-yl)-1'*H*,2*H*-3,4'-bipyrazol-5'-ol
und
2-*tert*.-Butyl-1'-[4-(4-chlorphenyl)-1,3-thiazol-2-yl]-3',5-dimethyl-1'*H*,2*H*-3,4'-bipyrazol-5'-ol.

Erfindungsgemäße Verbindungen sind die Verbindungen der Formel (I) und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze, die von Formel (I) umfassten Verbindungen der nachfolgend genannten Formeln und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze sowie die von Formel (I) umfassten, nachfolgend als Ausführungsbeispiele genannten Verbindungen und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze, soweit es sich bei den von Formel (I) umfassten, nachfolgend genannten Verbindungen nicht bereits um Salze, Solvate und Solvate der Salze handelt.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in Abhängigkeit von ihrer Struktur in stereoisomeren Formen (Enantiomere, Diastereomere) existieren. Die Erfindung umfasst deshalb die Enantiomeren oder Diastereomeren und ihre jeweiligen Mischungen. Aus solchen Mischungen von Enantiomeren und/oder Diastereomeren lassen sich die stereoisomer einheitlichen Bestandteile in bekannter Weise isolieren.

Sofern die erfindungsgemäßen Verbindungen in tautomeren Formen vorkommen können, umfasst die vorliegende Erfindung sämtliche tautomere Formen.

Als Salze sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen bevorzugt. Umfasst sind auch Salze, die für pharmazeutische Anwendungen selbst nicht geeignet sind, jedoch beispielsweise für die Isolierung oder Reinigung der erfindungsgemäßen Verbindungen verwendet werden können.

Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen umfassen Säureadditionssalze von Mineralsäuren, Carbonsäuren und Sulfonsäuren, z.B. Salze der Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Trifluoressigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure und Benzoesäure.

Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen umfassen auch Salze üblicher Basen, wie beispielhaft und vorzugsweise Alkalimetallsalze (z.B. Natrium- und Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z.B. Calcium- und Magnesiumsalze) und Ammoniumsalze, abgeleitet von Ammoniak oder organischen Aminen mit 1 bis 16 C-Atomen, wie beispielhaft und vorzugsweise Ethylamin, Diethylamin, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Monoethanolamin, Diethanolamin, Triethanolamin, Dicyclohexylamin, Dimethylaminoethanol, Prokain, Dibenzylamin, *N*-Methylmorpholin, Arginin, Lysin, Ethylendiamin und *N*-Methylpiperidin.

Als Solvate werden im Rahmen der Erfindung solche Formen der erfindungsgemäßen Verbindungen bezeichnet, welche in festem oder flüssigem Zustand durch Koordination mit Lösungsmittelmolekülen einen Komplex bilden. Hydrate sind eine spezielle Form der Solvate, bei denen die Koordination mit Wasser erfolgt. Als Solvate sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung Hydrate bevorzugt.

Außerdem umfasst die vorliegende Erfindung auch Prodrugs der erfindungsgemäßen Verbindungen. Der Begriff "Prodrugs" umfasst Verbindungen, welche selbst biologisch aktiv oder inaktiv

sein können, jedoch während ihrer Verweilzeit im Körper zu erfindungsgemäßen Verbindungen umgesetzt werden (beispielsweise metabolisch oder hydrolytisch).

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung haben die Substituenten, soweit nicht anders spezifiziert, die folgende Bedeutung:

$(C_1\text{-}C_6)$-Alkyl und $(C_1\text{-}C_4)$-Alkyl stehen im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 6 bzw. 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methyl, Ethyl, *n*-Propyl, Isopropyl, *n*-Butyl, *iso*-Butyl, *sec.*-Butyl, *tert.*-Butyl, 1-Ethylpropyl, *n*-Pentyl und *n*-Hexyl.

$(C_1\text{-}C_6)$-Alkoxy und $(C_1\text{-}C_4)$-Alkoxy stehen im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 6 bzw. 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkoxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methoxy, Ethoxy, *n*-Propoxy, Isopropoxy, *n*-Butoxy, *tert.*-Butoxy, *n*-Pentoxy und *n*-Hexoxy.

Mono-$(C_1\text{-}C_6)$-alkylamino und Mono-$(C_1\text{-}C_4)$-alkylamino stehen im Rahmen der Erfindung für eine Amino-Gruppe mit einem geradkettigen oder verzweigten Alkylsubstituenten, der 1 bis 6 bzw. 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweist. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Monoalkylamino-Rest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methylamino, Ethylamino, *n*-Propylamino, Isopropylamino, *n*-Butylamino, *tert.*-Butylamino, *n*-Pentylamino und *n*-Hexylamino.

Di-$(C_1\text{-}C_6)$-alkylamino und Di-$(C_1\text{-}C_4)$-alkylamino stehen im Rahmen der Erfindung für eine Amino-Gruppe mit zwei gleichen oder verschiedenen geradkettigen oder verzweigten Alkylsubstituenten, die jeweils 1 bis 6 bzw. 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweisen. Bevorzugt sind geradkettige oder verzweigte Dialkylamino-Reste mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: *N,N*-Dimethylamino, *N,N*-Diethylamino, *N*-Ethyl-*N*-methylamino, *N*-Methyl-*N*-*n*-propylamino, *N*-Isopropyl-*N*-*n*-propylamino, *N,N*-Diisopropylamino, *N*-*n*-Butyl-*N*-methylamino, *N*-*tert.*-Butyl-*N*-methylamino, *N*-Methyl-*N*-*n*-pentylamino und *N*-*n*-Hexyl-*N*-methylamino.

$(C_1\text{-}C_6)$-Alkoxycarbonyl und $(C_1\text{-}C_4)$-Alkoxycarbonyl stehen im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 6 bzw. 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, der über eine Carbonylgruppe verknüpft ist. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkoxycarbonyl-Rest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen in der Alkoxygruppe. Beispielhaft und vorzugsweise seien

genannt: Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, *n*-Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl, *n*-Butoxycarbonyl und *tert.*-Butoxycarbonyl.

$(C_3$-$C_7)$-Cycloalkyl und $(C_3$-$C_6)$-Cycloalkyl stehen im Rahmen der Erfindung für einen monocyclischen, gesättigten Carbocyclus mit 3 bis 7 bzw. 3 bis 6 Ring-Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl und Cycloheptyl.

4- bis 10-gliedriges Heterocycloalkyl steht im Rahmen der Erfindung für einen mono- oder gegebenenfalls bicyclischen, gesättigten oder eine Doppelbindung enthaltenden Heterocyclus mit insgesamt 4 bis 10 Ringatomen, der ein oder zwei Ring-Heteroatome aus der Reihe N, O und/oder S enthält und über ein Ring-Kohlenstoffatom oder gegebenenfalls ein Ring-Stickstoffatom verknüpft ist. Beispielhaft seien genannt: Azetidinyl, Oxetanyl, Thietanyl, Pyrrolidinyl, Pyrrolinyl, Pyrazolidinyl, Dihydropyrazolyl, Tetrahydrofuranyl, Thiolanyl, 1,3-Oxazolidinyl, 1,3-Thiazolidinyl, Piperidinyl, Tetrahydropyridyl, Piperazinyl, Tetrahydropyranyl, Dihydropyranyl, Tetrahydrothiopyranyl, 1,3-Dioxanyl, 1,4-Dioxanyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Hexahydroazepinyl, Hexahydro-1,4-diazepinyl, Octahydroazocinyl, Octahydropyrrolo[3,4-b]pyrrolyl, Octahydroisoindolyl, Octahydropyrrolo[3,4-b]pyridyl, Hexahydropyrrolo[3,4-c]pyridyl, Octahydropyrrolo[1,2-a]pyrazinyl, Decahydroisochinolinyl, Octahydropyrido[1,2-a]pyrazinyl, 7-Azabicyclo[2.2.1]heptanyl, 3-Azabicyclo[3.2.0]heptanyl, 3-Azabicyclo[3.2.1]octanyl, 8-Azabicyclo[3.2.1]octanyl, 8-Oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octanyl. Bevorzugt im Rahmen der Erfindung ist ein monocyclischer, gesättigter 4- bis 7-gliedriger Heterocycloalkyl-Rest mit insgesamt 4 bis 7 Ringatomen, der ein oder zwei Ring-Heteroatome aus der Reihe N, O und/oder S enthält und über ein Ring-Kohlenstoffatom oder gegebenenfalls ein Ring-Stickstoffatom verknüpft ist. Beispielhaft seien genannt: Azetidinyl, Oxetanyl, Thietanyl, Pyrrolidinyl, Pyrazolidinyl, Tetrahydrofuranyl, Thiolanyl, 1,3-Oxazolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Tetrahydropyranyl, Tetrahydrothiopyranyl, 1,3-Dioxanyl, 1,4-Dioxanyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Hexahydroazepinyl, Hexahydro-1,4-diazepinyl. Besonders bevorzugt ist ein 4- bis 6-gliedriger Heterocycloalkyl-Rest mit insgesamt 4 bis 6 Ringatomen, der ein oder zwei Ring-Heteroatome aus der Reihe N und/oder O enthält, wie beispielsweise Pyrrolidinyl, Tetrahydrofuranyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Tetrahydropyranyl und Morpholinyl.

5- oder 6-gliedriges Heteroaryl steht im Rahmen der Erfindung für einen aromatischen Heterocyclus (Heteroaromaten) mit insgesamt 5 bzw. 6 Ringatomen, der bis zu vier gleiche oder verschiedene Ring-Heteroatome aus der Reihe N, O und/oder S enthält und über ein Ring-Kohlenstoffatom oder gegebenenfalls über ein Ring-Stickstoffatom verknüpft ist. Beispielhaft seien genannt: Furyl, Pyrrolyl, Thienyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Isothiazolyl, Triazolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Tetrazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Triazinyl.

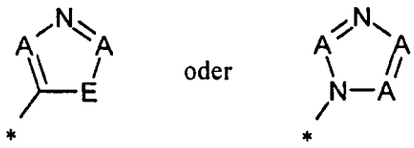
Bevorzugt sind 5- oder 6-gliedrige Heteroaryl-Reste mit bis zu drei Ring-Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S, wie beispielsweise Furyl, Thienyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Isothiazolyl, Isoxazolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Triazolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl.

Halogen schließt im Rahmen der Erfindung Fluor, Chlor, Brom und Iod ein. Bevorzugt sind Fluor, Chlor und Brom, besonders bevorzugt Fluor und Chlor.

Wenn Reste in den erfindungsgemäßen Verbindungen substituiert sind, können die Reste, soweit nicht anders spezifiziert, ein- oder mehrfach substituiert sein. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung gilt, dass für alle Reste, die mehrfach auftreten, deren Bedeutung unabhängig voneinander ist. Eine Substitution mit ein, zwei oder drei gleichen oder verschiedenen Substituenten ist bevorzugt. Besonders bevorzugt ist die Substitution mit einem oder zwei gleichen oder verschiedenen Substituenten.

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der Formel (I), in welcher

R^1 für eine Heteroaryl-Gruppe der Formel



steht, worin

* die Verknüpfungsstelle mit dem Dihydropyrazolon-Ring bedeutet,

A bei jedem einzelnen Auftreten C-R^4 oder N bedeutet, wobei maximal zwei Ringglieder A zugleich für N stehen, worin

R^4 in jedem einzelnen Fall, unabhängig voneinander, für Wasserstoff oder einen Substituenten ausgewählt aus der Reihe Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Nitro, (C_1-C_6)-Alkyl, Hydroxy, (C_1-C_6)-Alkoxy, Trifluormethoxy, Amino, Mono-(C_1-C_6)-alkylamino, Di-(C_1-C_6)-alkylamino, Hydroxycarbonyl und (C_1-C_6)-Alkoxycarbonyl steht,

wobei der genannte (C_1-C_6)-Alkyl-Rest seinerseits bis zu dreifach, gleich oder verschieden, mit Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Hydroxy, Trifluormethoxy, (C_1-C_4)-Alkoxy, Amino, Mono-(C_1-C_4)-alkylamino, Di-(C_1-C_4)-

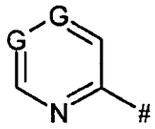
alkylamino, Hydroxycarbonyl und/oder (C_1-C_4)-Alkoxycarbonyl substituiert sein kann,

und

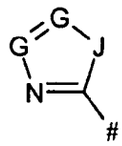
E O, S oder N-R^5 bedeutet, worin

R^5 für Wasserstoff oder (C_1-C_6)-Alkyl steht,

R^2 für eine Heteroaryl-Gruppe der Formel



oder



steht, worin

die Verknüpfungsstelle mit dem Dihydropyrazolon-Ring bedeutet,

G jeweils C-R^6 oder N bedeutet, wobei nicht mehr als eines der beiden Ringglieder G für N steht, worin

R^6 in jedem einzelnen Fall, unabhängig voneinander, für Wasserstoff oder einen Substituenten ausgewählt aus der Reihe Fluor, Chlor, Brom, Cyano, (C_1-C_6)-Alkyl, (C_3-C_6)-Cycloalkyl, 4- bis 6-gliedriges Heterocycloalkyl, Phenyl, 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl, -C(=O)-OR^{10}, -C(=O)-$NR^{11}R^{12}$, -O-C(=O)-R^{13}, -O-C(=O)-$NR^{14}R^{15}$, -NR^{16}-C(=O)-R^{17}, -NR^{18}-C(=O)-OR^{19}, -NR^{20}-C(=O)-$NR^{21}R^{22}$, -NR^{23}-SO_2-R^{24}, -OR^{28} und -$NR^{30}R^{31}$ steht, worin

(*i*) (C_1-C_6)-Alkyl seinerseits ein- bis dreifach, gleich oder verschieden, mit Resten ausgewählt aus der Reihe Fluor, Chlor, Brom, Cyano, (C_3-C_6)-Cycloalkyl, 4- bis 6-gliedriges Heterocycloalkyl, Phenyl, 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl, -C(=O)-OR^{10}, -C(=O)-$NR^{11}R^{12}$, -O-C(=O)-R^{13}, -O-C(=O)-$NR^{14}R^{15}$, -NR^{16}-C(=O)-R^{17}, -NR^{18}-C(=O)-OR^{19}, -NR^{20}-C(=O)-$NR^{21}R^{22}$, -NR^{23}-SO_2-R^{24}, -OR^{28} und -$NR^{30}R^{31}$ substituiert sein kann,

wobei die letztgenannten Cycloalkyl-, Heterocycloalkyl-, Phenyl- und Heteroaryl-Reste ihrerseits jeweils bis zu zweifach, gleich oder verschieden, mit Fluor, Chlor, Brom, Cyano, (C_1-C_4)-Alkyl, Trifluor-

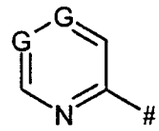
alkylamino, Hydroxycarbonyl und/oder (C_1-C_4)-Alkoxycarbonyl substituiert sein kann,

und

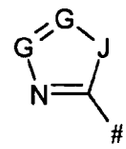
E O, S oder N-R^5 bedeutet, worin

R^5 für Wasserstoff oder (C_1-C_6)-Alkyl steht,

R^2 für eine Heteroaryl-Gruppe der Formel



oder



steht, worin

die Verknüpfungsstelle mit dem Dihydropyrazolon-Ring bedeutet,

G jeweils C-R^6 oder N bedeutet, wobei nicht mehr als eines der beiden Ringglieder G für N steht, worin

R^6 in jedem einzelnen Fall, unabhängig voneinander, für Wasserstoff oder einen Substituenten ausgewählt aus der Reihe Fluor, Chlor, Brom, Cyano, (C_1-C_6)-Alkyl, (C_3-C_6)-Cycloalkyl, 4- bis 6-gliedriges Heterocycloalkyl, Phenyl, 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl, -C(=O)-OR^{10}, -C(=O)-$NR^{11}R^{12}$, -O-C(=O)-R^{13}, -O-C(=O)-$NR^{14}R^{15}$, -NR^{16}-C(=O)-R^{17}, -NR^{18}-C(=O)-OR^{19}, -NR^{20}-C(=O)-$NR^{21}R^{22}$, -NR^{23}-SO_2-R^{24}, -OR^{28} und -$NR^{30}R^{31}$ steht, worin

(*i*) (C_1-C_6)-Alkyl seinerseits ein- bis dreifach, gleich oder verschieden, mit Resten ausgewählt aus der Reihe Fluor, Chlor, Brom, Cyano, (C_3-C_6)-Cycloalkyl, 4- bis 6-gliedriges Heterocycloalkyl, Phenyl, 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl, -C(=O)-OR^{10}, -C(=O)-$NR^{11}R^{12}$, -O-C(=O)-R^{13}, -O-C(=O)-$NR^{14}R^{15}$, -NR^{16}-C(=O)-R^{17}, -NR^{18}-C(=O)-OR^{19}, -NR^{20}-C(=O)-$NR^{21}R^{22}$, -NR^{23}-SO_2-R^{24}, -OR^{28} und -$NR^{30}R^{31}$ substituiert sein kann,

wobei die letztgenannten Cycloalkyl-, Heterocycloalkyl-, Phenyl- und Heteroaryl-Reste ihrerseits jeweils bis zu zweifach, gleich oder verschieden, mit Fluor, Chlor, Brom, Cyano, (C_1-C_4)-Alkyl, Trifluor-

methyl, Hydroxy, (C_1-C_4)-Alkoxy, Trifluormethoxy, Oxo, Amino, Mono-(C_1-C_4)-alkylamino, Di-(C_1-C_4)-alkylamino, Hydroxycarbonyl und/oder (C_1-C_4)-Alkoxycarbonyl substituiert sein können,

(*ii*) (C_3-C_6)-Cycloalkyl, 4- bis 6-gliedriges Heterocycloalkyl, Phenyl und 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl ihrerseits jeweils ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, mit Fluor, Chlor, Brom, Cyano, (C_1-C_4)-Alkyl, Trifluormethyl, Hydroxy, (C_1-C_4)-Alkoxy, Trifluormethoxy, Oxo, Amino, Mono-(C_1-C_4)-alkylamino, Di-(C_1-C_4)-alkylamino, Hydroxycarbonyl und/oder (C_1-C_4)-Alkoxycarbonyl substituiert sein können,

(*iii*) R^{10}, R^{11}, R^{13}, R^{14}, R^{17}, R^{19}, R^{21}, R^{24}, R^{28} und R^{30} unabhängig voneinander bei jedem einzelnen Auftreten für einen Rest ausgewählt aus der Reihe Wasserstoff, (C_1-C_6)-Alkyl, (C_3-C_6)-Cycloalkyl, 4- bis 6-gliedriges Heterocycloalkyl, Phenyl und 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl stehen, wobei

(C_3-C_6)-Cycloalkyl, 4- bis 6-gliedriges Heterocycloalkyl, Phenyl und 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl ihrerseits jeweils bis zu dreifach, gleich oder verschieden, mit Fluor, Chlor, Brom, Cyano, (C_1-C_4)-Alkyl, Trifluormethyl, Hydroxy, (C_1-C_4)-Alkoxy, Trifluormethoxy, Oxo, Amino, Mono-(C_1-C_4)-alkylamino, Di-(C_1-C_4)-alkylamino, Hydroxycarbonyl und/oder (C_1-C_4)-Alkoxycarbonyl substituiert sein können

und

(C_1-C_6)-Alkyl ein- bis dreifach, gleich oder verschieden, mit Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Hydroxy, Trifluormethoxy, (C_1-C_4)-Alkoxy, Amino, Mono-(C_1-C_4)-alkylamino, Di-(C_1-C_4)-alkylamino, Hydroxycarbonyl, (C_1-C_4)-Alkoxycarbonyl, (C_3-C_6)-Cycloalkyl, 4- bis 6-gliedrigem Heterocycloalkyl, Phenyl und/oder 5- oder 6-gliedrigem Heteroaryl substituiert sein kann,

(*iv*) R^{12}, R^{15}, R^{16}, R^{18}, R^{20}, R^{22}, R^{23} und R^{31} unabhängig voneinander bei jedem einzelnen Auftreten für einen Rest ausgewählt aus der Reihe Wasserstoff und (C_1-C_6)-Alkyl stehen,

wobei (C_1-C_6)-Alkyl ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, mit Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Hydroxy, Trifluormethoxy, (C_1-C_4)-Alkoxy, Amino, Mono-(C_1-C_4)-alkylamino, Di-(C_1-C_4)-alkylamino, Hydroxycarbonyl und/oder (C_1-C_4)-Alkoxycarbonyl substituiert sein kann,

und/oder worin

(*v*) R^{11} und R^{12}, R^{14} und R^{15}, R^{16} und R^{17}, R^{18} und R^{19}, R^{20} und R^{21}, R^{21} und R^{22}, R^{23} und R^{24} sowie R^{30} und R^{31} jeweils paarweise zusammen mit den Atomen, an die sie gebunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen Heterocycloalkyl-Ring bilden können, welcher ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, mit Fluor, Chlor, Brom, Cyano, (C_1-C_4)-Alkyl, Trifluormethyl, Hydroxy, (C_1-C_4)-Alkoxy, Trifluormethoxy, Oxo, Amino, Mono-(C_1-C_4)-alkylamino, Di-(C_1-C_4)-alkylamino, Hydroxycarbonyl und/oder (C_1-C_4)-Alkoxycarbonyl substituiert sein kann,

und

J O oder S bedeutet,

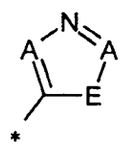
und

R^3 für Wasserstoff oder Methyl steht,

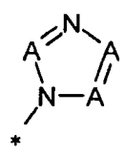
sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind auch Verbindungen der Formel (I), in welcher

R^1 für eine Heteroaryl-Gruppe der Formel



oder



steht, worin

* die Verknüpfungsstelle mit dem Dihydropyrazolon-Ring bedeutet,

A bei jedem einzelnen Auftreten C-R^4 oder N bedeutet, wobei maximal eines der Ringglieder A für N steht, worin

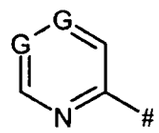
R^4 in jedem einzelnen Fall, unabhängig voneinander, für Wasserstoff oder einen Substituenten ausgewählt aus der Reihe Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Nitro, (C_1-C_6)-Alkyl, Hydroxy, (C_1-C_6)-Alkoxy, Trifluormethoxy, Amino, Mono-(C_1-C_6)-alkylamino, Di-(C_1-C_6)-alkylamino, Hydroxycarbonyl und (C_1-C_6)-Alkoxycarbonyl steht,

wobei der genannte (C_1-C_6)-Alkyl-Rest seinerseits bis zu dreifach, gleich oder verschieden, mit Fluor, Hydroxy, Trifluormethoxy, (C_1-C_4)-Alkoxy, Amino, Mono-(C_1-C_4)-alkylamino, Di-(C_1-C_4)-alkylamino, Hydroxycarbonyl und/oder (C_1-C_4)-Alkoxycarbonyl substituiert sein kann,

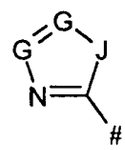
und

E O oder S bedeutet,

R^2 für eine Heteroaryl-Gruppe der Formel



oder



steht, worin

die Verknüpfungsstelle mit dem Dihydropyrazolon-Ring bedeutet,

G jeweils C-R^6 oder N bedeutet, wobei nicht mehr als eines der beiden Ringglieder G für N steht, worin

R^6 in jedem einzelnen Fall, unabhängig voneinander, für Wasserstoff oder einen Substituenten ausgewählt aus der Reihe Fluor, Chlor, Brom, Cyano, (C_1-C_6)-Alkyl, (C_3-C_6)-Cycloalkyl, 4- bis 6-gliedriges Heterocycloalkyl, Phenyl, 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl, -C(=O)-OR^{10}, -C(=O)-$NR^{11}R^{12}$, -NR^{16}-C(=O)-R^{17}, -NR^{18}-C(=O)-OR^{19}, -OR^{28} und -$NR^{30}R^{31}$ steht, worin

(*i*) (C_1-C_6)-Alkyl seinerseits ein- bis dreifach, gleich oder verschieden, mit Resten ausgewählt aus der Reihe Fluor, (C_3-C_6)-Cycloalkyl, 4- bis 6-gliedriges Heterocycloalkyl, 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl,

-C(=O)-OR[10], -C(=O)-NR[11]R[12], -NR[16]-C(=O)-R[17], -NR[18]-C(=O)-OR[19], -OR[28] und -NR[30]R[31] substituiert sein kann,

wobei die letztgenannten Cycloalkyl-, Heterocycloalkyl- und Heteroaryl-Reste ihrerseits jeweils bis zu zweifach, gleich oder verschieden, mit Fluor, Chlor, Brom, Cyano, (C_1-C_4)-Alkyl, Trifluormethyl, Hydroxy, (C_1-C_4)-Alkoxy, Trifluormethoxy, Oxo, Amino, Mono-(C_1-C_4)-alkylamino, Di-(C_1-C_4)-alkylamino, Hydroxycarbonyl und/oder (C_1-C_4)-Alkoxycarbonyl substituiert sein können,

(*ii*) (C_3-C_6)-Cycloalkyl, 4- bis 6-gliedriges Heterocycloalkyl, Phenyl und 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl ihrerseits jeweils ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, mit Fluor, Chlor, Brom, Cyano, (C_1-C_6)-Alkyl, Hydroxy, (C_1-C_4)-Alkoxy, Trifluormethoxy, Oxo, Amino, Mono-(C_1-C_4)-alkylamino, Di-(C_1-C_4)-alkylamino, Hydroxycarbonyl und/oder (C_1-C_4)-Alkoxycarbonyl substituiert sein können,

wobei (C_1-C_6)-Alkyl seinerseits bis zu dreifach, gleich oder verschieden, mit Fluor, Hydroxy, (C_1-C_4)-Alkoxy, Amino, Mono-(C_1-C_4)-alkylamino, Di-(C_1-C_4)-alkylamino, Hydroxycarbonyl, (C_1-C_4)-Alkoxycarbonyl, (C_3-C_6)-Cycloalkyl, 4- bis 6-gliedrigem Heterocycloalkyl, Phenyl und/oder 5- oder 6-gliedrigem Heteroaryl substituiert sein kann,

(*iii*) R^{10}, R^{11}, R^{17}, R^{19}, R^{28} und R^{30} unabhängig voneinander bei jedem einzelnen Auftreten für einen Rest ausgewählt aus der Reihe Wasserstoff, (C_1-C_6)-Alkyl, (C_3-C_6)-Cycloalkyl und 4- bis 6-gliedriges Heterocycloalkyl stehen, wobei

(C_3-C_6)-Cycloalkyl und 4- bis 6-gliedriges Heterocycloalkyl ihrerseits jeweils bis zu dreifach, gleich oder verschieden, mit Fluor, (C_1-C_4)-Alkyl, Trifluormethyl, Hydroxy, (C_1-C_4)-Alkoxy, Oxo, Amino, Mono-(C_1-C_4)-alkylamino, Di-(C_1-C_4)-alkylamino, Hydroxycarbonyl und/oder (C_1-C_4)-Alkoxycarbonyl substituiert sein können

und

(C_1-C_6)-Alkyl ein- bis dreifach, gleich oder verschieden, mit Fluor, Hydroxy, (C_1-C_4)-Alkoxy, Amino, Mono-(C_1-C_4)-alkylamino, Di-(C_1-

C_4)-alkylamino, Hydroxycarbonyl, (C_1-C_4)-Alkoxycarbonyl, (C_3-C_6)-Cycloalkyl, 4- bis 6-gliedrigem Heterocycloalkyl, Phenyl und/oder 5- oder 6-gliedrigem Heteroaryl substituiert sein kann,

(*iv*) R^{12}, R^{16}, R^{18} und R^{31} unabhängig voneinander bei jedem einzelnen Auftreten für einen Rest ausgewählt aus der Reihe Wasserstoff und (C_1-C_6)-Alkyl stehen,

wobei (C_1-C_6)-Alkyl ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, mit Fluor, Hydroxy, (C_1-C_4)-Alkoxy, Amino, Mono-(C_1-C_4)-alkylamino, Di-(C_1-C_4)-alkylamino, Hydroxycarbonyl und/oder (C_1-C_4)-Alkoxycarbonyl substituiert sein kann,

und/oder worin

(*v*) R^{11} und R^{12}, R^{16} und R^{17}, R^{18} und R^{19} sowie R^{30} und R^{31} jeweils paarweise zusammen mit den Atomen, an die sie gebunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen Heterocycloalkyl-Ring bilden können, welcher ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, mit Fluor, (C_1-C_4)-Alkyl, Trifluormethyl, Hydroxy, (C_1-C_4)-Alkoxy, Oxo, Amino, Mono-(C_1-C_4)-alkylamino, Di-(C_1-C_4)-alkylamino, Hydroxycarbonyl und/oder (C_1-C_4)-Alkoxycarbonyl substituiert sein kann,

und

J O oder S bedeutet,

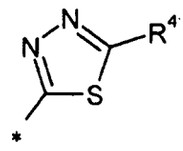
und

R^3 für Wasserstoff steht,

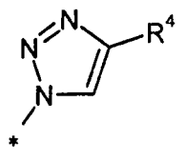
sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

Besonders bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der Formel (I), in welcher

R^1 für eine Heteroaryl-Gruppe der Formel



oder



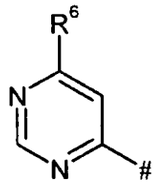
steht, worin

* die Verknüpfungsstelle mit dem Dihydropyrazolon-Ring bedeutet

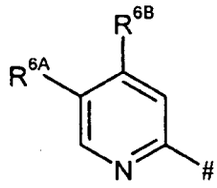
und

R^4 Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Cyano, (C_1-C_4)-Alkyl, Trifluormethyl, Hydroxymethyl, (C_1-C_4)-Alkoxy, Trifluormethoxy, Hydroxycarbonyl oder (C_1-C_4)-Alkoxycarbonyl bedeutet,

R^2 für eine Heteroaryl-Gruppe der Formel



oder



steht, worin

\# die Verknüpfungsstelle mit dem Dihydropyrazolon-Ring bedeutet

und

R^6, R^{6A} und R^{6B} gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff oder einen Substituenten ausgewählt aus der Reihe Fluor, Chlor, Brom, Cyano, (C_1-C_6)-Alkyl, Trifluormethyl, Hydroxy, (C_1-C_6)-Alkoxy, Trifluormethoxy, Amino, Mono-(C_1-C_4)-alkylamino, Di-(C_1-C_4)-alkylamino, Hydroxycarbonyl, (C_1-C_4)-Alkoxycarbonyl, 4- bis 6-gliedriges Heterocycloalkyl, Phenyl und 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl bedeuten, wobei

(C_1-C_6)-Alkyl seinerseits mit Hydroxy, (C_1-C_4)-Alkoxy oder Amino

und

4- bis 6-gliedriges Heterocycloalkyl, Phenyl und 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl ihrerseits jeweils ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, mit Fluor, Chlor,

Brom, Cyano, (C_1-C_4)-Alkyl, Trifluormethyl, Hydroxy, (C_1-C_4)-Alkoxy, Trifluormethoxy, Oxo, Amino, Mono-(C_1-C_4)-alkylamino, Di-(C_1-C_4)-alkylamino, Hydroxycarbonyl und/oder (C_1-C_4)-Alkoxycarbonyl

substituiert sein können,

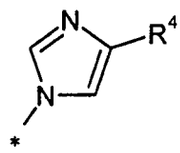
und

R^3 für Wasserstoff steht,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

Gleichfalls besonders bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der Formel (I), in welcher

R^1 für eine Heteroaryl-Gruppe der Formel



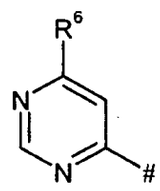
steht, worin

* die Verknüpfungsstelle mit dem Dihydropyrazolon-Ring bedeutet

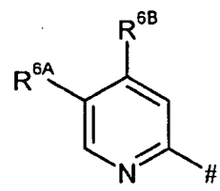
und

R^4 Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Cyano, (C_1-C_4)-Alkyl, Trifluormethyl, Hydroxymethyl, (C_1-C_4)-Alkoxy, Trifluormethoxy, Hydroxycarbonyl oder (C_1-C_4)-Alkoxycarbonyl bedeutet,

R^2 für eine Heteroaryl-Gruppe der Formel



oder



steht, worin

\# die Verknüpfungsstelle mit dem Dihydropyrazolon-Ring bedeutet

und

R^6, R^{6A} und R^{6B} gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff oder einen Substituenten ausgewählt aus der Reihe Fluor, Chlor, Brom, Cyano, (C_1-C_6)-Alkyl, Trifluormethyl, Hydroxy, (C_1-C_6)-Alkoxy, Trifluormethoxy, Amino, Mono-(C_1-C_4)-alkylamino, Di-(C_1-C_4)-alkylamino, Hydroxycarbonyl, (C_1-C_4)-Alkoxycarbonyl und 4- bis 6-gliedriges Heterocycloalkyl bedeuten, wobei

(C_1-C_6)-Alkyl seinerseits mit Hydroxy, (C_1-C_4)-Alkoxy oder Amino

und

4- bis 6-gliedriges Heterocycloalkyl seinerseits ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, mit Fluor, Cyano, (C_1-C_4)-Alkyl, Trifluormethyl, Hydroxy, (C_1-C_4)-Alkoxy, Oxo, Amino, Mono-(C_1-C_4)-alkylamino, Di-(C_1-C_4)-alkylamino, Hydroxycarbonyl und/oder (C_1-C_4)-Alkoxycarbonyl

substituiert sein kann,

und

R^3 für Wasserstoff steht,

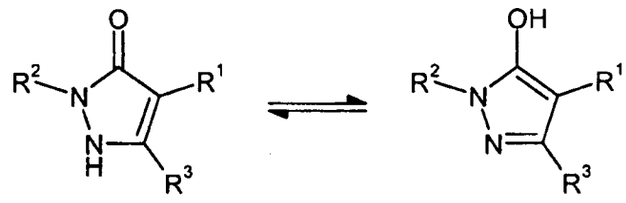
sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

Die in den jeweiligen Kombinationen bzw. bevorzugten Kombinationen von Resten im einzelnen angegebenen Reste-Definitionen werden unabhängig von den jeweiligen angegebenen Kombinationen der Reste beliebig auch durch Reste-Definitionen anderer Kombinationen ersetzt.

Ganz besonders bevorzugt sind Kombinationen von zwei oder mehreren der oben genannten Vorzugsbereiche.

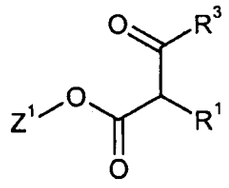
Die erfindungsgemäßen 1,2-Dihydropyrazol-3-on-Derivate der Formel (I) können auch in der tautomeren 1*H*-Pyrazol-5-ol-Form (I') vorliegen (siehe nachfolgendes Schema 1); beide tautomeren Formen werden von der vorliegenden Erfindung ausdrücklich umfasst.

Schema 1



(I) (I')

Weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I), dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel (II)

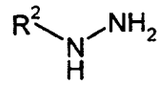


(II),

in welcher R^1 und R^3 die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen und

Z^1 für Methyl oder Ethyl steht,

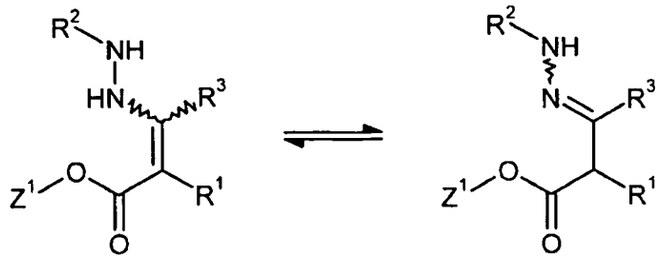
in einem inerten Lösungsmittel gegebenenfalls in Gegenwart einer Säure mit einer Verbindung der Formel (III)



(III),

in welcher R^2 die oben angegebene Bedeutung aufweist,

zu Verbindungen der Formel (IV)



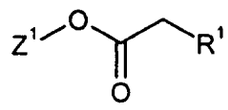
(IV)

in welcher Z^1, R^1, R^2 und R^3 die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen,

umsetzt, welche bereits unter diesen Reaktionsbedingungen oder in einem nachfolgenden Reaktionsschritt unter dem Einfluss einer Base zu den Verbindungen der Formel (I) cyclisieren,

und die Verbindungen der Formel (I) gegebenenfalls mit den entsprechenden (i) Lösungsmitteln und/oder (ii) Basen oder Säuren in ihre Solvate, Salze und/oder Solvate der Salze überführt.

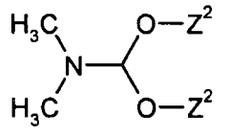
Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I), in welcher R^3 Wasserstoff bedeutet, können auch dadurch hergestellt werden, dass man zunächst eine Verbindung der Formel (V)



(V),

in welcher Z^1 und R^1 die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen,

mit einer Verbindung der Formel (VI)

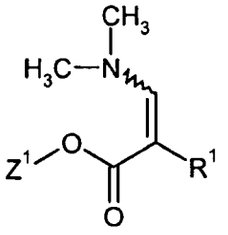


(VI),

in welcher

Z^2 für Methyl oder Ethyl steht,

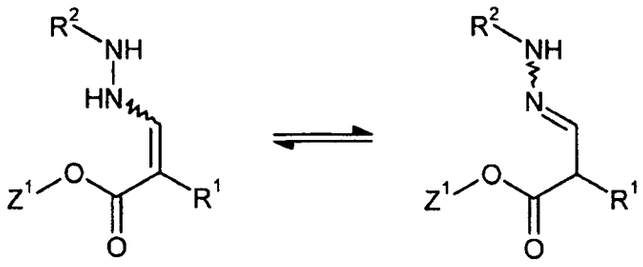
zu Verbindungen der Formel (VII)



(VII),

in welcher Z^1 und R^1 die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen,

kondensiert und anschließend in Gegenwart einer Säure mit einer Verbindung der Formel (III) zu Verbindungen der Formel (IV-A)



(IV-A)

in welcher Z^1, R^1 und R^2 die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen,

umsetzt, welche bereits unter diesen Reaktionsbedingungen oder in einem nachfolgenden Reaktionsschritt unter dem Einfluss einer Base zu den Verbindungen der Formel (I), worin R^3 für Wasserstoff steht, cyclisieren.

Weitere erfindungsgemäße Verbindungen können gegebenenfalls auch hergestellt werden durch Umwandlungen von funktionellen Gruppen einzelner Substituenten, insbesondere den unter R^1 und R^2 aufgeführten, ausgehend von den nach obigen Verfahren erhaltenen Verbindungen der Formel (I). Diese Umwandlungen werden nach üblichen, dem Fachmann bekannten Methoden durchgeführt und umfassen beispielsweise Reaktionen wie nukleophile oder elektrophile Substitution, Oxidation, Reduktion, Hydrierung, Übergangsmetall-katalysierte Kupplungsreaktionen, Alkylierung, Acylierung, Aminierung, Veresterung, Esterspaltung, Veretherung, Etherspaltung, Bildung von Carbonamiden, Sulfonamiden, Carbamaten und Harnstoffen, sowie die Einführung und Entfernung temporärer Schutzgruppen.

Als inerte Lösungsmittel für die Verfahrensschritte (II) + (III) → (IV), (IV) → (I), (VII) + (III) → (IV-A) und (IV-A) → (I) eignen sich insbesondere Ether wie Diethylether, Methyl-tert.-butylether, 1,2-Dimethoxyethan, Tetrahydrofuran und Dioxan, oder Alkohole wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, iso-Propanol, n-Butanol und tert.-Butanol. Bevorzugt werden Methanol, Ethanol, Tetrahydrofuran oder Gemische dieser Lösungsmittel eingesetzt.

Der Verfahrensschritt (V) + (VI) → (VII) wird bevorzugt in Dimethylformamid als Lösungsmittel oder auch in Gegenwart eines Überschusses an (VI) ohne weiteres Lösungsmittel durchgeführt. Gegebenenfalls kann die Reaktion auch vorteilhaft unter Mikrowellen-Bestrahlung erfolgen. Die Umsetzung geschieht im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von +20°C bis +150°C, bevorzugt bei +80°C bis +120°C [vgl. auch J.P. Bazureau et al., *Synthesis* 1998, 967; *ibid.* 2001 (4), 581].

Die Verfahrensschritte (II) + (III) → (IV) und (VII) + (III) → (IV-A) können gegebenenfalls vorteilhaft unter Zusatz einer Säure durchgeführt werden. Hierfür eignen sich übliche anorganische oder organische Säuren wie beispielsweise Chlorwasserstoff, Essigsäure, Trifluoressigsäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure oder Campher-10-sulfonsäure. Bevorzugt werden Essigsäure oder insbesondere Campher-10-sulfonsäure oder p-Toluolsulfonsäure verwendet.

Die Umsetzung (II) + (III) → (IV) erfolgt im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0°C bis +100°C, bevorzugt bei +10°C bis +50°C. Die Reaktion (VII) + (III) → (IV-A) wird im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von +20°C bis +120°C, bevorzugt bei +50°C bis +100°C durchgeführt.

Die Verfahrenssequenzen (II) + (III) → (IV) → (I) und (VII) + (III) → (IV-A) → (I) können unter zweistufiger Reaktionsführung oder auch als Eintopf-Reaktion, ohne Isolierung der Zwischenstufe (IV) bzw. (IV-A), durchgeführt werden. Für letztere Variante ist insbesondere die Umsetzung der Komponenten unter Mikrowellen-Bestrahlung geeignet; die Reaktion erfolgt hierbei im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von +50°C bis +200°C, bevorzugt bei +100°C bis +180°C.

Teilweise tritt ein Ringschluss zu (I) auch bereits schon bei der Herstellung von (IV) bzw. (IV-A) ein; die Cyclisierung kann dann gegebenenfalls durch *in situ*-Behandlung des Reaktionsgemisches mit einer Base vervollständigt werden.

Als Base für einen solchen separaten Cyclisierungsschritt (IV) → (I) bzw. (IV-A) → (I) eignen sich übliche anorganische oder organische Basen. Hierzu gehören insbesondere Alkalihydroxide wie beispielsweise Natrium- oder Kaliumhydroxid, Alkali- oder Erdalkalicarbonate wie Natrium-, Kalium-, Calcium- oder Cäsiumcarbonat, Alkali-Alkoholate wie Natrium- oder Kaliummethanolat, Natrium- oder Kaliumethanolat oder Natrium- oder Kalium-tert.-butylat, oder Alkalihydride wie Natriumhydrid. Bevorzugt werden Natriummethanolat oder -ethanolat verwendet.

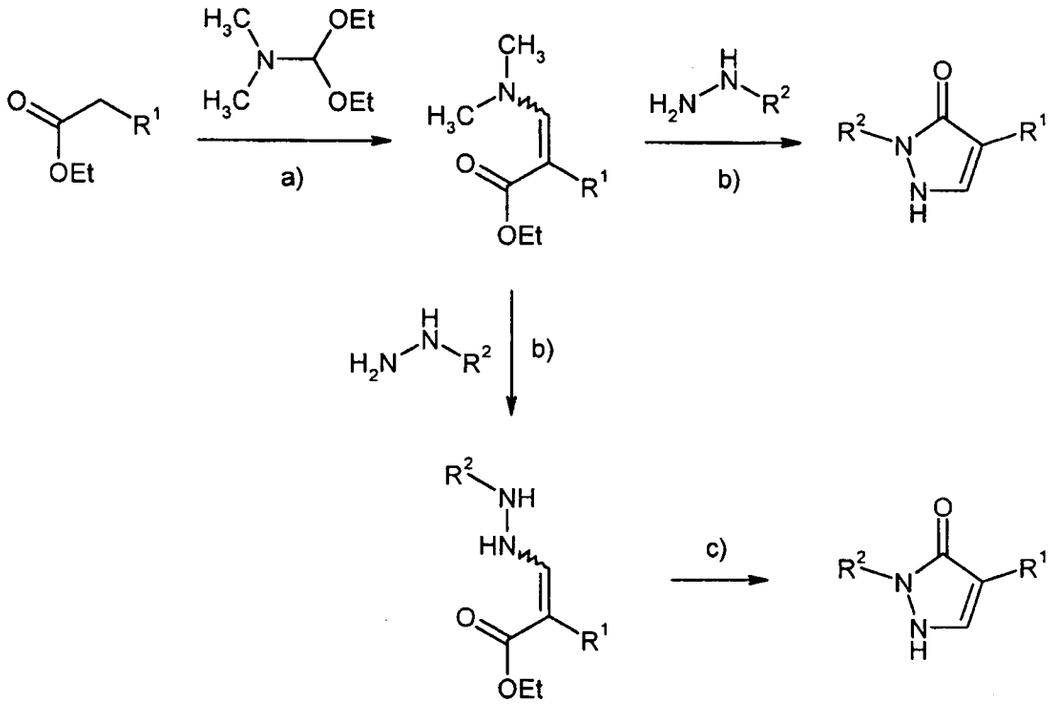
Die Basen-induzierte Umsetzung (IV) → (I) bzw. (IV-A) → (I) erfolgt im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0°C bis +60°C, bevorzugt bei 0°C bis +30°C.

Alle Verfahrensschritte können bei normalem, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z.B. von 0.5 bis 5 bar). Im Allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

Die Verbindungen der Formel (II) können nach literaturüblichen Methoden zur C-Acylierung von Carbonsäureestern aus Verbindungen der Formel (V) hergestellt werden. Die Verbindungen der Formeln (III), (V) und (VI) sind kommerziell erhältlich, literaturbekannt oder können in Analogie zu in der Literatur beschriebenen Verfahren hergestellt werden.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann durch das folgende Reaktionsschema 2 veranschaulicht werden:

Schema 2



[a): DMF, 16 h, +100°C; b): Ethanol, cat. Campher-10-sulfonsäure, +78°C; c): NaOEt, Ethanol, 1 h, RT].

Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen ein nicht vorhersehbares, wertvolles pharmakologisches Wirkspektrum. Sie eignen sich daher zur Verwendung als Arzneimittel zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten bei Menschen und Tieren.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeichnen sich als spezifische Hemmstoffe der HIF-Prolyl-4-Hydroxylasen aus.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können aufgrund ihrer pharmakologischen Eigenschaften zur Behandlung und/oder Prophylaxe von kardiovaskulären Krankheiten, insbesondere von Herzinsuffizienz, koronarer Herzkrankheit, Angina pectoris, Myokardinfarkt, Schlaganfall, Arteriosklerose, essentieller, pulmonaler und maligner Hypertonie sowie peripherer arterieller Verschlusskrankheit eingesetzt werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich weiterhin zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Störungen der Blutbildung, wie z.B. idiopathischen Anämien, renaler Anämie und Anämien in

Begleitung einer Tumor-Erkrankung (insbesondere einer Chemotherapie-induzierten Anämie), einer Infektion (insbesondere HIV-Infektion) oder einer anderen entzündlichen Erkrankung wie z.B. rheumatoider Arthritis. Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind darüber hinaus geeignet zur unterstützenden Behandlung von Anämien infolge Blutverlust, Eisenmangel-Anämie, Vitaminmangel-Anämie (z.B. infolge Vitamin B12-Mangel oder infolge Folsäure-Mangel), hypoplastischer und aplastischer Anämie, hämolytischer Anämie oder zur unterstützenden Behandlung von Anämien in Folge von Eisenverwertungsstörungen (sideroachrestische Anämie) oder Anämien infolge anderer endokriner Störungen (z.B. Hypothyreose).

Die Verbindungen sind ferner geeignet zur Steigerung des Hämatokrits mit dem Ziel der Gewinnung von Blut zur Eigenblutspende vor Operationen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können außerdem zur Behandlung und/oder Prophylaxe von operationsbedingten Ischämiezuständen und deren Folgeerscheinungen nach chirurgischen Eingriffen, insbesondere Eingriffen am Herzen unter Verwendung einer Herz-Lungenmaschine (z.B. Bypass-Operationen, Herzklappen-Implantationen), Eingriffen an den Halsschlagadern, Eingriffen an der Körperschlagader (Aorta) und Eingriffen mit instrumenteller Öffnung oder Durchdringung der Schädelkalotte verwendet werden. Die Verbindungen eignen sich ferner zur allgemeinen Behandlung und/oder Prophylaxe bei chirurgischen Eingriffen mit dem Ziel einer Beschleunigung der Wundheilung und Verkürzung der Rekonvaleszenzzeit.

Die Verbindungen sind darüber hinaus zur Behandlung und Prophylaxe von Folgeerscheinungen akuter und protrahierter Ischämiezustände des Gehirns geeignet (z.B. Schlaganfall, Geburtsasphyxie).

Die Verbindungen können ferner zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krebs und zur Behandlung und/oder Prophylaxe einer im Zuge der Behandlung von Krebs auftretenden Beeinträchtigung des Gesundheitszustandes insbesondere nach Therapie mit Zytostatika, Antibiotika und Bestrahlungen eingesetzt werden.

Die Verbindungen eignen sich ferner zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises und anderen den Autoimmunerkrankungen zuzurechnenden Krankheitsformen und insbesondere zur Behandlung und/oder Prophylaxe einer im Zuge der medikamentösen Behandlung derartiger Erkrankungen auftretenden Beeinträchtigung des Gesundheitszustandes.

Weiterhin können die erfindungsgemäßen Verbindungen eingesetzt werden zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen des Auges (z.B. Glaukom), des Gehirns (z.B. Morbus Parkin-

son, Morbus Alzheimer, Demenz, chronisches Schmerzempfinden), von chronischen Nierenerkrankungen, Niereninsuffizienz und akutem Nierenversagen sowie zur Förderung der Wundheilung.

Weiterhin eignen sich die Verbindungen zur Behandlung und/oder Prophylaxe einer insbesondere im höheren Lebensalter gehäuft auftretenden allgemeinen körperlichen Schwäche bis hin zur Kachexie.

Ferner eignen sich die Verbindungen zur Behandlung und/oder Prophylaxe sexueller Dysfunktion.

Außerdem sind die Verbindungen zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Diabetes mellitus und seinen Folgeerkrankungen, wie z.B. diabetischer Makro- und Mikroangiopathie, diabetischer Nephropathie und Neuropathie, geeignet.

Weiterhin eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung und/oder Prophylaxe von fibrotischen Erkrankungen z.B. des Herzens, der Lunge und der Leber.

Insbesondere sind die erfindungsgemäßen Verbindungen auch zur Prophylaxe und Behandlung der Frühgeborenenretinopathie (Retinopathia praematurorum) geeignet.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung und/oder Prävention von Erkrankungen, insbesondere der zuvor genannten Erkrankungen.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prävention von Erkrankungen, insbesondere der zuvor genannten Erkrankungen.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Behandlung und/oder Prävention von Erkrankungen, insbesondere der zuvor genannten Erkrankungen, unter Verwendung einer wirksamen Menge von mindestens einer der erfindungsgemäßen Verbindungen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können allein oder bei Bedarf in Kombination mit anderen Wirkstoffen eingesetzt werden. Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel, enthaltend mindestens eine der erfindungsgemäßen Verbindungen und einen oder mehrere weitere Wirkstoffe, insbesondere zur Behandlung und/oder Prävention der zuvor genannten Erkrankungen. Als geeignete Kombinationswirkstoffe seien beispielhaft und vorzugsweise genannt: ACE-Inhibitoren, Angiotensin II-Rezeptor-Antagonisten, Beta-Rezeptor-Blocker, Calcium-Antagonisten, PDE-Inhibitoren, Mineralocorticoid-Rezeptor-Antagonisten, Diuretika, Aspirin, Eisen-

Supplements, Vitamin B12- und Folsäure-Supplements, Statine, Digitalis (Digoxin)-Derivate, Tumor-Chemotherapeutika sowie Antibiotika.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem ACE-Inhibitor, wie beispielhaft und vorzugsweise Enalapril, Captopril, Lisinopril, Ramipril, Delapril, Fosinopril, Quinopril, Perindopril oder Trandopril, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Angiotensin AII-Antagonisten, wie beispielhaft und vorzugsweise Losartan, Candesartan, Valsartan, Telmisartan oder Embusartan, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem beta-Rezeptoren-Blocker, wie beispielhaft und vorzugsweise 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 oder Bucindolol, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Calcium-Antagonisten, wie beispielhaft und vorzugsweise Nifedipin, Amlodipin, Verapamil oder Diltiazem, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Phosphodiesterase (PDE)-Inhibitor, wie beispielhaft und vorzugsweise Milrinone, Amrinone, Pimobendan, Cilostazol, Sildenafil, Vardenafil oder Tadalafil, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Mineralocorticoid-Rezeptor-Antagonisten, wie beispielhaft und vorzugsweise Spironolacton, Eplerenon, Canrenon oder Kalium-Canrenoat, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Diuretikum, wie beispielhaft und vorzugsweise Furosemid, Bumetanid, Torsemid, Bendroflumethiazid, Chlorthiazid, Hydrochlorthiazid, Hydroflumethiazid, Methyclothiazid, Polythiazid, Trichlormethiazid, Chlorthalidon, Indapamid, Metolazon, Quinethazon, Acetazolamid, Dichlorphenamid, Methazolamid, Glycerin, Isosorbid, Mannitol, Amilorid oder Triamteren, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor aus der Klasse der Statine, wie beispielhaft und vorzugsweise Lovastatin, Simvastatin, Pravastatin, Fluvastatin, Atorvastatin, Rosuvastatin, Cerivastatin oder Pitavastatin, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Tumor-Chemotherapeutikum verabreicht, beispielhaft und vorzugsweise aus der Gruppe der Platin-Komplexe, wie z.B. Cisplatin und Carboplatin, der Alkylantien, wie z.B. Cyclophosphamid und Chlorambucil, der Antimetabolite, wie z.B. 5-Fluoruracil und Methotrexat, der Topoisomerase-Hemmer, wie z.B. Etoposid und Camptothecin, der Antibiotika, wie z.B. Doxorubicin und Daunorubicin, oder der Kinase-Inhibitoren, wie z.B. Sorafenib und Sunitinib.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Antibiotikum verabreicht, beispielhaft und vorzugsweise aus der Gruppe der Penicilline, Cephalosporine oder Chinolone, wie z.B. Ciprofloxacin und Moxifloxacin.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel, die mindestens eine erfindungsgemäße Verbindung, üblicherweise zusammen mit einem oder mehreren inerten, nichttoxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoffen enthalten, sowie deren Verwendung zu den zuvor genannten Zwecken.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können systemisch und/oder lokal wirken. Zu diesem Zweck können sie auf geeignete Weise appliziert werden, wie z.B. oral, parenteral, pulmonal, nasal, sublingual, lingual, buccal, rectal, dermal, transdermal, conjunctival, otisch oder als Implantat bzw. Stent.

Für diese Applikationswege können die erfindungsgemäßen Verbindungen in geeigneten Applikationsformen verabreicht werden.

Für die orale Applikation eignen sich nach dem Stand der Technik funktionierende, die erfindungsgemäßen Verbindungen schnell und/oder modifiziert abgebende Applikationsformen, die die erfindungsgemäßen Verbindungen in kristalliner und/oder amorphisierter und/oder gelöster Form enthalten, wie z.B. Tabletten (nicht-überzogene oder überzogene Tabletten, beispielsweise mit magensaftresistenten oder sich verzögert auflösenden oder unlöslichen Überzügen, die die Freisetzung der erfindungsgemäßen Verbindung kontrollieren), in der Mundhöhle schnell zerfallende Tabletten oder Filme/Oblaten, Filme/Lyophylisate, Kapseln (beispielsweise Hart- oder Weich-

gelatinekapseln), Dragees, Granulate, Pellets, Pulver, Emulsionen, Suspensionen, Aerosole oder Lösungen.

Die parenterale Applikation kann unter Umgehung eines Resorptionsschrittes geschehen (z.B. intravenös, intraarteriell, intrakardial, intraspinal oder intralumbal) oder unter Einschaltung einer Resorption (z.B. intramuskulär, subcutan, intracutan, percutan oder intraperitoneal). Für die parenterale Applikation eignen sich als Applikationsformen u.a. Injektions- und Infusionszubereitungen in Form von Lösungen, Suspensionen, Emulsionen, Lyophilisaten oder sterilen Pulvern.

Für die sonstigen Applikationswege eignen sich z.B. Inhalationsarzneiformen (u.a. Pulverinhalatoren, Nebulizer), Nasentropfen, -lösungen oder -sprays, lingual, sublingual oder buccal zu applizierende Tabletten, Filme/Oblaten oder Kapseln, Suppositorien, Ohren- oder Augenpräparationen, Vaginalkapseln, wäßrige Suspensionen (Lotionen, Schüttelmixturen), lipophile Suspensionen, Salben, Cremes, transdermale therapeutische Systeme (z.B. Pflaster), Milch, Pasten, Schäume, Streupuder, Implantate oder Stents.

Bevorzugt sind die orale oder parenterale Applikation, insbesondere die orale und die intravenöse Applikation.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in die angeführten Applikationsformen überführt werden. Dies kann in an sich bekannter Weise durch Mischen mit inerten, nichttoxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoffen geschehen. Zu diesen Hilfsstoffen zählen u.a. Trägerstoffe (beispielsweise mikrokristalline Cellulose, Lactose, Mannitol), Lösungsmittel (z.B. flüssige Polyethylenglycole), Emulgatoren und Dispergier- oder Netzmittel (beispielsweise Natriumdodecylsulfat, Polyoxysorbitanoleat), Bindemittel (beispielsweise Polyvinylpyrrolidon), synthetische und natürliche Polymere (beispielsweise Albumin), Stabilisatoren (z.B. Antioxidantien wie beispielsweise Ascorbinsäure), Farbstoffe (z.B. anorganische Pigmente wie beispielsweise Eisenoxide) und Geschmacks- und/oder Geruchskorrigentien.

Im Allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei parenteraler Applikation Mengen von etwa 0.001 bis 1 mg/kg, vorzugsweise etwa 0.01 bis 0.5 mg/kg Körpergewicht zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen. Bei oraler Applikation beträgt die Dosierung etwa 0.01 bis 100 mg/kg, vorzugsweise etwa 0.01 bis 20 mg/kg und ganz besonders bevorzugt 0.1 bis 10 mg/kg Körpergewicht.

Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit von Körpergewicht, Applikationsweg, individuellem Verhalten gegenüber

dem Wirkstoff, Art der Zubereitung und Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Applikation erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muss. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

Die nachfolgenden Ausführungsbeispiele erläutern die Erfindung. Die Erfindung ist nicht auf die Beispiele beschränkt.

Die Prozentangaben in den folgenden Tests und Beispielen sind, sofern nicht anders angegeben, Gewichtsprozente; Teile sind Gewichtsteile. Lösungsmittelverhältnisse, Verdünnungsverhältnisse und Konzentrationsangaben von flüssig/flüssig-Lösungen beziehen sich jeweils auf das Volumen.

A. Beispiele

Abkürzungen und Akronyme:

aq.	wässrige Lösung
cat.	katalytisch
d	Tag(e)
DCI	direkte chemische Ionisation (bei MS)
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
d. Th.	der Theorie (bei Ausbeute)
EI	Elektronenstoß-Ionisation (bei MS)
ESI	Elektrospray-Ionisation (bei MS)
Et	Ethyl
GC-MS	Gaschromatographie-gekoppelte Massenspektroskopie
h	Stunde(n)
HPLC	Hochdruck-, Hochleistungsflüssigchromatographie
konz.	konzentriert
LC-MS	Flüssigchromatographie-gekoppelte Massenspektroskopie
Meth.	Methode
min	Minute(n)
MS	Massenspektroskopie
NMR	Kernresonanzspektroskopie
R_t	Retentionszeit (bei HPLC)
RT	Raumtemperatur
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran

LC-MS-, GC-MS- und HPLC-Methoden:

Methode 1 (LC-MS):

Instrument: Micromass Platform LCZ mit HPLC Agilent Serie 1100; Säule: Thermo Hypersil GOLD 3 µ, 20 mm x 4 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50%-ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%-ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 100% A → 0.2 min 100% A → 2.9 min 30% A → 3.1 min 10% A → 5.5 min 10% A; Ofen: 50°C; Fluss: 0.8 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 2 (LC-MS):

Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: HP 1100 Series; UV DAD; Säule: Phenomenex Gemini 3µ 30 mm x 3.00 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50%-ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%-ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90% A → 2.5 min 30% A → 3.0 min 5% A → 4.5 min 5% A; Fluss: 0.0 min 1 ml/min → 2.5 min/3.0 min/4.5 min 2 ml/min; Ofen: 50°C; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 3 (LC-MS):

Instrument: Micromass Quattro LCZ mit HPLC Agilent Serie 1100; Säule: Phenomenex Synergi 2µ Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50%-ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%-ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90% A → 2.5 min 30% A → 3.0 min 5% A → 4.5 min 5% A; Fluss: 0.0 min 1 ml/min → 2.5 min/3.0 min/4.5 min 2 ml/min; Ofen: 50°C; UV-Detektion: 208-400 nm.

Methode 4 (LC-MS):

Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: Waters Alliance 2795; Säule: Phenomenex Synergi 2µ Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50%-ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%-ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90% A → 2.5 min 30% A → 3.0 min 5% A → 4.5 min 5% A; Fluss: 0.0 min 1 ml/min → 2.5 min/3.0 min/4.5 min 2 ml/min; Ofen: 50°C; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 5 (LC-MS):

Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: HP 1100 Series; UV DAD; Säule: Phenomenex Synergi 2µ Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50%-ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%-ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90% A → 2.5 min 30% A → 3.0 min 5% A → 4.5 min 5% A; Fluss: 0.0 min 1 ml/min → 2.5 min/3.0 min/4.5 min 2 ml/min; Ofen: 50°C; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 6 (LC-MS):

Gerätetyp MS: Waters ZQ; Gerätetyp HPLC: Agilent 1100 Series; UV DAD; Säule: Thermo Hypersil GOLD 3µ 20 mm x 4 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50%-ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%-ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 100% A → 3.0 min 10% A → 4.0 min 10% A → 4.1 min 100% A; Fluss: 2.5 ml/min; Ofen: 55°C; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 7 (LC-MS):

Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: Waters Alliance 2795; Säule: Phenomenex Synergi 2.5µ MAX-RP 100A Mercury 20 mm x 4 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50%-ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%-ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90% A → 0.1 min 90% A → 3.0 min 5% A → 4.0 min 5% A → 4.01 min 90% A; Fluss: 2 ml/min; Ofen: 50°C; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 8 (LC-MS):

Instrument: Micromass Quattro Micro MS mit HPLC Agilent Serie 1100; Säule: Thermo Hypersil GOLD 3µ 20 mm x 4 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50%-ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%-ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 100% A → 3.0 min 10% A → 4.0 min 10% A → 4.01 min 100% A (Fluss 2.5 ml/min) → 5.00 min 100% A; Ofen: 50°C; Fluss: 2 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 9 (LC-MS):

Instrument: Micromass Quattro LCZ mit HPLC Agilent Serie 1100; Säule: Phenomenex Synergi 2.5µ MAX-RP 100A Mercury 20 mm x 4 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50%-ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%-ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90% A → 0.1 min 90% A → 3.0 min 5% A → 4.0 min 5% A → 4.1 min 90% A; Fluss: 2 ml/min; Ofen: 50°C; UV-Detektion: 208-400 nm.

Methode 10 (LC-MS):

Instrument: Micromass QuattroPremier mit Waters UPLC Acquity; Säule: Thermo Hypersil GOLD 1.9µ 50 mm x 1 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50%-ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%-ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90% A → 0.1 min 90% A → 1.5 min 10% A → 2.2 min 10% A; Fluss: 0.33 ml/min; Ofen: 50°C; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 11 (HPLC):

Instrument: HP 1100 mit DAD-Detektion; Säule: Kromasil 100 RP-18, 60 mm x 2.1 mm, 3.5 µm; Eluent A: 5 ml $HClO_4$ (70%-ig) / Liter Wasser, Eluent B: Acetonitril; Gradient: 0 min 2% B → 0.5 min 2% B → 4.5 min 90% B → 6.5 min 90% B → 6.7 min 2% B → 7.5 min 2% B; Fluss: 0.75 ml/min; Säulentemperatur: 30°C; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 12 (HPLC):

Säule: Kromasil 100 C18 5 µm, 250 mm x 20 mm; Eluent A: 0.2%-ige Trifluoressigsäure, Eluent B: Acetonitril; Gradient: 0.0 min 95% A → 10 min 5% A → 15 min 5% A → 15.1 min 95% A → 20 min 95% A; Ofen: 30°C; Fluss: 25 ml/min; UV-Detektion: 240 nm.

Methode 13 (LC-MS):

Instrument: Micromass Quattro LCZ mit HPLC Agilent Serie 1100; Säule: Phenomenex Onyx Monolithic C18, 100 mm x 3 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50%-ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%-ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90% A → 2 min 65% A → 4.5 min 5% A → 6 min 5% A; Fluss: 2 ml/min; Ofen: 40°C; UV-Detektion: 208-400 nm.

Methode 14 (GC-MS):

Instrument: Micromass GCT, GC6890; Säule: Restek RTX-35, 15 m x 200 µm x 0.33 µm; konstanter Fluss mit Helium: 0.88 ml/min; Ofen: 70°C; Inlet: 250°C; Gradient: 70°C, 30°C/min → 310°C (3 min halten).

Methode 15 (präparative HPLC):

Säule: Chromatorex C18 5 µm, 250 mm x 20 mm; Eluent A: wässrige 0.1%-ige Diisopropylethylamin-Lösung, Eluent B: Acetonitril; Gradient: 0.0 min 60% A → 4 min 60% A; Ofen: 30°C; Fluss: 25 ml/min; UV-Detektion: 260 nm.

Methode 16 (präparative LC-MS):

Instrument MS: Waters ZQ 2000; Instrument HPLC: Agilent 1100, 2-Säulen-Schaltung; Autosampler: HTC PAL; Säule: YMC-ODS-AQ, 50 mm x 4.6 mm, 3.0 µm; Eluent A: Wasser + 0.1% Ameisensäure, Eluent B: Acetonitril + 0.1% Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 100% A → 0.2 min 95% A → 1.8 min 25% A → 1.9 min 10% A → 2.0 min 5% A → 3.2 min 5% A → 3.21 min 100% A → 3.35 min 100% A; Ofen: 40°C; Fluss: 3.0 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

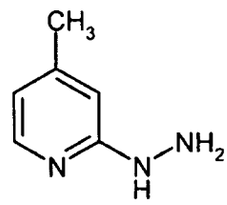
Methode 17 (präparative HPLC):

Säule: Kromasil 100 C18 5 µm, 250 mm x 20 mm; Eluent A: wässrige 0.1%-ige Diisopropylethylamin-Lösung, Eluent B: Acetonitril; Gradient: 0.0 min 95% A → 10 min 65% A → 10.1 min 95% A → 15 min 95% A; Ofen: 40°C; Fluss: 25 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

Ausgangsverbindungen und Intermediate:

Beispiel 1A

2-Hydrazino-4-methylpyridin



3.33 g (30.0 mmol) 2-Fluor-4-methylpyridin werden in 40 ml 2-Ethoxyethanol vorgelegt, die Lösung mit 14.6 ml (15.0 g, 300 mmol) Hydrazinhydrat versetzt und der Ansatz in der Siedehitze (150°C Badtemperatur) 16 h lang gerührt. Die Reaktionslösung wird danach am Rotationsverdampfer eingeengt, der Rückstand auf 100 ml Wasser gegeben und mit Essigsäureethylester extrahiert (dreimal je 100 ml). Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeengt. Der erhaltene Rückstand wird im Vakuum getrocknet.

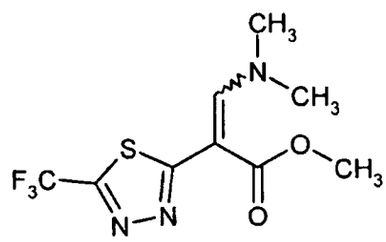
Ausbeute: 1.90 g (51% d. Th.)

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7.83 (d, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.38 (d, 1H), 4.04 (s, 2H), 2.17 (s, 3H).

LC-MS (Methode 1): R_t = 0.80 min; MS (ESIpos): m/z = 124 $[M+H]^+$.

Beispiel 2A

3-(Dimethylamino)-2-[5-(trifluormethyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]acrylsäuremethylester



3.05 g (13.5 mmol) 5-(Trifluormethyl)-1,3,4-thiadiazol-2-ylessigsäuremethylester [Herstellung siehe DE 42 40 168-A1] werden in 6.9 ml (40.5 mmol) Dimethylformamid-diethylacetal über Nacht bei 100°C erhitzt. Nach dem Abkühlen engt man ein und reinigt den Rückstand mittels präparativer HPLC (RP18-Säule; Laufmittel: Acetonitril/Wasser-Gradient).

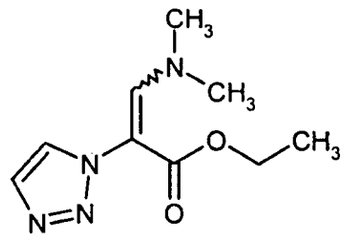
Ausbeute: 2.8 g (74% d. Th.)

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.28 (s, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.32 (s, 6H).

LC-MS (Methode 4): R_t = 1.88 min; MS (ESIpos): m/z = 282 $[M+H]^+$.

Beispiel 3A

3-(Dimethylamino)-2-(1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)acrylsäureethylester



Die Darstellung der Titelverbindung erfolgt analog zu Beispiel 2A ausgehend von 1.00 g (6.45 mmol) 2-(1*H*-1,2,3-Triazol-1-yl)essigsäureethylester.

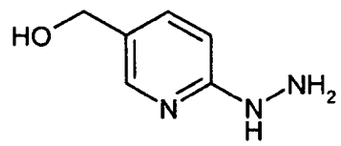
Ausbeute: 1.4 g (100% d. Th.)

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.10 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.65 (s, 1H), 4.03 (q, 2H), 3.06 (br. s, 3H), 2.10 (br. s, 3H), 1.12 (t, 3H).

LC-MS (Methode 5): R_t = 1.40 min; MS (ESIpos): m/z = 211 $[M+H]^+$.

Beispiel 4A

(6-Hydrazinopyridin-3-yl)methanol



220.0 g (1.5 mol) (6-Chlorpyridin-3-yl)methanol [Evans et al., *Organic Letters* **2001**, *19*, 3009-3012] werden in 746 ml (767.1 g, 15.3 mol) Hydrazinhydrat vorgelegt und bei einer Badtemperatur von 150°C 5 h lang gerührt. Man konzentriert die Reaktionsmischung im Vakuum auf, nimmt den Rückstand mit 500 ml Wasser auf und gibt 86.0 g (1.5 mol) Kaliumhydroxid hinzu. Es wird 15 min gerührt, das Wasser dann am Rotationsverdampfer fast vollständig entfernt und die Wasserreste mehrmals mit Toluol azeotrop abdestilliert. Der ölige Rückstand wird in Ethanol verrührt, auf ca.

10°C gekühlt, das ausfallende Kaliumchlorid abfiltriert, das Filtrat eingeengt und der Rückstand mit Diethylether versetzt und verrührt. Abschließend wird das Produkt abfiltriert, der Filterrückstand mit Diethylether gewaschen und die Kristalle im Vakuum getrocknet.

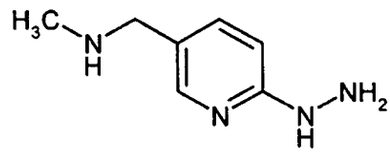
Ausbeute: 149.0 g (68% d. Th.)

LC-MS (Methode 1): R_t = 0.46 min; MS (ESIpos): m/z = 140 $[M+H]^+$;

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7.91 (d, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.66 (d, 1H), 4.94 (br. s, 1H), 4.34-4.28 (m, 2H), 4.04 (br. s, 2H).

Beispiel 5A

1-(6-Hydrazinopyridin-3-yl)-*N*-methylmethanamin

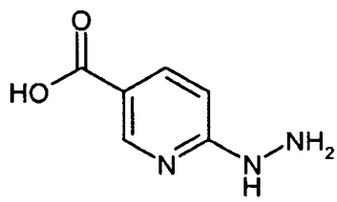


1.0 g (6.4 mmol) 1-(6-Chlorpyridin-3-yl)-*N*-methylmethanamin [Herstellung siehe EP 0 556 684-A1] werden in 1.5 ml (1.6 g, 31.9 mmol) Hydrazinhydrat vorgelegt und 12 h in der Siedehitze bei einer Badtemperatur von 150°C gerührt. Die abgekühlte Reaktionslösung wird eingeengt und der Rückstand im Vakuum getrocknet. Man erhält 1.1 g der Titelverbindung, welche ohne weitere Reinigung eingesetzt wird.

LC-MS (Methode 1): R_t = 0.52 min; MS (ESIpos): m/z = 153 $[M+H]^+$.

Beispiel 6A

6-Hydrazinonicotinsäure



5.0 g (31.7 mmol) 6-Chlornicotinsäure und 30.9 ml (31.8 g, 634.7 mmol) Hydrazinhydrat werden in 10 ml Ethanol vorgelegt und 16 h in der Siedehitze bei 100°C Badtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel und überschüssiges Hydrazinhydrat werden am Rotationsverdampfer abdestilliert, der Rückstand in Wasser aufgenommen, anschließend mit 1.8 g (31.7 mmol) Kaliumhydroxid ver-

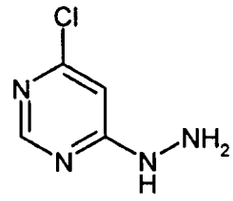
setzt und 15 min gerührt. Man entfernt das Lösungsmittel vollständig am Rotationsverdampfer, trocknet den Rückstand im Vakuum und erhält 7.5 g Rohprodukt, das als solches weiter umgesetzt wird.

LC-MS (Methode 1): R_t = 0.48 min; MS (ESIpos): m/z = 154 $[M+H]^+$;

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.49 (d, 1H), 7.89 (br. s, 1H), 7.84 (dd, 1H), 6.63 (d, 1H), 5.37 (br. s, 2H).

Beispiel 7A

4-Chlor-6-hydrazinopyrimidin



In eine Lösung von 20.0 g (134.3 mmol) 4,6-Dichlorpyrimidin in 300 ml Ethanol werden unter Rühren 11.8 ml (12.1 g, 241.6 mmol) Hydrazinhydrat bei RT zugetropft. Tritt eine Trübung der Lösung während der Zudosierung des Hydrazinhydrats auf, gibt man weiteres Ethanol (ca. 400 ml) hinzu. Die Reaktionslösung wird 12 h bei RT nachgerührt. Zur Aufarbeitung wird der ausgefallene Feststoff abfiltriert, der Filterrückstand zweimal mit je 150 ml Wasser und zweimal mit je 100 ml Diethylether gewaschen und das Produkt im Vakuum getrocknet. Aus der eingeengten Mutterlauge wird eine weitere kristalline Produktfraktion erhalten.

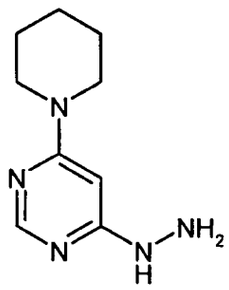
Ausbeute: 16.8 g (87% d. Th.)

LC-MS (Methode 1): R_t = 1.17 min; MS (ESIpos): m/z = 145 $[M+H]^+$;

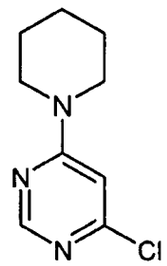
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.81 (s, 1H), 8.17 (br. s, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.48 (br. s, 2H).

Beispiel 8A

4-Hydrazino-6-piperidin-1-ylpyrimidin



Stufe a): 4-Chlor-6-piperidin-1-ylpyrimidin



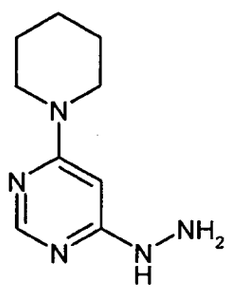
Ein Gemisch aus 10.0 g (67.1 mmol) 4,6-Dichlorpyrimidin und 5.7 g (67.1 mmol) Piperidin in 100 ml Wasser wird 16 h bei einer Badtemperatur von 115°C gerührt. Nach Abkühlen auf RT wird der Niederschlag abfiltriert, mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 6.4 g (47% d. Th.)

LC-MS (Methode 4): R_t = 2.16 min; MS (ESIpos): m/z = 198 $[M+H]^+$;

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.29 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 3.65-3.58 (m, 4H), 1.66-1.62 (m, 2H), 1.60-1.48 (m, 4H).

Stufe b): 4-Hydrazino-6-piperidin-1-ylpyrimidin



In eine Lösung von 6.0 g (30.4 mmol) 4-Chlor-6-piperidin-1-ylpyrimidin in 50 ml Ethanol werden unter Rühren 17.7 ml (18.2 g, 364.2 mmol) Hydrazinhydrat bei RT zugetropft. Die Reaktions-

lösung wird 16 h bei 80°C nachgerührt. Zur Aufarbeitung wird im Vakuum eingeengt, der Rückstand in Wasser verrührt, der ausgefallene Feststoff abfiltriert, der Filterrückstand zweimal mit je 150 ml Wasser und zweimal mit je 100 ml Diethylether gewaschen und das Produkt im Vakuum getrocknet.

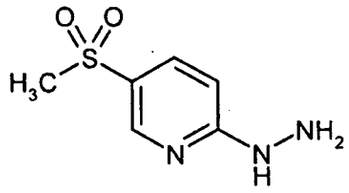
Ausbeute: 4.0 g (69% d. Th.)

LC-MS (Methode 1): R_t = 2.06 min; MS (ESIpos): m/z = 194 $[M+H]^+$;

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7.91 (s, 1H), 7.54 (br. s, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.11 (br. s, 2H), 3.50-3.47 (m, 4H), 1.61-1.58 (m, 2H), 1.51-1.46 (m, 4H).

Beispiel 9A

2-Hydrazino-5-(methylsulfonyl)pyridin



2.0 g (8.5 mmol) 2,5-Bis(methylsulfonyl)pyridin [Woods et al., J. Heterocycl. Chem. 1984, 21, 97-101] werden in 15 ml Ethanol mit 1.7 ml (1.7 g, 34.0 mmol) Hydrazinhydrat versetzt und 4 h unter Rückfluss gerührt. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionslösung auf 15°C abgekühlt, der ausgefallene Feststoff abfiltriert, der Filterrückstand mit Ethanol und Diethylether gewaschen und das Produkt im Vakuum getrocknet.

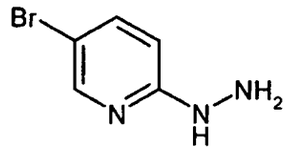
Ausbeute: 1.4 g (89% d. Th.)

LC-MS (Methode 1): R_t = 0.51 min; MS (ESIpos): m/z = 188 $[M+H]^+$;

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.56 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 7.81 (dd, 1H), 6.79 (d, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.11 (s, 3H).

Beispiel 10A

5-Brom-2-hydrazinopyridin



Eine Lösung von 1.8 g (9.5 mmol) 5-Brom-2-chlorpyridin in 25 ml Ethanol wird bei RT unter Rühren mit 9.3 ml (9.5 g, 190.2 mmol) Hydrazinhydrat versetzt und dann 46 h bei 90°C gerührt. Nach dem Einengen des Reaktionsgemisches im Vakuum wird der Rückstand in Wasser verrührt, der Feststoff abfiltriert, mit Wasser und Diethylether gewaschen und im Vakuum getrocknet.

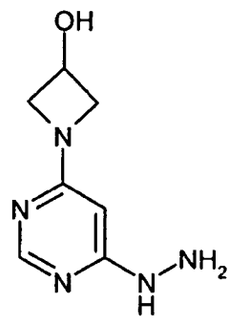
Ausbeute: 0.8 g (44% d. Th.)

LC-MS (Methode 8): R_t = 0.50 min; MS (ESIpos): m/z = 188 $[M+H]^+$;

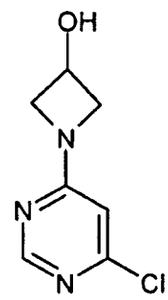
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.02 (d, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.58 (dd, 1H), 6.69 (d, 1H), 4.16 (s, 2H).

Beispiel 11A

1-(6-Hydrazinopyrimidin-4-yl)azetidin-3-ol



Stufe a): 1-(6-Chlorpyrimidin-4-yl)azetidin-3-ol



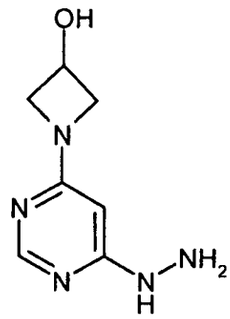
7.2 g (48.7 mmol) 2,4-Dichlorpyrimidin werden in 140 ml Wasser vorgelegt. Man gibt 5.3 g (48.7 mmol) 3-Hydroxyazetidin-Hydrochlorid und 48.7 ml 1 N Natronlauge hinzu und erhitzt für 72 h

auf 90°C (wobei das 2,4-Dichlorpyrimidin erkennbar flüchtig ist und sich kristallin am Kühler niederschlägt). Man entfernt das Lösungsmittel im Vakuum, trocknet den Rückstand und erhält 10.4 g des Rohprodukts, welches ohne weitere Aufreinigung umgesetzt wird.

LC-MS (Methode 10): R_t = 0.36 min; MS (ESIpos): m/z = 186 $[M+H]^+$;

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.29 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 4.63-4.57 (m, 1H), 4.26 (t, 2H), 3.82-3.75 (m, 2H).

Stufe b): 1-(6-Hydrazinopyrimidin-4-yl)azetidin-3-ol



960 mg (5.2 mmol) 1-(6-Chlorpyrimidin-4-yl)azetidin-3-ol und 2.5 ml (51.7 mmol) Hydrazinhydrat werden in einem Gemisch aus 10 ml Ethanol und 10 ml THF vorgelegt. Man setzt 1 h bei 130°C in einer *single mode*-Mikrowelle (CEM Explorer) um. Man konzentriert das Gemisch auf ca. 20-50% des ursprünglichen Flüssigkeitsvolumens auf und lässt 48 h bei RT stehen. Der Überstand wird vom gebildeten Feststoff abdekantiert und der Feststoff dreimal mit jeweils 1.5 ml kaltem Ethanol gewaschen. Man trocknet im Hochvakuum.

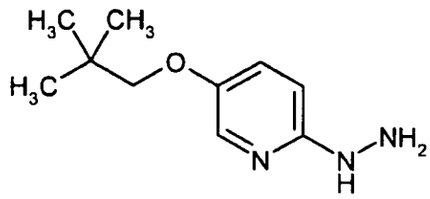
Ausbeute: 300 mg (32% d. Th.)

LC-MS (Methode 8): R_t = 0.23 min; MS (ESIpos): m/z = 182 $[M+H]^+$;

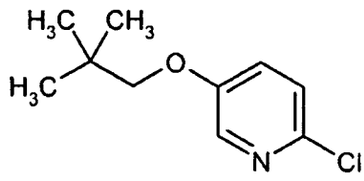
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7.88 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 5.68 (br. s, 1H), 5.52 (s, 1H), 4.55 (br. s, 1H), 4.18-4.06 (m, 4H), 3.65-3.60 (m, 2H).

Beispiel 12A

5-(2,2-Dimethylpropoxy)-2-hydrazinopyridin



Stufe a): 2-Chlor-5-(2,2-dimethylpropoxy)pyridin



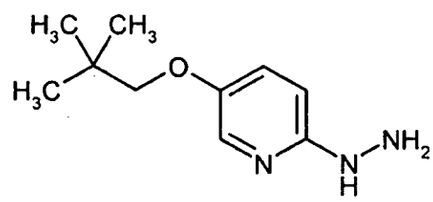
5.2 g (40.0 mmol) 6-Chlorpyridin-3-ol, 11.9 g (60.0 mmol) 1-Iod-2,2-dimethylpropan, 19.6 g (60.0 mmol) Cäsiumcarbonat und 120 ml Diethylenglykoldimethylether werden auf fünf jeweils gleich große Portionen aufgeteilt und portionsweise in einer *single mode*-Mikrowelle (CEM Explorer) bei 160°C für 4 h umgesetzt. Man vereinigt danach die erhaltenen fünf Reaktionsgemische, filtriert den Feststoff ab, wäscht den Feststoff mit Diethylenglykoldimethylether nach und vereinigt Filtrat und Waschlösungen. Der Großteil des Lösungsmittels wird entfernt und die aufkonzentrierte Lösung (ca. 50 ml) mit 300 ml Wasser versetzt. Man verrührt 30 min, filtriert den erhaltenen Feststoff ab, wäscht einmal mit Wasser und trocknet im Hochvakuum.

Ausbeute: 7.0 g (88% d. Th.)

LC-MS (Methode 8): R_t = 2.47 min; MS (ESIpos): m/z = 200 $[M+H]^+$;

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 8.05 (d, 1H), 7.25-7.15 (m, 2H), 3.61 (s, 2H), 1.03 (s, 9H).

Stufe b): 5-(2,2-Dimethylpropoxy)-2-hydrazinopyridin



6.2 g (30.8 mmol) 2-Chlor-5-(2,2-dimethylpropoxy)pyridin werden zusammen mit 60 ml (1.2 mol) Hydrazinhydrat auf vier jeweils gleich große Portionen aufgeteilt und mit jeweils 10 ml Ethanol versetzt. Jede Portion wird in einer *single mode*-Mikrowelle (CEM Explorer) bei 170°C (200 Watt) für jeweils 12 h umgesetzt. Man vereinigt danach die vier Gemische und entfernt das Lösungsmittel. Der Rückstand wird in Essigsäureethylester aufgenommen und je einmal mit gesättigter

Natriumhydrogencarbonat-Lösung und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Man trocknet über Magnesiumsulfat und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum.

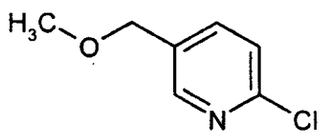
Ausbeute: 6.0 g (76% d. Th.)

LC-MS (Methode 8): R_t = 1.28 min; MS (ESIpos): m/z = 196 $[M+H]^+$;

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.84 (s, 1H), 7.17 (dd, 1H), 6.68 (d, 1H), 5.54 (br. s, 1H), 3.80 (br. s, 2H), 3.56 (s, 2H), 1.02 (s, 9H).

Beispiel 13A

2-Chlor-5-(methoxymethyl)pyridin



2.6 g (23.0 mmol) Kalium-*tert.*-butylat werden in 50 ml THF gelöst. Man gibt 3.0 g (20.9 mmol) (6-Chlorpyridin-3-yl)methanol hinzu und rührt 15 min bei RT. Man gibt dann 4.4 g (31.3 mmol) Iodmethan hinzu und rührt ca. 30 min, bis die leicht exotherme Reaktion abgeklungen ist. Man entfernt das Lösungsmittel, nimmt den Rückstand in Dichlormethan auf und wäscht zweimal mit Wasser. Man trocknet über Magnesiumsulfat, engt ein und reinigt den Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel (Biotage-Chromatographie, Laufmittel: Cyclohexan/Essigsäureethylester 85:15).

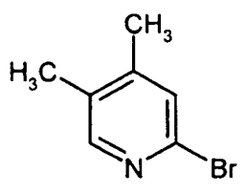
Ausbeute: 2.2 g (68% d. Th.)

LC-MS (Methode 1): R_t = 2.62 min; MS (ESIpos): m/z = 158 $[M+H]^+$;

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 8.34 (d, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.32 (d, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.41 (s, 3H).

Beispiel 14A

2-Brom-4,5-dimethylpyridin



71.3 g (0.8 mol) 2-(Dimethylamino)-ethanol werden in 500 ml n-Hexan vorgelegt und auf 0°C abgekühlt. Man gibt langsam 1.0 Liter (1.6 mol) n-Butyllithium-Lösung (1.6 M in n-Hexan) hinzu und rührt 15 min bei 0°C. Man tropft dann eine Lösung von 17.9 g (166.7 mmol) 3,4-Lutidin in 500 ml n-Hexan hinzu und rührt 1 h bei 0°C. Anschließend wird auf -78°C abgekühlt und mit einer Lösung von 331.7 g (1.0 mol) Tetrabrommethan in 1.0 Liter THF versetzt. Man rührt 1 h bei -78°C nach und lässt das Reaktionsgemisch danach auf RT erwärmen. Man kühlt wieder auf 0°C ab und tropft langsam 1.5 Liter Wasser hinzu. Man trennt die Phasen, wäscht die organische Phase mit Wasser, trocknet über Magnesiumsulfat und engt im Vakuum ein. Der Rückstand wird zunächst an ca. 1 kg Kieselgel vorgereinigt (Laufmittel: Cyclohexan/Essigsäureethylester 9:1, dann 7:3). Die produkthaltigen Fraktionen werden vereinigt und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird dann nochmals an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: Cyclohexan/Essigsäureethylester 9:1). Das so erhaltene Produkt enthält ca. 10% des regioisomeren 2-Brom-3,4-dimethylpyridin.

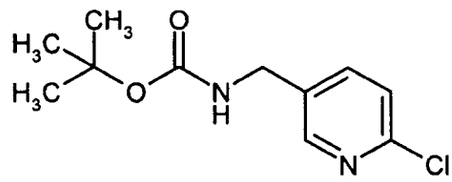
Ausbeute: 6.7 g (20% d. Th.)

GC-MS (Methode 14): R_t = 4.24 min; MS (ESIpos): m/z = 187 $[M+H]^+$;

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 8.07 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.18 (s, 3H).

Beispiel 15A

tert.-Butyl[(6-chlorpyridin-3-yl)methyl]carbamat



25.0 g (175.3 mmol) 5-Aminomethyl-2-chlorpyridin werden in 175 ml Dichlormethan vorgelegt. Man gibt 175 ml 10%-ige Natronlauge hinzu und tropft eine Lösung von 38.3 g (175.3 mmol) Di-*tert.*-butyldicarbonat in 175 ml Dichlormethan hinzu. Man rührt 16 h bei RT. Man verdünnt dann mit 175 ml Dichlormethan, trennt die organische Phase ab und extrahiert die wässrige Phase mit 175 ml Dichlormethan. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Das Produkt wird im Hochvakuum getrocknet.

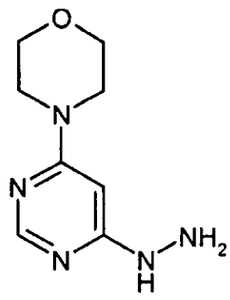
Ausbeute: 42.0 g (99% d. Th.)

LC-MS (Methode 7): R_t = 1.58 min; MS (ESIpos): m/z = 243 $[M+H]^+$;

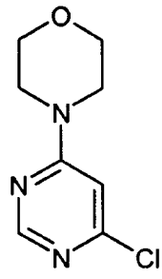
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 8.31 (d, 1H), 7.61 (dd, 1H), 7.30 (d, 1H), 4.99 (br. s, 1H), 4.30 (d, 2H), 1.46 (s, 9H).

Beispiel 16A

4-(6-Hydrazinopyrimidin-4-yl)morpholin



Stufe a): 4-(6-Chlorpyrimidin-4-yl)morpholin



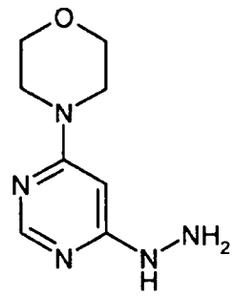
45.0 g (302.1 mmol) 4,6-Dichlorpyrimidin werden in 450 ml Wasser vorgelegt. Man gibt 26.3 g (302.1 mmol) Morpholin hinzu und rührt 16 h bei 90°C. Man kühlt danach auf 0°C ab und filtriert den entstandenen Niederschlag ab. Man wäscht den Niederschlag einmal mit 50 ml Wasser und trocknet an der Luft.

Ausbeute: 51.0 g (85% d. Th.)

LC-MS (Methode 4): R_t = 1.09 min; MS (ESIpos): m/z = 200 $[M+H]^+$;

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.35 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 3.62 (s, 8H).

Stufe b): 4-(6-Hydrazinopyrimidin-4-yl)morpholin



53.0 g (2.7 mol) 4-(6-Chlorpyrimidin-4-yl)morpholin werden in 260 ml Ethanol vorgelegt. Man gibt 132.9 g (2.7 mol) Hydrazinhydrat hinzu und rührt 16 h unter Rückfluss. Man kühlt danach auf RT ab und entfernt destillativ ca. die Hälfte des Lösungsmittels. Man kühlt auf 0°C ab und filtriert den entstandenen Feststoff ab. Man wäscht mit kaltem Ethanol nach und trocknet den Feststoff zunächst an der Luft und anschließend im Vakuum.

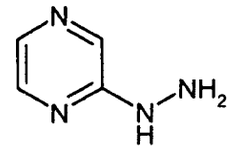
Ausbeute: 35.0 g (68% d. Th.)

LC-MS (Methode 1): R_t = 0.17 min; MS (ESIpos): m/z = 196 $[M+H]^+$;

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7.94 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.66-3.60 (m, 4H), 3.45-3.37 (m, 4H).

Beispiel 17A

2-Hydrazinopyrazin



20.0 g (174.6 mmol) 2-Chlorpyrazin werden zu 60.0 ml (61.7 g, 1.2 mol) Hydrazinhydrat getropft. Man rührt 45 min bei 120°C Badtemperatur. Zur Aufarbeitung lässt man die abgekühlte Reaktionsmischung für 12 h bei 2°C stehen, filtriert die ausgefallenen Kristalle ab und wäscht den Filterrückstand zweimal mit Petrolether. Der Rückstand wird anschließend aus Toluol umkristallisiert.

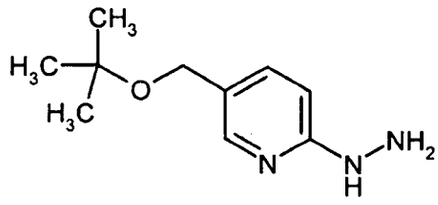
Ausbeute: 6.5 g (34% d. Th.)

LC-MS (Methode 1): R_t = 0.49 min; MS (ESIpos): m/z = 111 $[M+H]^+$;

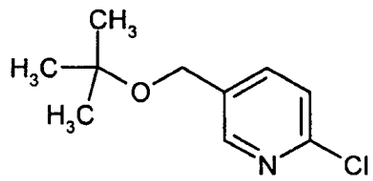
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.11 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.70 (d, 1H), 4.29 (br. s, 2H).

Beispiel 18A

5-(*tert.*-Butoxymethyl)-2-hydrazinopyridin



Stufe a): 5-(*tert.*-Butoxymethyl)-2-chlorpyridin



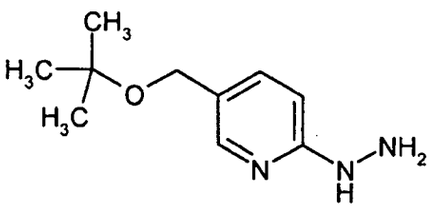
7.2 g (50.0 mmol) (6-Chlorpyridin-3-yl)methanol werden in 50 ml Dichlormethan vorgelegt. Man gibt 25.1 g (115.0 mmol) Di-*tert.*-butyldicarbonat und 1.2 g (5.0 mmol) Magnesiumperchlorat hinzu und rührt 24 h bei 40°C. Man kühlt dann auf RT ab, gibt weitere 12.5 g (87.1 mmol) Di-*tert.*-butyldicarbonat sowie 600 mg (2.7 mmol) Magnesiumperchlorat hinzu und rührt erneut für 2.5 h unter Rückfluss. Man gibt nochmals 12.5 g (87.1 mmol) Di-*tert.*-butyldicarbonat hinzu und rührt weitere 3 h unter Rückfluss. Danach verdünnt man mit Dichlormethan und wäscht einmal mit Wasser und einmal mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung. Man trocknet über Magnesiumsulfat, engt ein und reinigt den Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel (Laufmittel: Cyclohexan/Essigsäureethylester 85:15).

Ausbeute: 7.9 g (79% d. Th.)

LC-MS (Methode 10): R_t = 1.12 min; MS (ESIpos): m/z = 200 $[M+H]^+$;

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.36 (d, 1H), 7.78 (dd, 1H), 6.98 (d, 1H), 4.45 (s, 2H), 1.22 (s, 9H).

Stufe b): 5-(*tert.*-Butoxymethyl)-2-hydrazinopyridin



7.9 g (39.6 mmol) 5-(*tert.*-Butoxymethyl)-2-chlorpyridin werden zusammen mit 19.8 g (395.6 mmol) Hydrazinhydrat auf drei jeweils gleich große Portionen aufgeteilt und mit jeweils 15 ml Ethanol versetzt. Jede Portion wird in einer *single mode*-Mikrowelle (CEM Explorer) bei 170°C für jeweils 4 h umgesetzt. Man vereinigt danach die drei Gemische und entfernt das Lösungsmittel. Der Rückstand wird in Essigsäureethylester aufgenommen und einmal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Die wässrige Phase wird einmal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die beiden Essigsäureethylester-Phasen werden vereinigt und einmal mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Man trocknet über Magnesiumsulfat und entfernt das Lösungsmittel. Der erhaltene Rückstand wird in Petrolether verrührt und der Feststoff abfiltriert.

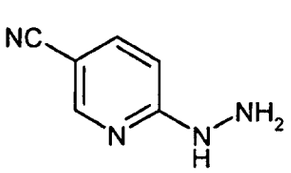
Ausbeute: 1.6 g (21% d. Th.)

LC-MS (Methode 10): R_t = 0.77 min; MS (ESIpos): m/z = 196 $[M+H]^+$;

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 8.08 (s, 1H), 7.50 (dd, 1H), 6.68 (d, 1H), 5.77 (br. s, 1H), 4.32 (s, 2H), 3.80 (br. s, 2H), 1.28 (s, 9H).

Beispiel 19A

6-Hydrazinopyridin-3-carbonitril



2.0 g (14.4 mmol) 6-Chlornicotinsäurenitril werden in 7.0 ml (7.3 g, 144.4 mmol) Hydrazinhydrat 15 min lang bei 100°C Badtemperatur gerührt. Die auf RT abgekühlte Reaktionsmischung wird mit Wasser verdünnt und 30 min bei RT gerührt. Man filtriert den ausgefallenen Niederschlag ab, wäscht den Filterrückstand mit Wasser, trocknet die Kristalle über Nacht an der Luft und kristallisiert aus Essigsäureethylester um.

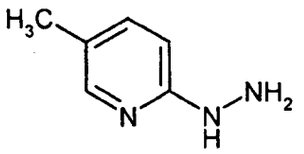
Ausbeute: 1.5 g (80% d. Th.)

LC-MS (Methode 1): R_t = 0.51 min; MS (ESIpos): m/z = 135 $[M+H]^+$;

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) = 8.56 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.73 (d, 1H), 6.75 (m, 1H), 4.42 (s, 1H).

Beispiel 20A

2-Hydrazino-5-methylpyridin



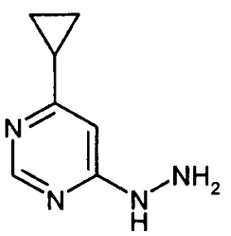
1.0 g (7.8 mmol) 2-Chlor-5-methylpyridin werden in 5.7 ml (5.9 g, 117.6 mmol) Hydrazinhydrat 12 h unter Rückfluss gerührt. Die abgekühlte Reaktionsmischung wird mit 10 ml Ethylenglykolmonoethylether versetzt und das Lösungsmittel anschließend am Rotationsverdampfer vollständig entfernt. Man wiederholt diesen Arbeitschritt zweimal, versetzt den Rückstand dann mit Dichlormethan, filtriert den Niederschlag ab, konzentriert das Filtrat im Vakuum auf und trocknet den Rückstand im Vakuum.

Ausbeute: 644 mg (67% d. Th.)

LC-MS (Methode 8): R_t = 0.35 min; MS (ESIpos): m/z = 124 $[M+H]^+$.

Beispiel 21A

4-Cyclopropyl-6-hydrazinopyrimidin



1.6 g (6.9 mmol) 4-Chlor-6-cyclopropylpyrimidin [FR 1 519 069 (1966); *Chem. Abstr.* 71, 49965y, 1969] und 3.4 ml (3.5 g, 69.0 mmol) Hydrazinhydrat werden 16 h bei einer Badtemperatur von 90°C gerührt. Die abgekühlte Reaktionsmischung wird mit Ethylenglykolmonoethylether versetzt und im Vakuum aufkonzentriert. Dieser Vorgang wird einmal wiederholt. Man chromatographiert den Rückstand anschließend an Kieselgel 60 (Laufmittel: Acetonitril/Wasser 8:2).

Ausbeute: 0.8 g (69% d. Th.)

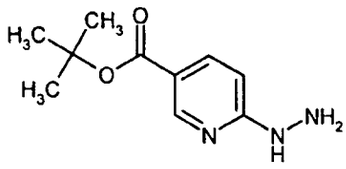
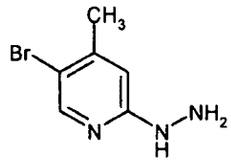
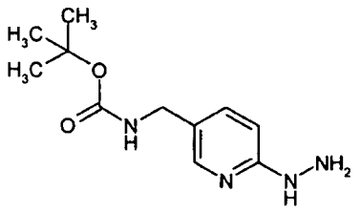
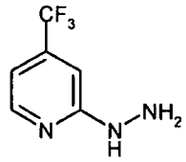
GC-MS (Methode 14): R_t = 5.72 min; MS (ESIpos): m/z = 151 $[M+H]^+$;

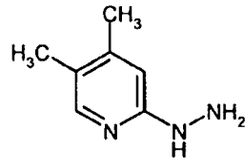
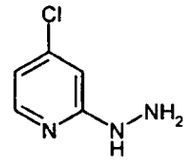
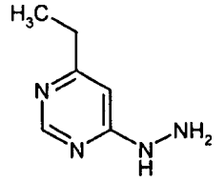
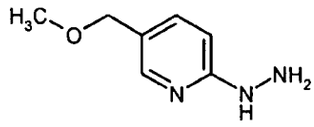
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.33 (br. s, 1H), 8.19 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 4.85 (br. s, 2H), 1.90-1.87 (m, 1H), 0.96-0.85 (m, 4H).

Auf analoge Weise werden die in der folgenden Tabelle 1 aufgeführten Verbindungen aus dem angegebenen Edukt gemäß der folgenden Vorschrift hergestellt:

Es wird Hydrazinhydrat oder eine 1 M Lösung von Hydrazin in THF verwendet. Die Umsetzung kann auch in einer *single mode*-Mikrowelle (CEM Explorer oder Emrys Optimizer) erfolgen, typischerweise in Ethanol oder THF bei 150°C über einen Zeitraum von etwa 15 min bis 4 h. Die Aufreinigung erfolgt wie bei der Darstellung von Beispiel 9A beschrieben oder auf ähnliche Weise, z.B. durch Waschen des ausgefallenen Feststoffs mit Wasser und Umkristallisation aus Essigsäureethylester oder durch Verrühren mit Essigsäureethylester oder Petrolether. Überschüssiges Hydrazinhydrat kann durch Aufnehmen des Rohprodukts in z.B. Essigsäureethylester und Waschen mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung entfernt werden.

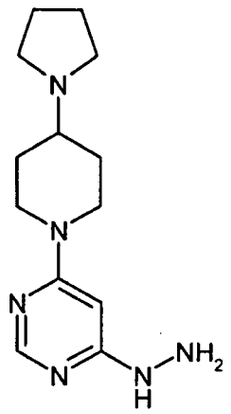
Tabelle 1

Beispiel Nr.	Struktur	Edukt; Darstellung analog [Beispiel]; Ausbeute (% d. Th.)	MS (ESI) $[M+H]^+$; LC-MS/ GC-MS (Methode)	^{1}H-NMR (400 MHz)
22A		6-Chlornicotinsäure-*tert.*-butylester [19A] 93%	m/z = 210; R_t = 2.28 min (1)	(DMSO-d_6): δ = 8.48 (d, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.82 (dd, 1H), 6.70 (d, 1H), 4.35 (s, 2H), 1.50 (s, 9H).
23A		5-Brom-2-chlor-4-picolin [5A] 67%	m/z = 202; R_t = 0.86 min (8)	(DMSO-d_6): δ = 7.99 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.51 (br. s, 1H), 4.11 (br. s, 2H), 2.22 (s, 3H).
24A		15A [19A] 37%	m/z = 239; R_t = 1.00 min (8)	
25A		2-Chlor-4-(trifluormethyl)pyridin [19A] 91%	m/z = 178; R_t = 0.27 min (10)	($CDCl_3$): δ = 8.23 (d, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.83 (dd, 1H), 6.30 (br. s, 1H), 3.75 (br. s, 2H).

Beispiel Nr.	Struktur	Edukt; Darstellung analog [Beispiel]; Ausbeute (% d. Th.)	MS (ESI) $[M+H]^+$; LC-MS/ GC-MS (Methode)	^{1}H-NMR (400 MHz)
26A		14A [19A] 65%	m/z = 138; R_t = 0.75 min (8)	($CDCl_3$): δ = 7.86 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.61 (br. s, 1H), 3.72 (br. s, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.12 (s, 3H).
27A		2,4-Dichlor-pyridin [19A] 47%	m/z = 144; R_t = 0.23 min (8)	
28A		4-Chlor-6-ethyl-pyrimidin [US 5,468,751] [19A]	m/z = 139; R_t = 4.94 min (14)	
29A		13A [19A] 45%	m/z = 154; R_t = 0.20 min (6)	($CDCl_3$): δ = 8.08 (d, 1H), 7.50 (dd, 1H), 6.70 (d, 1H), 5.98 (br. s, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.72 (br. s, 2H), 3.35 (s, 3H).

Beispiel 30A

4-Hydrazino-6-(4-pyrrolidin-1-ylpiperidin-1-yl)pyrimidin



Ein Gemisch aus 2.0 g (13.8 mmol) der Verbindung aus Beispiel 7A und 4.3 g (27.7 mmol) 4-Pyrrolidin-1-ylpiperidin in 20 ml Wasser wird 16 h bei 100°C gerührt. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert, zunächst mit Ethanol, dann mit Diethylether gewaschen und im Vakuum getrocknet.

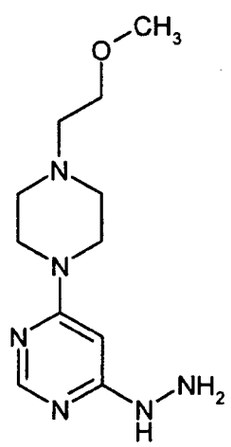
Ausbeute: 3.0 g (82% d. Th.)

LC-MS (Methode 8): R_t = 0.21 min; MS (ESIpos): m/z = 263 $[M+H]^+$;

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7.92 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.17-4.07 (m, 4H), 2.95-2.85 (m, 2H), 2.54 (s, 2H), 2.52-2.46 (m, 2H), 2.24-2.15 (m, 1H), 1.90-1.80 (m, 2H), 1.71-1.61 (m, 4H), 1.39-1.24 (m, 2H).

Beispiel 31A

4-Hydrazino-6-[4-(2-methoxyethyl)piperazin-1-yl]pyrimidin



Ein Gemisch aus 1.0 g (6.9 mmol) der Verbindung aus Beispiel 7A und 1.1 g (7.6 mmol) 1-(2-Methoxyethyl)piperazin in 10 ml Wasser wird 2 h bei 100°C gerührt. Weitere 0.9 g (6.2 mmol) 1-(2-Methoxyethyl)piperazin werden hinzugefügt, und das Reaktionsgemisch wird 16 h bei 100°C weiter gerührt. Nach dem Einengen im Vakuum wird der Rückstand in Acetonitril verrührt. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert, zunächst mit Ethanol, dann mit Diethylether gewaschen und im Vakuum getrocknet.

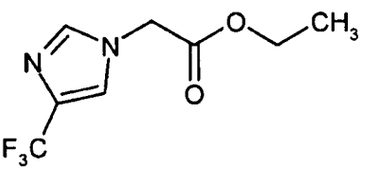
Ausbeute: 0.8 g (42% d. Th.)

LC-MS (Methode 8): R_t = 0.22 min; MS (ESIpos): m/z = 253 $[M+H]^+$;

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7.93 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.50-3.40 (m, 6H), 3.24 (s, 3H), 2.47-2.39 (m, 4H).

Beispiel 32A

[4-(Trifluormethyl)-1*H*-imidazol-1-yl]essigsäureethylester



2.0 g (14.7 mmol) 4-(Trifluormethyl)-1*H*-imidazol werden in 5.5 ml (4.7 g, 14.7 mmol) 21%-iger Natriumethylat-Lösung in Ethanol vorgelegt und mit 1.8 ml (2.7 g, 16.2 mmol) Bromessigsäureethylester versetzt. Die Reaktionsmischung wird 16 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wird der ausgefallene Feststoff abfiltriert, der Filterrückstand mit Ethanol gewaschen und das Filtrat im Vakuum aufkonzentriert. Der Rückstand wird mit Diisopropylether versetzt, nochmals filtriert, das Filtrat wieder am Rotationsverdampfer eingeengt und der Rückstand im Vakuum getrocknet. Das Produkt fällt als 9:1-Gemisch der beiden Regioisomere an und wird als solches weiter umgesetzt.

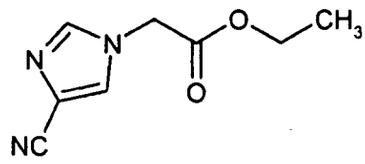
Ausbeute: 3.3 g (95% d. Th.)

LC-MS (Methode 1): R_t = 1.75 min + 1.80 min; MS (ESIpos): m/z = 223 $[M+H]^+$;

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7.93 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 5.04 (s, 2H), [5.07 (s, 2H)], 4.18 (q, 2H), [4.12 (q, 2H)], 1.22 (t, 3H), [1.19 (t, 3H)].

Beispiel 33A

[4-Cyano-1*H*-imidazol-1-yl]essigsäureethylester



3.3 g (35.3 mmol) 1*H*-Imidazol-4-carbonitril [Matthews et al., *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3228-3231] werden in 13.2 ml (11.5 g, 35.3 mmol) 21%-iger Natriumethylat-Lösung in Ethanol vorgelegt und mit 4.3 ml (6.5 g, 38.9 mmol) Bromessigsäureethylester versetzt. Die Reaktionsmischung wird 16 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wird der ausgefallene Feststoff abfiltriert, der Filterrückstand mit Ethanol gewaschen und das Filtrat im Vakuum aufkonzentriert. Der Rückstand wird mit Diisopropylether versetzt, nochmals filtriert, das Filtrat wieder am Rotationsverdampfer eingeengt und der Rückstand im Vakuum getrocknet.

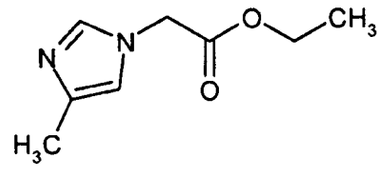
Ausbeute: 3.8 g (60% d. Th.)

LC-MS (Methode 1): R_t = 1.17 min; MS (ESIpos): m/z = 180 $[M+H]^+$;

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.12 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.18 (q, 2H), 1.22 (t, 3H).

Beispiel 34A

(4-Methyl-1*H*-imidazol-1-yl)essigsäureethylester



4.4 g (53.6 mmol) 4-Methyl-1*H*-imidazol werden in 20.0 ml (17.4 g, 53.6 mmol) 21%-iger Natriumethylat-Lösung in Ethanol vorgelegt und mit 6.5 ml (9.8 g, 58.9 mmol) Bromessigsäureethylester versetzt. Die Reaktionsmischung wird 16 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wird der ausgefallene Feststoff abfiltriert, der Filterrückstand mit Ethanol gewaschen und das Filtrat im Vakuum aufkonzentriert. Der Rückstand wird säulenchromatographisch an Kieselgel (Laufmittel: Acetonitril/Wasser 9:1) aufgereinigt. Das Produkt fällt als 3:2-Gemisch der beiden Regioisomere an und wird als solches weiter umgesetzt.

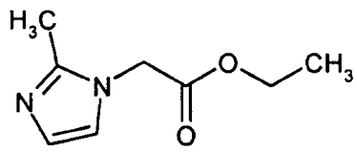
Ausbeute: 1.8 g (20% d. Th.)

LC-MS (Methode 1): R_t = 1.02 min; MS (ESIpos): m/z = 169 $[M+H]^+$;

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7.48 (s, 1H), [7.52 (s, 1H)], 6.82 (s, 1H), [6.64 (s, 1H)], 4.86 (s, 2H), [4.88 (s, 2H)], 4.22-4.11 (m, 2H), 2.07 (s, 3H), [2.06 (s, 3H)], 1.25-1.19 (m, 3H).

Beispiel 35A

2-Methyl-1*H*-imidazol-1-yl)essigsäureethylester



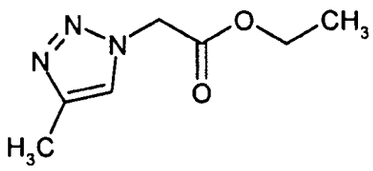
2.0 g (24.4 mmol) 2-Methyl-1*H*-imidazol werden in 9.1 ml (7.9 g, 24.4 mmol) 21%-iger Natriumethylat-Lösung in Ethanol vorgelegt und mit 2.9 ml (4.5 g, 26.8 mmol) Bromessigsäureethylester versetzt. Die Reaktionsmischung wird 16 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wird der ausgefallene Feststoff abfiltriert, der Filterrückstand mit Ethanol gewaschen und das Filtrat im Vakuum aufkonzentriert. Der Rückstand wird in Diisopropylether verrührt, abermals filtriert und das Filtrat wieder im Vakuum eingeengt.

Ausbeute: 2.9 g (70% d. Th.)

LC-MS (Methode 1): R_t = 0.49 min; MS (ESIpos): m/z = 169 $[M+H]^+$.

Beispiel 36A

(4-Methyl-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)essigsäureethylester



2.0 g (14.2 mmol) (4-Methyl-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)essigsäure werden in 30 ml Ethanol gelöst und mit 10 Tropfen konz. Schwefelsäure versetzt. Die Reaktionsmischung wird 16 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wird die Mischung im Vakuum aufkonzentriert, der Rückstand mit Essigsäureethylester versetzt und die Suspension mit halbkonzentrierter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer vollständig entfernt und der Feststoff im Vakuum getrocknet.

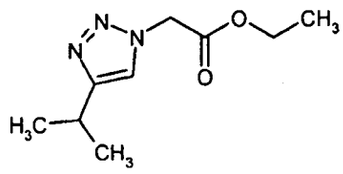
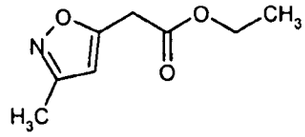
Ausbeute: 1.5 g (61% d. Th.)

LC-MS (Methode 1): R_t = 2.33 min; MS (ESIpos): m/z = 170 $[M+H]^+$;

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7.82 (s, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.17 (q, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.21 (t, 3H).

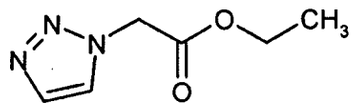
Die in Tabelle 2 aufgeführten Verbindungen werden aus dem angegebenen Edukt analog zu Beispiel 36A hergestellt:

Tabelle 2

Beispiel Nr.	Struktur	Edukt; Ausbeute (% d. Th.)	MS (ESI) $[M+H]^+$; LC-MS (Methode)	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6)
37A		(4-Isopropyl-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-essigsäure 100%	m/z = 198; R_t = 1.68 min (4)	δ = 7.84 (s, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.18 (q, 2H), 3.02-2.98 (m, 1H), 1.28-1.19 (m, 9H).
38A		(3-Methyl-isoxazol-5-yl)essigsäure 80%	m/z = 170; R_t = 2.70 min (1)	δ = 6.28 (s, 1H), 4.12 (q, 2H), 3.95 (s, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.21 (t, 3H).

Beispiel 39A

2-(1*H*-1,2,3-Triazol-1-yl)essigsäureethylester



129.2 g (5.6 mol) Natrium werden langsam zu 4.0 Liter Ethanol gegeben. Anschließend werden 400.0 g (5.6 mol) 1,2,3-1*H*-Triazol zugesetzt sowie 623 ml (938.2 g, 5.6 mol) Bromessigsäure-ethylester bei 20-25°C Innentemperatur zugetropft. Es wird 48 h bei RT gerührt. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert, das Ethanol im Vakuum entfernt und erneut filtriert. Der Rückstand wird in Essigsäureethylester aufgenommen, filtriert, erneut im Vakuum eingeengt und destillativ an einer 30 cm-Kolonne aufgereinigt. Das Produkt wird bei einer Badtemperatur von 140°C, einer Kopftemperatur von 60-115°C und einem Druck von 1 mbar erhalten.

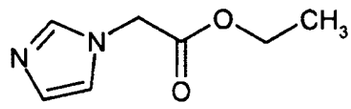
Ausbeute: 440.0 g (50% d. Th.)

HPLC (Methode 11): R_t = 1.58 min;

LC-MS (Methode 1): R_t = 0.71 min; MS (ESIpos): m/z = 156 $[M+H]^+$.

Beispiel 40A

1*H*-Imidazol-1-ylessigsäureethylester



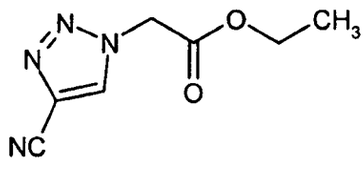
118.2 g (5.1 mol) Natrium werden langsam zu 2.5 Liter Ethanol gegeben. Anschließend werden 350.0 g (5.1 mol) Imidazol zugesetzt sowie 570 ml (858.6 g, 5.1 mol) Bromessigsäureethylester bei 20-25°C Innentemperatur zugetropft. Es wird 24 h bei RT gerührt. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert, das Ethanol im Vakuum entfernt und erneut filtriert. Der Rückstand wird säulenchromatographisch an Kieselgel aufgereinigt (Laufmittel: Essigsäureethylester).

Ausbeute: 639.0 g (81% d. Th.)

GC-MS (Methode 14): R_t = 4.55 min; MS (ESIpos): m/z = 155 $[M+H]^+$.

Beispiel 41A

(4-Cyano-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)essigsäureethylester



4.1 g (31.9 mmol) Azidoessigsäureethylester und 2.8 g (31.9 mmol) 2-Chloracrylsäurenitril werden in 32 ml Wasser 16 h bei einer Badtemperatur von 80°C gerührt. Nach Abkühlen auf RT wird die Lösung mit 1 N Salzsäure sauer gestellt und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird mit 50 ml Ethanol und 10 Tropfen konz. Schwefelsäure versetzt und 16 h unter Rückfluss gerührt. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionsmischung im Vakuum aufkonzentriert, der Rückstand mit Essigsäureethylester versetzt, die Suspension mit halbkonzentrierter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen und die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer vollständig entfernt und der Feststoff im Vakuum getrocknet.

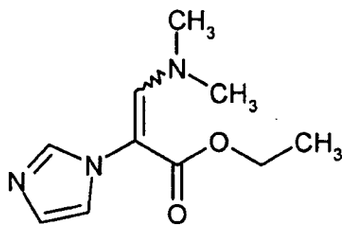
Ausbeute: 1.5 g (25% d. Th.)

LC-MS (Methode 7): R_t = 0.96 min; MS (ESIpos): m/z = 181 $[M+H]^+$;

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 9.06 (s, 1H), 5.57 (s, 2H), 4.19 (q, 2H), 1.22 (t, 3H).

Beispiel 42A

3-(Dimethylamino)-2-(1*H*-imidazol-1-yl)acrylsäureethylester



38.0 g (244.9 mmol) der Verbindung aus Beispiel 39A werden in 126 ml (108.1 g, 734.7 mmol) Dimethylformamid-diethylacetal 16 h bei 90°C Badtemperatur gerührt. Nach dem Abkühlen engt man im Vakuum ein, verrührt mit Diisopropylether, filtriert den Feststoff ab und wäscht diesen abschließend mit Diisopropylether.

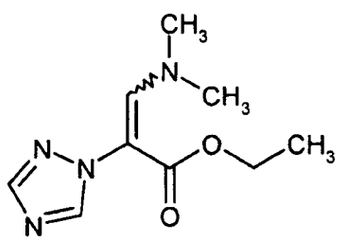
Ausbeute: 49.0 g (95% d. Th.)

LC-MS (Methode 4): R_t = 2.42 min; MS (ESIpos): m/z = 211 $[M+H]^+$;

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 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).

Beispiel 43A

3-(Dimethylamino)-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)acrylsäureethylester



1.9 g (9.8 mmol) [1,2,4]Triazol-1-ylessigsäureethylester [Ainsworth et al., *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 621-623] und 3.6 ml (2.9 g, 19.6 mmol) Dimethylformamid-diethylacetal werden bei 100°C Badtemperatur 12 h lang gerührt. Zur Aufarbeitung wird die abgekühlte Reaktionslösung am Rotationsverdampfer eingeengt und der Rückstand im Vakuum getrocknet.

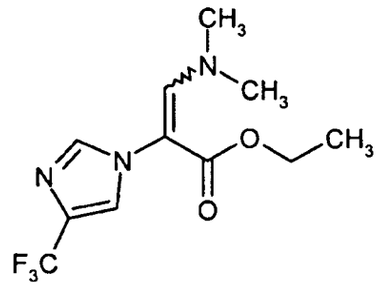
Ausbeute: 2.3 g (90% Reinheit, 100% d.Th.)

LC-MS (Methode 1): R_t = 2.32 min; MS (ESIpos): m/z = 211 $[M+H]^+$;

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.48 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 4.03 (q, 2H), 3.04 (br. s, 3H), 2.25 (br. s, 3H), 1.12 (t, 3H).

Beispiel 44A

3-(Dimethylamino)-2-[4-(trifluormethyl)-1*H*-imidazol-1-yl]acrylsäureethylester



38.0 g (170.8 mmol) der Verbindung aus Beispiel 32A und 58.5 ml (50.3 g, 341.6 mmol) Dimethylformamid-diethylacetal werden bei 100°C Badtemperatur 16 h lang gerührt. Zur Aufarbeitung wird die abgekühlte Reaktionslösung am Rotationsverdampfer eingeengt und der Rückstand im Vakuum getrocknet.

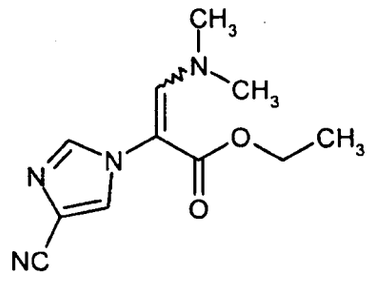
Ausbeute: 49.5 g (97% d.Th.)

LC-MS (Methode 8): R_t = 1.68 min; MS (ESIpos): m/z = 278 $[M+H]^+$;

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7.81 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 4.03 (q, 2H), 2.68 (br. s, 6H), 1.13 (t, 3H).

Beispiel 45A

3-(Dimethylamino)-2-[4-cyano-1*H*-imidazol-1-yl]acrylsäureethylester



3.8 g (21.4 mmol) der Verbindung aus Beispiel 33A und 7.4 ml (6.3 g, 42.8 mmol) Dimethylformamid-diethylacetal werden bei 100°C Badtemperatur 16 h lang gerührt. Zur Aufarbeitung wird die abgekühlte Reaktionslösung am Rotationsverdampfer eingeengt und der Rückstand im Vakuum getrocknet.

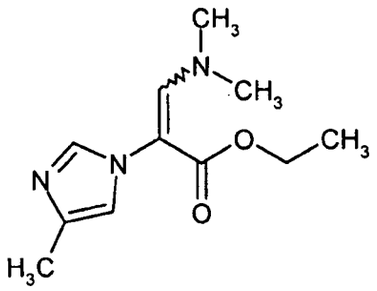
Ausbeute: 5.0 g (73% Reinheit, 73% d.Th.)

LC-MS (Methode 1): R_t = 2.69 min; MS (ESIpos): m/z = 235 $[M+H]^+$;

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 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).

Beispiel 46A

3-(Dimethylamino)-2-[4-methyl-1*H*-imidazol-1-yl]acrylsäureethylester



310 mg (1.5 mmol, 80% Reinheit) der Verbindung aus Beispiel 34A und 0.5 ml (434 mg, 3.0 mmol) Dimethylformamid-diethylacetal werden bei 100°C Badtemperatur 16 h lang gerührt. Zur Aufarbeitung wird die abgekühlte Reaktionslösung am Rotationsverdampfer eingeengt und der Rückstand im Vakuum getrocknet. Das Produkt fällt als 3:2-Gemisch der beiden Regioisomere an und wird als solches weiter umgesetzt.

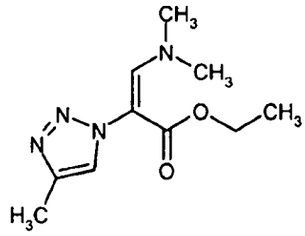
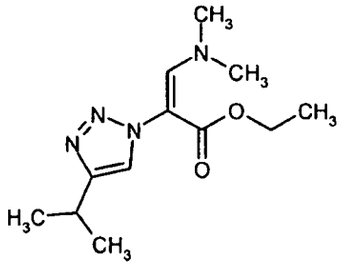
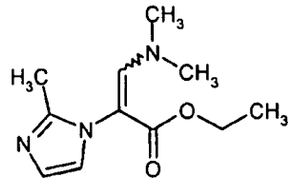
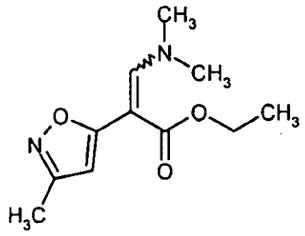
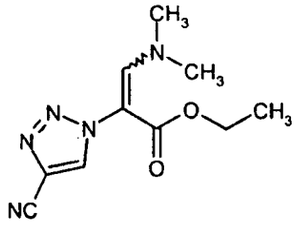
Ausbeute: 329 mg (99% d.Th.)

LC-MS (Methode 1): R_t = 2.05 min; MS (ESIpos): m/z = 224 $[M+H]^+$;

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7.50 (s, 1H), [7.58 (s, 1H)], 7.32 (d, 1H), [7.38 (d, 1H)], 6.73 (s, 1H), [6.66 (s, 1H)], 4.04-3.98 (m, 2H), 2.64 (br. s, 6H), 2.08 (s, 3H), [1.97 (s, 3H)], 1.12 (t, 3H).

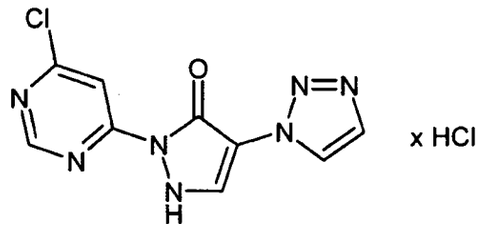
Die in Tabelle 3 aufgeführten Verbindungen werden aus dem angegebenen Edukt und Dimethylformamid-diethylacetal analog zu Beispiel 43A hergestellt:

Tabelle 3

Beispiel Nr.	Struktur	Edukt; Ausbeute (% d. Th.)	MS (ESI) $[M+H]^+$; LC-MS (Methode)	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6)
47A		36A	m/z = 225; R_t = 2.59 min (1)	δ = 7.78 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 4.02 (q, 2H), 3.05 (br. s, 3H), 2.12 (br. s, 3H), 1.13 (t, 3H).
48A		37A	m/z = 253; R_t = 3.00 min (1)	δ = 7.79 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 4.03 (q, 2H), 3.08 (br. s, 3H), 3.00-2.97 (m, 1H), 2.09 (br. s, 3H), 1.23 (d, 6H), 1.13 (t, 3H).
49A		35A	m/z = 224; R_t = 2.03 min (1)	
50A		38A 75%	m/z = 225; R_t = 2.91 min (1)	δ = 7.64 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 4.03 (q, 2H), 2.81 (br. s, 6H), 2.21 (s, 3H), 1.12 (t, 3H).
51A		41A	m/z = 236; R_t = 1.34 min (8)	δ = 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).

Beispiel 52A

2-(6-Chlorpyrimidin-4-yl)-4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-1,2-dihydro-3*H*-pyrazol-3-on-Hydrochlorid



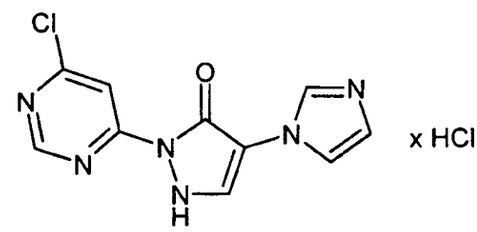
10.0 g (47.7 mmol) der Verbindung aus Beispiel 3A und 8.3 g (57.1 mmol) der Verbindung aus Beispiel 7A werden in 100 ml Ethanol vorgelegt und mit 1.5 ml (2.2 g, 19.0 mmol) TFA versetzt. Es wird 12 h unter Rückfluss gerührt. Anschließend gibt man der abgekühlten Reaktionsmischung eine 4 M Lösung von Chlorwasserstoff in Dioxan im Überschuss zu, rührt ca. 1 h aus, filtriert die ausgefallenen Kristalle ab und wäscht den Filterrückstand mit Dioxan und Ethanol. Das so erhaltene Zwischenprodukt wird in 150 ml Ethanol gelöst, mit 50 ml einer 25%-igen methanolischen Natriummethylat-Lösung versetzt und 2 h bei RT gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung mit 1 N Salzsäure auf pH 5 gestellt, weitere 2 h bei RT ausgerührt, der Feststoff abfiltriert, der Filterrückstand mit Ethanol gewaschen und das Produkt im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 7.0 g (49% d.Th.)

LC-MS (Methode 10): R_t = 1.20 min; MS (ESIpos): m/z = 264 $[M+H]^+$.

Beispiel 53A

2-(6-Chlorpyrimidin-4-yl)-4-(1*H*-imidazol-1-yl)-1,2-dihydro-3*H*-pyrazol-3-on-Hydrochlorid



10.0 g (47.8 mmol) der Verbindung aus Beispiel 42A und 8.3 g (57.3 mmol) der Verbindung aus Beispiel 7A werden in 100 ml Ethanol vorgelegt und mit 1.5 ml (2.2 g, 19.0 mmol) TFA versetzt. Es wird 12 h unter Rückfluss gerührt. Man filtriert die ausgefallenen Kristalle ab, wäscht den Filterrückstand mit Ethanol nach und trocknet das Zwischenprodukt über Nacht im Vakuum. Dieses wird dann in 20 ml Methanol suspendiert, mit 100 ml einer 4 M Lösung von Chlorwasser-

stoff in Dioxan versetzt und 1 h bei RT nachgerührt. Der Feststoff wird abfiltriert, der Filterrückstand mit Dioxan, Essigsäureethylester und Diisopropylether gewaschen und das Produkt im Vakuum getrocknet.

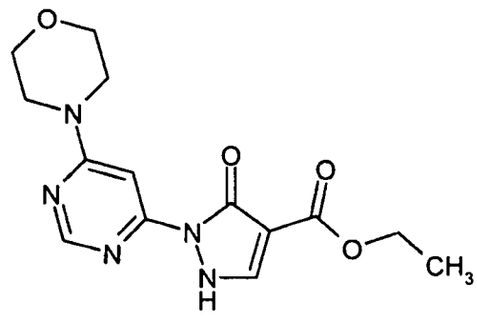
Ausbeute: 4.6 g (32% d.Th.)

HPLC (Methode 11): R_t = 2.81 min; MS (ESIpos): m/z = 263 $[M+H]^+$;

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 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).

Beispiel 54A

2-(6-Morpholin-4-ylpyrimidin-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-pyrazol-4-ethylester



1.4 g (10.0 mmol) Kaliumcarbonat werden in 50 ml Wasser gelöst. Dazu gibt man 2.0 g (10.0 mmol) der Verbindung aus Beispiel 16A und anschließend 2.2 g (10.0 mmol) Ethoxymethylenmalonsäurediethylester und rührt dann 2 h bei 100°C. Man lässt auf RT abkühlen, filtriert den Feststoff ab, wäscht zweimal mit Wasser und trocknet im Hochvakuum.

Ausbeute: 2.4 g (75% d. Th.)

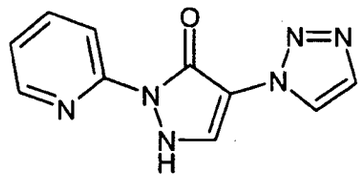
LC-MS (Methode 8): R_t = 1.31 min; MS (ESIpos): m/z = 320 $[M+H]^+$;

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.30 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 4.00 (q, 2H), 3.75-3.61 (m, 4H), 3.55-3.45 (m, 4H), 1.18 (t, 3H).

Ausführungsbeispiele:

Beispiel 1

2-Pyridin-2-yl-4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-1,2-dihydro-3*H*-pyrazol-3-on



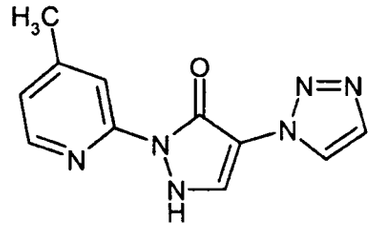
250 mg (1.19 mmol) der Verbindung aus Beispiel 3A, 108 mg (0.99 mmol) 2-Hydrazinopyridin und 23 mg (99 µmol) Campher-10-sulfonsäure werden in 5 ml wasserfreiem Ethanol gelöst und über Nacht unter Rückfluss erhitzt. Man gibt erneut insgesamt viermal jeweils 108 mg (0.99 mmol) 2-Hydrazinopyridin hinzu und erhitzt weiter unter Rückfluss, bis der Umsatz der Verbindung aus Beispiel 3A vollständig ist. Nach dem Abkühlen reinigt man die Reaktionsmischung durch mehrmalige präparative HPLC (RP18-Säule; Laufmittel: Acetonitril/Wasser-Gradient unter Zusatz von 0.1% konz. Salzsäure) und erhält 6 mg (2% d. Th.) der Titelverbindung.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.52 (d, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.29-8.23 (m, 1H), 8.11-8.06 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.43-7.38 (m, 1H).

LC-MS (Methode 2): R_t = 1.17 min; MS (ESIpos): m/z = 229 $[M+H]^+$.

Beispiel 2

2-(4-Methylpyridin-2-yl)-4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-1,2-dihydro-3*H*-pyrazol-3-on



250 mg (1.19 mmol) der Verbindung aus Beispiel 3A, 122 mg (0.99 mmol) der Verbindung aus Beispiel 1A und 23 mg (99 µmol) Campher-10-sulfonsäure werden in 5 ml wasserfreiem Ethanol gelöst und über Nacht unter Rückfluss erhitzt. Man lässt danach abkühlen und reinigt die Reaktionsmischung mittels präparativer HPLC (RP18-Säule; Laufmittel: Acetonitril/Wasser-Gradient) und nachfolgender Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol-

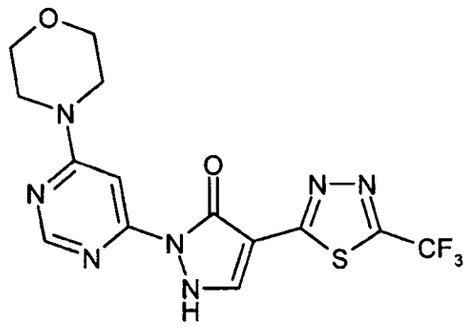
Gradient) vor. Erneute Reinigung mittels präparativer HPLC (RP18-Säule; Laufmittel: Acetonitril/ Wasser-Gradient) ergibt schließlich 21 mg (9% d. Th.) der Titelverbindung.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.42 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.27 (d, 1H), 2.46 (s, 3H).

LC-MS (Methode 4): R_t = 1.05 min; MS (ESIpos): m/z = 243 $[M+H]^+$.

Beispiel 3

2-(6-Morpholin-4-yl-pyrimidin-4-yl)-4-[5-(trifluormethyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-1,2-dihydro-3*H*-pyrazol-3-on



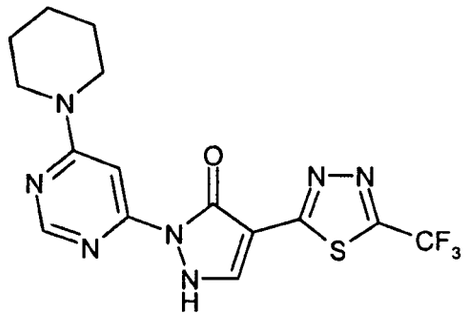
2.43 g (8.62 mmol) der Verbindung aus Beispiel 2A, 1.53 g der Verbindung aus Beispiel 16A und 182 mg (784 µmol) Campher-10-sulfonsäure werden in 35 ml wasserfreiem Methanol gelöst und über Nacht unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen engt man ein, nimmt den Rückstand erneut in 325 ml Methanol auf, setzt 0.5 ml (8.62 mmol) einer 25%-igen methanolischen Natriummethylat-Lösung hinzu und erhitzt wiederum über Nacht unter Rückfluss. Nach dem Abkühlen wird der entstandene Niederschlag abgesaugt, mit Diethylether gewaschen, in wenig Wasser suspendiert, mit einem Überschuss an 1 M Salzsäure versetzt und die Suspension wieder eingeengt. Der Rückstand wird mit Wasser und Diethylether gewaschen und getrocknet. Man erhält 1.34 g (43% d. Th.) der Titelverbindung.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.55 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 3.84-3.70 (m, 8H).

LC-MS (Methode 4): R_t = 1.68 min; MS (ESIpos): m/z = 400 $[M+H]^+$.

Beispiel 4

2-(6-Piperidin-1-yl-pyrimidin-4-yl)-4-[5-(trifluormethyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-1,2-dihydro-3*H*-pyrazol-3-on



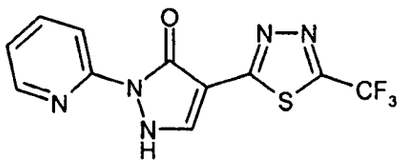
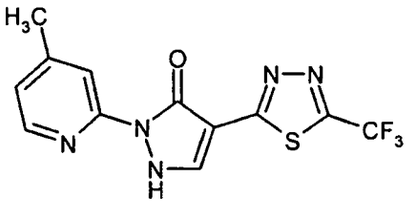
240 mg (854 µmol) der Verbindung aus Beispiel 2A, 150 mg (776 µmol) der Verbindung aus Beispiel 8A und 18 mg (78 µmol) Campher-10-sulfonsäure werden in 3 ml wasserfreiem Ethanol gelöst und über Nacht unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen setzt man 64 mg (931 µmol) Natriumethylat hinzu und rührt weiter über Nacht bei RT. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt, mit Ethanol und Diethylether gewaschen und getrocknet. Das Filtrat wird eingeengt und der Rückstand mittels präparativer HPLC (RP18-Säule; Laufmittel: Acetonitril/Wasser-Gradient) gereinigt. Die beiden so erhaltenen Zwischenproduktfraktionen werden zusammen in 5 ml Methanol suspendiert, mit 15 mg (278 µmol) Natriummethylat versetzt und über Nacht unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen reinigt man das Reaktionsgemisch mittels präparativer HPLC (RP18-Säule; Laufmittel: Acetonitril/Wasser-Gradient) und erhält 26 mg (8% d. Th.) der Titelverbindung.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.33 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 3.63-3.58 (m, 4H), 1.68-1.51 (m, 6H).

LC-MS (Methode 3): R_t = 2.23 min; MS (ESIpos): m/z = 398 $[M+H]^+$.

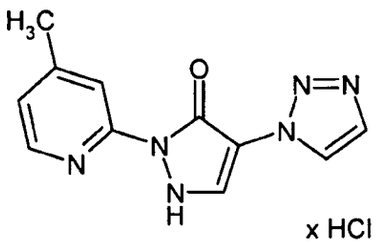
Die in Tabelle 4 aufgeführten Verbindungen werden aus den entsprechenden Edukten analog zu Beispiel 4 hergestellt:

Tabelle 4

Beispiel Nr.	Struktur	Edukte; Ausbeute (% d. Th.)	MS (ESI) $[M+H]^+$; LC-MS: R_t (Meth.)	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6)
5		2A; 33%	m/z = 314; 1.60 min (4)	δ = 8.38 (d, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.83-7.77 (m, 1H), 7.10 (dd, 1H).
6		2A, 1A; 36%	m/z = 328; 1.71 min (4)	δ = 8.21 (d, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 6.95 (d, 1H), 2.35 (s, 3H).

Beispiel 7

2-(4-Methylpyridin-2-yl)-4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-1,2-dihydro-3*H*-pyrazol-3-on-Hydrochlorid



3.7 g (17.6 mmol) der Verbindung aus Beispiel 3A und 2.6 g (21.1 mmol) der Verbindung aus Beispiel 1A werden in 100 ml wasserfreiem Ethanol gelöst und mit 0.7 ml (1.0 g, 8.8 mmol) TFA versetzt. Es wird 16 h bei einer Badtemperatur von 100°C gerührt. Man lässt danach auf RT abkühlen und engt im Vakuum ein. Der Rückstand wird in 35 ml Acetonitril gelöst und bei RT mit 9 ml (35.2 mmol) einer 4 N Lösung von Chlorwasserstoff in Dioxan versetzt. Der Niederschlag wird abgetrennt und mit 35 ml Acetonitril gewaschen. Der Feststoff wird mit Diisopropylether gewaschen, anschließend in 10 ml Methanol auf 40°C erwärmt, mit 10 ml Essigsäureethylester versetzt, abfiltriert und mit 5 ml eines 1:1-Gemisches aus Methanol und Essigsäureethylester sowie 2 ml Essigsäureethylester gewaschen.

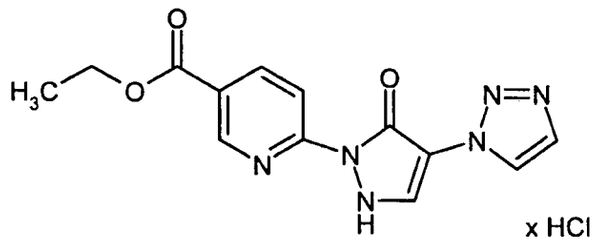
Ausbeute: 2.0 g (40% d. Th.)

LC-MS (Methode 2): R_t = 1.05 min; MS (ESIpos): m/z = 243 $[M+H]^+$;

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.42-8.40 (m, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.27 (d, 1H), 2.46 (s, 3H).

Beispiel 8

6-[5-Oxo-4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-2,5-dihydro-1*H*-pyrazol-1-yl]nicotinsäureethylester-Hydrochlorid



227 mg (1.1 mmol) der Verbindung aus Beispiel 3A, 245 mg (1.1 mmol) 6-Hydrazinonicotinsäureethylester [Herstellung siehe WO 2006/114213] und 50 mg (0.2 mmol) Campher-10-sulfonsäure werden in 6 ml Ethanol 3 h unter Rückfluss gerührt. Die abgekühlte Reaktionsmischung wird danach mit weiteren 490 mg (2.2 mmol) 6-Hydrazinonicotinsäureethylester und 37 mg (0.2 mmol) p-Toluolsulfonsäure versetzt und 1 d in der Siedehitze gerührt. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionsmischung im Vakuum aufkonzentriert und der Rückstand mittels präparativer HPLC (Methode 12) chromatographiert. Das aus der HPLC-Trennung erhaltene, lyophilisierte Trifluoracetat-Salz wird mit 4 ml einer 4 N Lösung von Chlorwasserstoff in Dioxan versetzt, die Suspension teilweise eingeengt, der Feststoff abfiltriert, der Filterrückstand mit Diethylether gewaschen und das Produkt im Vakuum getrocknet.

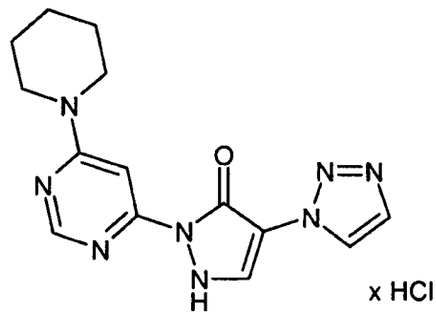
Ausbeute: 139 mg (38% d. Th.)

LC-MS (Methode 1): R_t = 2.88 min; MS (ESIpos): m/z = 301 $[M+H]^+$;

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 9.00 (s, 1H), 8.60-8.57 (m, 1H), 8.53-8.46 (m, 2H), 8.45 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 4.38 (q, 2H), 1.35 (t, 3H).

Beispiel 9

2-(6-Piperidin-1-ylpyrimidin-4-yl)-4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-1,2-dihydro-3*H*-pyrazol-3-on-Hydrochlorid



x HCl

400 mg (1.8 mmol) der Verbindung aus Beispiel 3A, 338 mg (1.8 mmol) der Verbindung aus Beispiel 8A und 60 mg (0.4 mmol) p-Toluolsulfonsäure werden in einer Mischung aus 2 ml THF und 2 ml Ethanol vorgelegt und 1 h bei 140°C in einer *single mode*-Mikrowelle (Emrys Optimizer) umgesetzt. Die abgekühlte Reaktionsmischung wird im Vakuum aufkonzentriert und der Rückstand mit 2 ml einer 4 N Lösung von Chlorwasserstoff in Dioxan, Diethylether und Acetonitril versetzt. Man filtriert den ausgefallenen Niederschlag ab und chromatographiert den Filterrückstand mittels präparativer HPLC (RP18-Säule; Laufmittel: Acetonitril/Wasser-Gradient unter Zusatz von 0.1% Ameisensäure im Wasser). Das hieraus erhaltene, lyophilisierte Formiat-Salz wird mit 4 ml einer 4 N Lösung von Chlorwasserstoff in Dioxan versetzt, die Suspension teilweise eingeengt, der Feststoff abfiltriert, der Filterrückstand mit Diethylether gewaschen und das Produkt im Vakuum getrocknet.

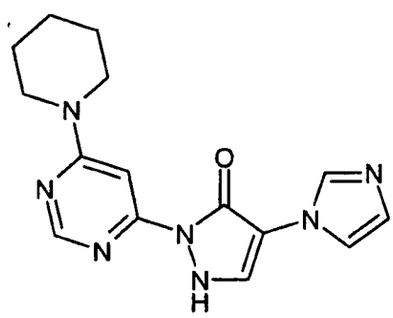
Ausbeute: 75 mg (12% d. Th.)

LC-MS (Methode 1): R_t = 2.75 min; MS (ESIpos): m/z = 313 $[M+H]^+$;

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.51 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 3.76-3.72 (m, 4H), 1.74-1.63 (m, 2H), 1.59 (s, 9H).

Beispiel 10

4-(1*H*-Imidazol-1-yl)-2-(6-piperidin-1-ylpyrimidin-4-yl)-1,2-dihydro-3*H*-pyrazol-3-on



5.5 g (26.3 mmol) der Verbindung aus Beispiel 42A und 6.1 g (31.5 mmol) der Verbindung aus Beispiel 8A werden in 55 ml Essigsäureethylester gelöst und mit 1.2 g (10.5 mmol) p-Toluolsulfonsäure versetzt. Es wird zum Rückfluss erhitzt und 16 h bei dieser Temperatur gerührt. Nach Abkühlen auf RT wird der Niederschlag abfiltriert und mit Essigsäureethylester gewaschen. Der Feststoff wird in 50 ml Wasser gelöst und mit 1 N Salzsäure auf pH 7 eingestellt. Der Niederschlag wird abfiltriert, mit Wasser und Diisopropylether gewaschen und abschließend über Phosphorpentoxid getrocknet.

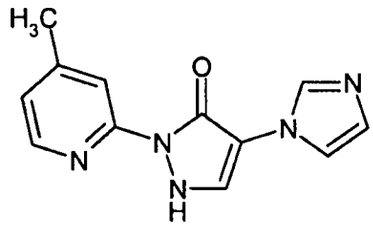
Ausbeute: 7.8 g (95% d. Th.)

LC-MS (Methode 1): R_t = 2.32 min; MS (ESIpos): m/z = 312 $[M+H]^+$;

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 9.42 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 3.76-3.72 (m, 4H), 1.74-1.52 (m, 6H).

Beispiel 11

4-(1*H*-Imidazol-1-yl)-2-(4-methylpyridin-2-yl)-1,2-dihydro-3*H*-pyrazol-3-on



200 mg (1.0 mmol) der Verbindung aus Beispiel 42A und 118 mg (1.0 mmol) der Verbindung aus Beispiel 1A werden in 2 ml Ethanol gelöst und mit 44 mg (0.2 mmol) Campher-10-sulfonsäure versetzt. Es wird 16 h zum Rückfluss erhitzt, dann eingeengt und der Rückstand mittels präparativer HPLC (RP18-Säule; Laufmittel: Acetonitril/Wasser-Gradient unter Zusatz von 0.1% Ameisensäure im Wasser) gereinigt.

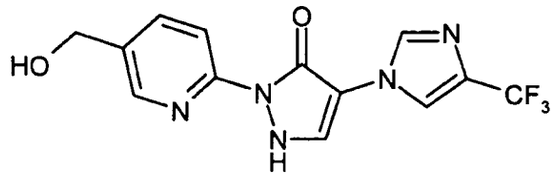
Ausbeute: 4 mg (2% d. Th.)

LC-MS (Methode 1): R_t = 1.94 min; MS (ESIpos): m/z = 242 $[M+H]^+$;

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.34 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.12-8.09 (m, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.09 (s, 1H), 2.42 (s, 3H).

Beispiel 12

2-[5-(Hydroxymethyl)pyridin-2-yl]-4-[4-(trifluormethyl)-1*H*-imidazol-1-yl]-1,2-dihydro-3*H*-pyrazol-3-on



1.0 g (3.6 mmol) der Verbindung aus Beispiel 44A und 502 mg (3.6 mmol) der Verbindung aus Beispiel 4A werden in 1 ml Eisessig gelöst und 16 h bei RT gerührt. Danach werden erneut 200 mg (1.4 mmol) der Verbindung aus Beispiel 4A zugegeben und weitere 20 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wird in 5 ml Essigsäureethylester aufgenommen und mit verdünnter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung auf pH 7 eingestellt. Die Wasserphase wird im Vakuum eingeengt, der Rückstand mit 1.5 ml (4.0 mmol) 21%-iger ethanolischer Natriumethylat-Lösung versetzt und 4 h bei RT gerührt. Der Niederschlag wird abfiltriert und mit Ethanol gewaschen.

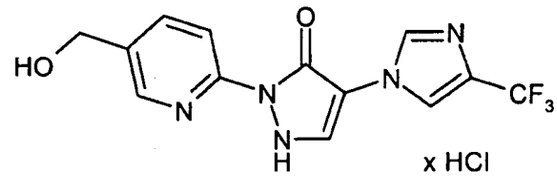
Ausbeute: 111 mg (9% d. Th.)

LC-MS (Methode 4): R_t = 1.70 min; MS (ESIpos): m/z = 326 $[M+H]^+$;

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.44 (s, 1H), 8.39-8.21 (m, 2H), 8.19 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.98 (dd, 1H), 5.41 (t, 1H), 4.58 (d, 2H).

Beispiel 13

2-[5-(Hydroxymethyl)pyridin-2-yl]-4-[4-(trifluormethyl)-1*H*-imidazol-1-yl]-1,2-dihydro-3*H*-pyrazol-3-on-Hydrochlorid



7.5 g (27.0 mmol) der Verbindung aus Beispiel 44A und 3.9 g (27.0 mmol) der Verbindung aus Beispiel 4A werden in 50 ml Ethanol gelöst, mit 1.3 g (5.4 mmol) Campher-10-sulfonsäure versetzt und 16 h bei RT gerührt. Weiterhin werden 1.5 g (5.4 mmol) der Verbindung aus Beispiel 44A und 0.8 g (5.4 mmol) der Verbindung aus Beispiel 4A in 10 ml Ethanol gelöst, mit 0.2 g (1.1 mmol) p-Toluolsulfonsäure versetzt und 16 h bei RT gerührt. Beide Ansätze werden danach ver-

einigt, im Vakuum eingeengt und säulenchromatographisch an Kieselgel aufgereinigt (Laufmittel: Acetonitril/Wasser 4:1). Nach Entfernen des Lösungsmittels wird der Feststoff mit 2 ml einer 4 N Lösung von Chlorwasserstoff in Dioxan versetzt, im Vakuum eingeengt und der Rückstand getrocknet.

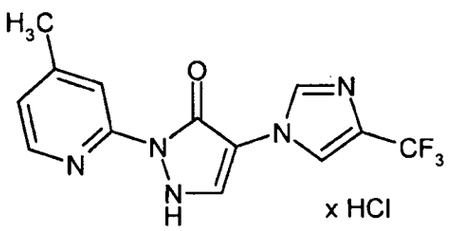
Ausbeute: 1.5 g (14% d. Th.)

HPLC (Methode 11): R_t = 3.38 min; MS (ESIpos): m/z = 326 $[M+H]^+$;

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.43 (s, 1H), 8.39-8.21 (m, 2H), 8.19 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.98 (dd, 1H), 5.48-5.38 (m, 1H), 4.57 (d, 2H).

Beispiel 14

2-(4-Methylpyridin-2-yl)-4-[4-(trifluormethyl)-1*H*-imidazol-1-yl]-1,2-dihydro-3*H*-pyrazol-3-on-Hydrochlorid



4.1 g (13.4 mmol) der Verbindung aus Beispiel 44A, 1.9 g (15.7 mmol) der Verbindung aus Beispiel 1A und 0.5 g (2.7 mmol) p-Toluolsulfonsäure werden in einer Mischung aus 8 ml THF und 12 ml Ethanol 1 h bei 160°C in einer *single mode*-Mikrowelle (Emrys Optimizer) umgesetzt. Nach dem Entfernen aller flüchtigen Bestandteile im Vakuum wird der Rückstand mit Essigsäureethylester und Wasser versetzt. Man wäscht die separierte organische Phase mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung, trocknet über Natriumsulfat und filtriert das Trockenmittel ab. Das Filtrat wird im Vakuum aufkonzentriert und das Rohprodukt mittels präparativer HPLC (Methode 15) chromatographiert. Das erhaltene Lyophilisat wird mit 5 ml einer 4 N Lösung von Chlorwasserstoff in Dioxan versetzt, teilweise im Vakuum eingeengt, die Suspension in Acetonitril und Diethylether verrührt, die Kristalle abfiltriert, der Filterrückstand mit n-Pentan gewaschen und das Produkt im Vakuum getrocknet.

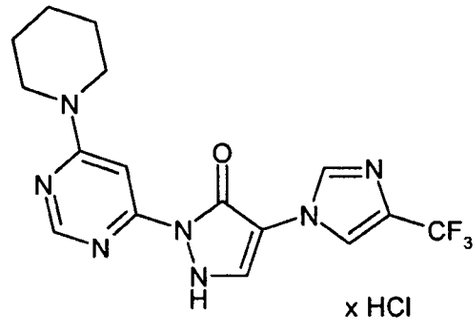
Ausbeute: 0.4 g (9% d. Th.)

LC-MS (Methode 1): R_t = 3.11 min; MS (ESIpos): m/z = 310 $[M+H]^+$;

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.37 (d, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.23 (d, 1H), 2.44 (s, 3H).

Beispiel 15

2-(6-Piperidin-1-ylpyrimidin-4-yl)-4-[4-(trifluormethyl)-1*H*-imidazol-1-yl]-1,2-dihydro-3*H*-pyrazol-3-on-Hydrochlorid



200 mg (0.7 mmol) der Verbindung aus Beispiel 44A, 139 mg (0.7 mmol) der Verbindung aus Beispiel 8A und 24 mg (0.1 mmol) p-Toluolsulfonsäure werden in 3 ml THF 1 h bei 160°C in einer *single mode*-Mikrowelle (Emrys Optimizer) umgesetzt. Nach dem Entfernen aller flüchtigen Bestandteile im Vakuum wird der Rückstand mittels präparativer HPLC (RP 18- Säule; Eluent: Acetonitril/Wasser-Gradient unter Zusatz von 0.1% Ameisensäure im Wasser) chromatographiert. Die eingeengte Produktfraktion wird mit 2 ml einer 4 N Lösung von Chlorwasserstoff in Dioxan und Diethylether versetzt, die ausgefallenen Kristalle abfiltriert, der Filterrückstand mit Diethylether gewaschen und das Produkt im Vakuum getrocknet.

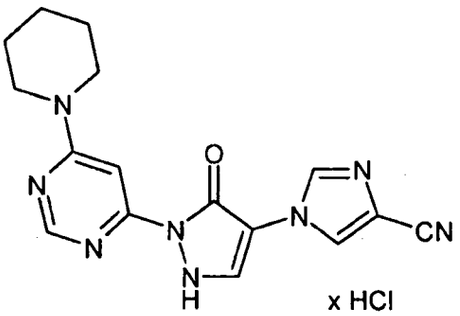
Ausbeute: 72 mg (24% d. Th.)

LC-MS (Methode 1): R_t = 3.29 min; MS (ESIpos): m/z = 380 $[M+H]^+$;

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.49 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 3.69 (s, 4H), 1.69-1.66 (m, 2H), 1.58 (s, 9H).

Beispiel 16

1-[3-Oxo-2-(6-piperidin-1-ylpyrimidin-4-yl)-2,3-dihydro-1*H*-pyrazol-4-yl]-1*H*-imidazol-4-carbonitril-Hydrochlorid



x HCl

200 mg (0.9 mmol) der Verbindung aus Beispiel 45A und 165 mg (0.9 mmol) der Verbindung aus Beispiel 8A werden in 2 ml Ethanol gelöst und mit 29 mg (0.2 mmol) p-Toluolsulfonsäure versetzt. Es wird 48 h bei 90°C gerührt. Nach Abkühlen auf RT wird die Reaktionsmischung eingeengt und der Rückstand mittels präparativer HPLC (RP18-Säule; Laufmittel: Acetonitril/Wasser-Gradient unter Zusatz von 0.1% Ameisensäure) gereinigt. Die eingeengte Produktfraktion wird mit einem Überschuß an einer 4 N Lösung von Chlorwasserstoff in Dioxan und Diethylether versetzt, die ausgefallenen Kristalle abfiltriert, der Filterrückstand mit Diethylether gewaschen und das Produkt im Vakuum getrocknet.

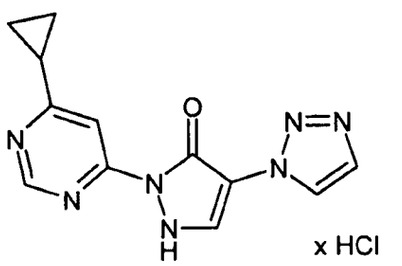
Ausbeute: 18 mg (6% d. Th.)

HPLC (Methode 11): R_t = 3.64 min; MS (ESIpos): m/z = 337 $[M+H]^+$;

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.49 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 3.75-3.65 (m, 4H), 1.73-1.51 (m, 6H).

Beispiel 17

2-(6-Cyclopropylpyrimidin-4-yl)-4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-1,2-dihydro-3*H*-pyrazol-3-on-Hydrochlorid



x HCl

280 mg (1.3 mmol) der Verbindung aus Beispiel 3A und 200 mg (1.3 mmol) der Verbindung aus Beispiel 37A werden in 2 ml Ethanol gelöst und mit 21 µl (30 mg, 0.3 mmol) TFA versetzt. Es wird 12 h unter Rückfluss gerührt. Nach dem Abkühlen auf RT wird die Reaktionslösung direkt

mittels präparativer HPLC (RP18-Säule; Laufmittel: Acetonitril/Wasser-Gradient unter Zusatz von 0.1% Ameisensäure) chromatographiert. Dabei fällt in den Produktfraktionen die Titelverbindung (als freie Base) zum Teil aus. Man filtriert den Niederschlag ab, wäscht den Filterrückstand mit Diethylether und versetzt das Filtrat mit einem Überschuss an einer 4 N Lösung von Chlorwasserstoff in Dioxan. Es wird bei RT ausgerührt, der ausgefallene Feststoff abfiltriert, der Filterrückstand mit Diethylether gewaschen und das Produkt im Vakuum getrocknet.

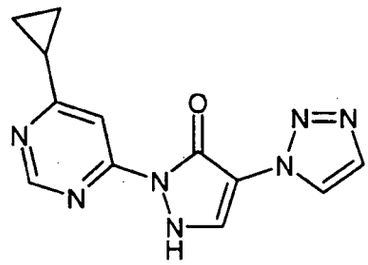
Ausbeute: 16 mg (4% d. Th.)

HPLC (Methode 11): R_t = 3.11 min;

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.90 (s, 1H), 8.59 (m, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 2.26-2.24 (m, 1H), 1.17-1.05 (m, 4H).

Beispiel 18

2-(6-Cyclopropylpyrimidin-4-yl)-4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-1,2-dihydro-3*H*-pyrazol-3-on



280 mg (1.3 mmol) der Verbindung aus Beispiel 3A und 200 mg (1.3 mmol) der Verbindung aus Beispiel 37A werden in 2 ml Ethanol gelöst und mit 21 µl (30 mg, 0.3 mmol) TFA versetzt. Es wird 12 h unter Rückfluss gerührt. Nach dem Abkühlen auf RT wird die Reaktionslösung direkt mittels präparativer HPLC (RP18-Säule; Laufmittel: Acetonitril/Wasser-Gradient unter Zusatz von 0.1% Ameisensäure) chromatographiert. Dabei fällt in den Produktfraktionen die Titelverbindung zum Teil aus. Der Feststoff wird abfiltriert und im Vakuum getrocknet.

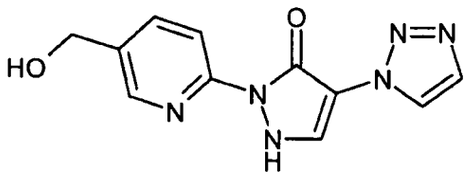
Ausbeute: 5 mg (1.3% d. Th.)

HPLC (Methode 11): R_t = 3.10 min;

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.89 (s, 1H), 8.59-8.55 (m, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 2.25-2.23 (m, 1H), 1.17-1.05 (m, 4H).

Beispiel 19

2-[5-(Hydroxymethyl)pyridin-2-yl]-4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-1,2-dihydro-3*H*-pyrazol-3-on



15.1 g (71.9 mmol) der Verbindung aus Beispiel 3A und 10.0 g (71.9 mmol) der Verbindung aus Beispiel 4A werden in 375 ml Ethanol gelöst und mit 1.7 g (7.2 mmol) Campher-10-sulfonsäure versetzt. Es wird 16 h zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen auf RT wird die Reaktionsmischung eingeengt und der Rückstand an Kieselgel säulenchromatographisch aufgereinigt (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 9:1, dann 1:1). Die Produktfraktion wird im Vakuum eingeengt, der Rückstand in Diisopropylether verrührt, abfiltriert und getrocknet.

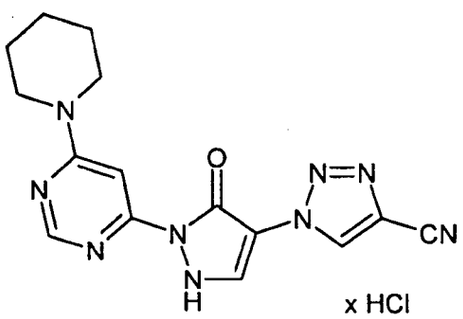
Ausbeute: 1.0 g (5% d. Th.)

LC-MS (Methode 1): R_t = 2.14 min; MS (ESIpos): m/z = 259 $[M+H]^+$;

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.46 (d, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.01 (dd, 1H), 7.90 (s, 1H), 5.43 (br. s, 1H), 4.58 (s, 2H).

Beispiel 20

1-[3-Oxo-2-(6-piperidin-1-ylpyrimidin-4-yl)-2,3-dihydro-1*H*-pyrazol-4-yl]-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonitril-Hydrochlorid



400 mg (1.7 mmol) der Verbindung aus Beispiel 51A und 328 mg (1.7 mmol) der Verbindung aus Beispiel 8A werden in 4 ml Ethanol gelöst und mit 59 mg (0.3 mmol) p-Toluolsulfonsäure versetzt. Es wird 1 h in einer *single mode*-Mikrowelle (Emrys Optimizer) bei 120°C umgesetzt. Nach Abkühlen auf RT wird die Reaktionsmischung eingeengt und der Rückstand mittels präparativer

HPLC (RP18-Säule; Laufmittel: Acetonitril/Wasser-Gradient unter Zusatz von 0.1% Ameisensäure im Wasser) gereinigt. Das hierbei anfallende Formiat-Salz wird durch Zusatz von 0.2 ml einer 4 N Lösung von Chlorwasserstoff in Dioxan in das Hydrochlorid überführt.

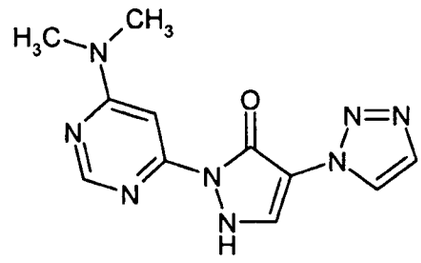
Ausbeute: 4 mg (1% d. Th.)

LC-MS (Methode 8): R_t = 1.73 min; MS (ESIpos): m/z = 338 $[M+H]^+$;

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 9.35 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 3.75-3.65 (m, 4H), 1.67-1.64 (m, 2H), 1.57-1.55 (m, 4H).

Beispiel 21

2-[6-(Dimethylamino)pyrimidin-4-yl]-4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-1,2-dihydro-3*H*-pyrazol-3-on



3.7 g (16.5 mmol) der Verbindung aus Beispiel 3A, 2.4 g der Verbindung aus Beispiel 7A und 0.6 g (3.3 mmol) p-Toluolsulfonsäure werden in einer Mischung aus 10 ml Ethanol und 5 ml THF 1 h lang bei 140°C in einer *single mode*-Mikrowelle (Emrys Optimizer) umgesetzt. Der dabei ausgefallene Niederschlag wird abfiltriert, der Filterrückstand mit einer Mischung aus Ethanol und Diethylether gewaschen und das Produkt im Vakuum getrocknet.

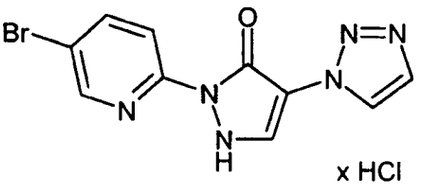
Ausbeute: 0.8 g (17% d. Th.)

LC-MS (Methode 10): R_t = 0.47 min; MS (ESIpos): m/z = 273 $[M+H]^+$;

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.53 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 3.21 (s, 6H).

Beispiel 22

2-(5-Brompyridin-2-yl)-4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-1,2-dihydro-3*H*-pyrazol-3-on-Hydrochlorid



Ein Gemisch aus 280 mg (1.3 mmol) der Verbindung aus Beispiel 3A, 250 mg (1.3 mmol) der Verbindung aus Beispiel 10A und 46 mg (0.3 mmol) p-Toluolsulfonsäure in 5 ml THF wird 30 min bei 170°C in einer *single mode*-Mikrowelle (Emrys Optimizer) umgesetzt. Nach Zugabe von 2 ml Ameisensäure zur Reaktionslösung wird der ausgefallene Feststoff abfiltriert, mit 3 ml einer 4 N Lösung von Chlorwasserstoff in Dioxan verrührt, erneut abfiltriert, mit Diethylether gewaschen und im Vakuum getrocknet.

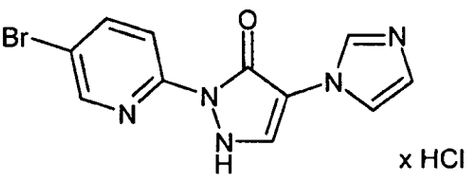
Ausbeute: 181 mg (40% d. Th.)

LC-MS (Methode 8): R_t = 1.50 min; MS (ESIpos): m/z = 306 $[M+H]^+$;

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.66 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.33-8.25 (m, 2H), 7.90 (s, 1H).

Beispiel 23

2-(5-Brompyridin-2-yl)-4-(1*H*-imidazol-1-yl)-1,2-dihydro-3*H*-pyrazol-3-on-Hydrochlorid



Ein Gemisch aus 278 mg (1.3 mmol) der Verbindung aus Beispiel 42A, 250 mg (1.3 mmol) der Verbindung aus Beispiel 8A und 46 mg (0.3 mmol) p-Toluolsulfonsäure in 5 ml THF wird 30 min bei 170°C in einer *single mode*-Mikrowelle (Emrys Optimizer) umgesetzt. Nach Abkühlen auf RT wird die Reaktionsmischung eingeengt und der Rückstand mittels präparativer HPLC (RP18-Säule; Laufmittel: Acetonitril/Wasser-Gradient unter Zusatz von 0.1% Ameisensäure im Wasser) gereinigt. Das hierbei anfallende Formiat-Salz wird durch Zusatz von 2 ml einer 4 N Lösung von Chlorwasserstoff in Dioxan in das Hydrochlorid überführt. Das Produkt wird mit Diethylether gewaschen und im Vakuum getrocknet.

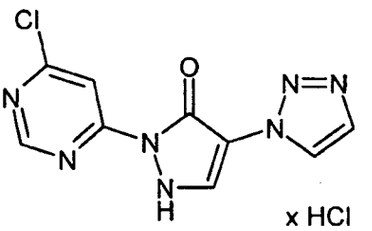
Ausbeute: 60 mg (13% d. Th.)

LC-MS (Methode 8): R_t = 1.04 min; MS (ESIpos): m/z = 307 $[M+H]^+$;

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 9.49 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.39-8.25 (m, 2H), 8.06 (s, 1H), 7.85 (s, 1H).

Beispiel 24

2-(6-Chlorpyrimidin-4-yl)-4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-1,2-dihydro-3*H*-pyrazol-3-on-Hydrochlorid



Ein Gemisch aus 7.3 g (34.6 mmol) der Verbindung aus Beispiel 3A und 6.0 g (41.5 mmol) der Verbindung aus Beispiel 7A in 70 ml Ethanol wird mit 1.1 ml (1.6 g, 13.8 mmol) TFA versetzt und 20 h bei 100°C gerührt. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird in 100 ml Ethanol suspendiert, mit 30 ml 30%-iger Natriummethylat-Lösung in Methanol versetzt und 1.5 h bei RT gerührt. Nach Zugabe von 42 ml einer 4 N Lösung von Chlorwasserstoff in Dioxan (pH = 5-6) wird nach 30 min Rühren der Feststoff abfiltriert, zunächst mit Ethanol, dann mit Diethylether gewaschen und im Vakuum getrocknet. Eine weitere Reinigung erfolgt durch mehrmaliges Verrühren in Ethanol und Acetonitril. Anschließend werden 10 ml einer 4 N Lösung von Chlorwasserstoff in Dioxan hinzugefügt und 16 h bei RT gerührt. Das Produkt wird abfiltriert, zunächst mit Acetonitril, dann mit Diethylether gewaschen und im Vakuum getrocknet.

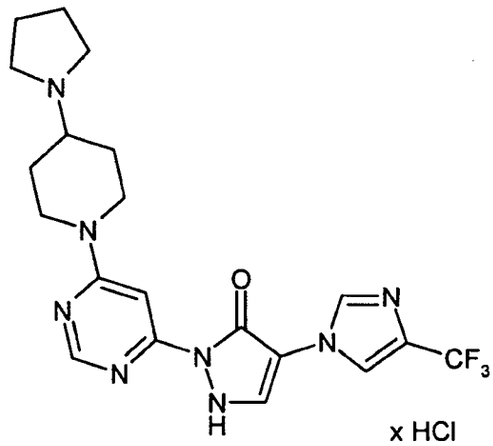
Ausbeute: 7.9 g (76% d. Th.)

LC-MS (Methode 8): R_t = 1.20 min; MS (ESIpos): m/z = 264 $[M+H]^+$;

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.97 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.89 (s, 1H).

Beispiel 25

2-[6-(4-Pyrrolidin-1-ylpiperidin-1-yl)pyrimidin-4-yl]-4-[4-(trifluormethyl)-1*H*-imidazol-1-yl]-1,2-dihydro-3*H*-pyrazol-3-on-Hydrochlorid



Ein Gemisch aus 683 mg (2.5 mmol) der Verbindung aus Beispiel 44A und 711 mg (2.7 mmol) der Verbindung aus Beispiel 30A in 10 ml Ethanol wird mit 76 µl (112 mg, 1.0 mmol) TFA versetzt und 16 h bei 100°C gerührt. Nach Zugabe von 10 ml Ameisensäure wird die Reaktionslösung mittels präparativer HPLC (RP18-Säule; Laufmittel: Acetonitril/Wasser-Gradient unter Zusatz von 0.1% Ameisensäure im Wasser) gereinigt. Das anfallende Formiat-Salz wird durch Zusatz von 2 ml einer 4 N Lösung von Chlorwasserstoff in Dioxan in das Hydrochlorid überführt. Dieses wird mit Diethylether gewaschen und im Vakuum getrocknet.

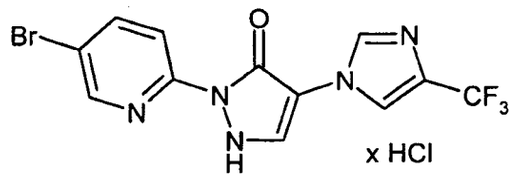
Ausbeute: 315 mg (25% d. Th.)

LC-MS (Methode 10): R_t = 0.65 min; MS (ESIpos): m/z = 449 $[M+H]^+$;

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 11.42 (br. s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 4.51 (br. s, 2H), 3.53-3.37 (m, 4H), 3.13-2.97 (m, 4H), 2.24-2.14 (m, 2H), 2.03-1.68 (m, 5H).

Beispiel 26

2-(5-Brompyridin-2-yl)-4-[4-(trifluormethyl)-1*H*-imidazol-1-yl]-1,2-dihydro-3*H*-pyrazol-3-on-Hydrochlorid



Ein Gemisch aus 369 mg (1.3 mmol) der Verbindung aus Beispiel 44A, 250 mg (1.3 mmol) der Verbindung aus Beispiel 10A und 46 mg (0.3 mmol) p-Toluolsulfonsäure in 5 ml THF wird

30 min lang bei 170°C in einer *single mode*-Mikrowelle (Emrys Optimizer) umgesetzt. Nach Zugabe von 2 ml Ameisensäure zur Reaktionslösung wird der ausgefallene Feststoff abfiltriert, mit 3 ml einer 4 N Lösung von Chlorwasserstoff in Dioxan verrührt, erneut abfiltriert, zunächst mit Acetonitril, dann mit Diethylether gewaschen und im Vakuum getrocknet.

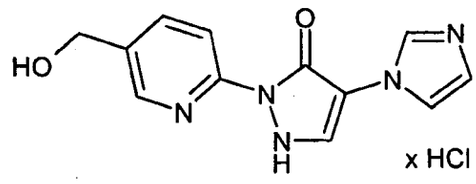
Ausbeute: 163 mg (30% d. Th.)

LC-MS (Methode 10): R_t = 1.06 min; MS (ESIpos): m/z = 374 $[M+H]^+$;

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.65 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.38-8.23 (m, 2H), 8.19 (s, 1H), 8.15 (s, 1H).

Beispiel 27

2-[5-(Hydroxymethyl)pyridin-2-yl]-4-(1*H*-imidazol-1-yl)-1,2-dihydro-3*H*-pyrazol-3-on-Hydrochlorid



200 mg (1.0 mmol) der Verbindung aus Beispiel 42A und 133 mg (1.0 mmol) der Verbindung aus Beispiel 4A werden in 2 ml Ethanol gelöst und mit 44 mg (0.2 mmol) Campher-10-sulfonsäure versetzt. Es wird 12 h unter Rückfluss gerührt. Die abgekühlte Reaktionsmischung wird im Vakuum aufkonzentriert. Nach zweimaliger Reinigung mittels präparativer HPLC (RP18-Säule; Laufmittel: Acetonitril/Wasser-Gradient unter Zusatz von 0.1% Ameisensäure) wird die Produktfraktion mit 1 ml einer 4 N Lösung von Chlorwasserstoff in Dioxan versetzt, 1 h gerührt, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer vollständig entfernt und der Rückstand im Vakuum getrocknet.

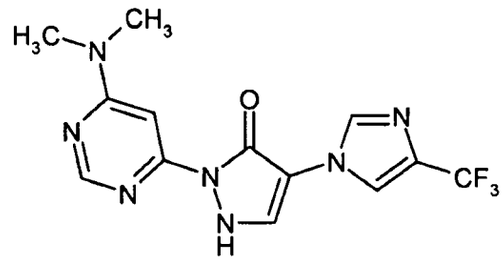
Ausbeute: 86 mg (31% d. Th.)

LC-MS (Methode 1): R_t = 1.77 min; MS (ESIpos): m/z = 258 $[M+H]^+$;

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 9.50 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.09-8.01 (m, 2H), 7.87 (s, 1H), 3.58 (s, 2H).

Beispiel 28

2-[6-(Dimethylamino)pyrimidin-4-yl]-4-[4-(trifluormethyl)-1*H*-imidazol-1-yl]-1,2-dihydro-3*H*-pyrazol-3-on



8.3 g (27.7 mmol) der Verbindung aus Beispiel 44A, 4.0 g (27.7 mmol) der Verbindung aus Beispiel 7A und 1.0 g (5.5 mmol) p-Toluolsulfonsäure werden in einer Mischung aus 10 ml Ethanol und 5 ml THF 1 h lang bei 140°C in einer *single mode*-Mikrowelle (Emrys Optimizer) umgesetzt. Der ausgefallene Niederschlag wird abfiltriert, der Filterrückstand mit einer Mischung aus Ethanol und Diethylether gewaschen und das Produkt im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 1.3 mg (14% d. Th.)

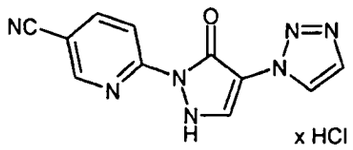
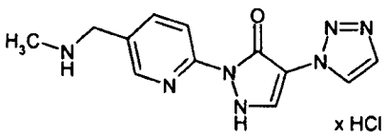
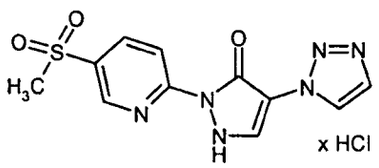
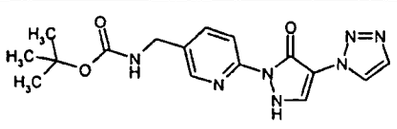
LC-MS (Methode 10): R_t = 0.84 min; MS (ESIpos): m/z = 340 $[M+H]^+$;

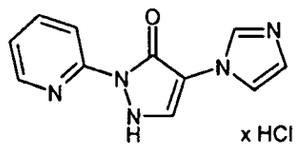
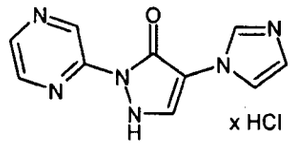
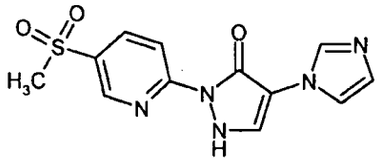
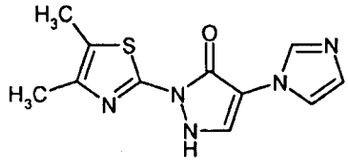
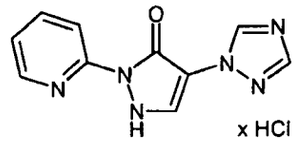
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.50 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 2.54 (s, 6H).

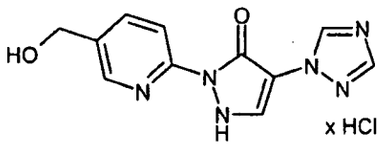
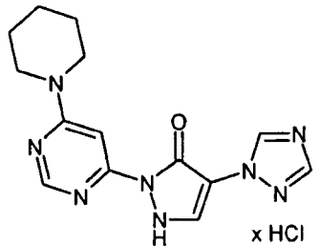
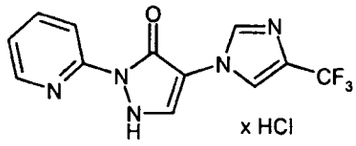
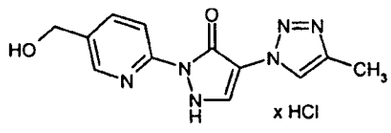
Die in Tabelle 5 aufgeführten Verbindungen werden aus den entsprechenden Edukten analog der angegebenen Beispiele hergestellt:

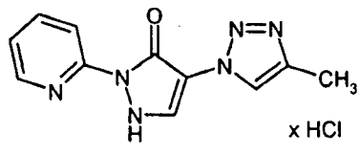
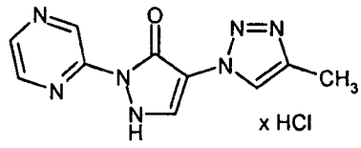
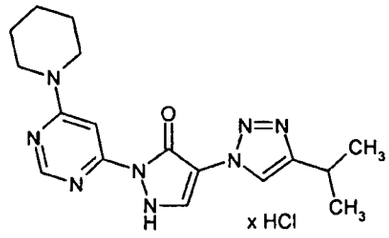
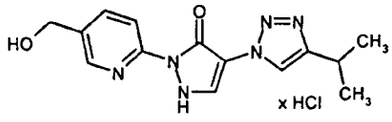
Tabelle 5

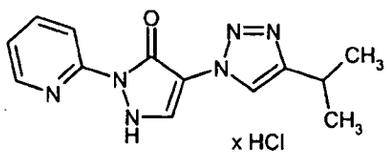
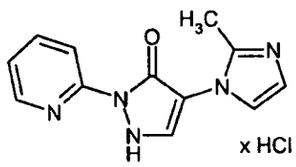
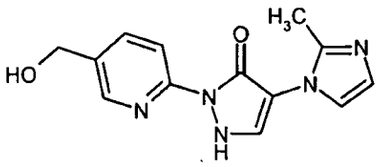
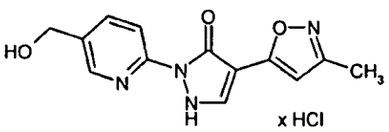
Beispiel Nr.	**Struktur**	**Edukte; Darstellung analog [Beispiel]; Ausbeute (% d. Th.)**	**MS (ESI) $[M+H]^+$; LC-MS/ HPLC: R_t (Methode)**	**^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6)**

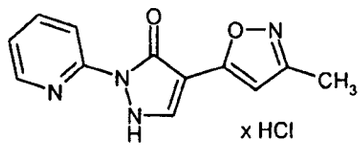
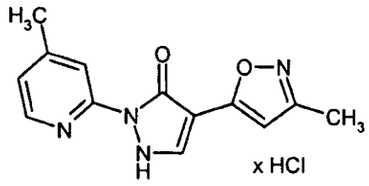
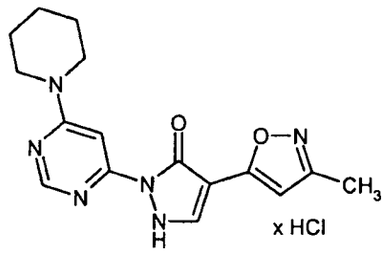
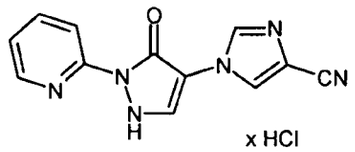
Beispiel Nr.	Struktur	Edukte; Darstellung analog [Beispiel]; Ausbeute (% d. Th.)	MS (ESI) $[M+H]^+$; LC-MS/ HPLC: R_t (Methode)	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6)
29	 x HCl	3A, 19A [16] 11%	m/z = 254; 2.41 min (Methode 1)	δ = 9.00 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.58-8.41 (m, 3H), 7.91 (s, 1H).
30	 x HCl	3A, 5A [16] 1%	m/z = 272; 1.77 min (Methode 1)	δ = 9.45-9.21 (m, 2H), 8.67 (s, 1H), 8.52-8.41 (m, 2H), 8.35 (d, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 4.23-4.20 (m, 2H), 2.61-2.56 (m, 3H).
31	 x HCl	3A, 9A [16] 70%	m/z = 307; 2.30 min (Methode 1)	δ = 8.98 (d, 1H), 8.70-8.55 (m, 2H), 8.52 (dd, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 3.36 (s, 3H).
32		3A, 24A [16] 3%	m/z = 358; 0.91 min (Methode 10)	δ = 8.43 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.22 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.51 (t, 1H), 4.19 (d, 2H), 1.39 (s, 9H).

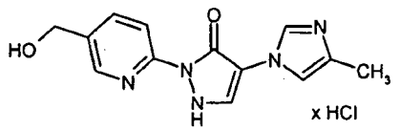
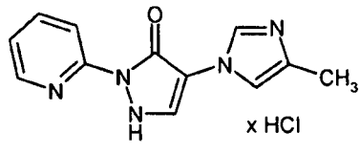
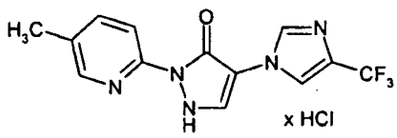
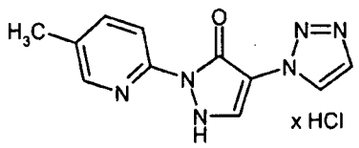
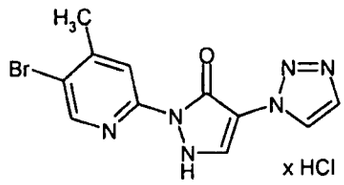
Beispiel Nr.	Struktur	Edukte; Darstellung analog [Beispiel]; Ausbeute (% d. Th.)	MS (ESI) $[M+H]^+$; LC-MS/ HPLC: R_t (Methode)	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6)
33	 x HCl	42A [27] 34%	m/z = 228; 1.76 min (Methode 1)	δ = 8.49 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.23 (s, 2H), 8.03 (dt, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.35 (dt, 1H), 7.16 (s, 1H).
34	 x HCl	42A, 17A [27] 3%	m/z = 229; 0.53 min (Methode 1)	δ = 9.55 (s, 1H), 8.75-8.55 (m, 3H), 8.09 (s, 1H), 7.88 (s, 1H).
35		42A, 9A [16] 48%	m/z = 306; 1.90 min (Methode 1)	δ = 8.85 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.82 (dd, 2H), 6.81 (s, 1H), 3.12 (s, 3H).
36		42A [27] 10%	m/z = 262; 2.08 min (Methode 1)	δ = 9.48 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.27 (s, 3H).
37	 x HCl	43A [27] 35%	m/z = 229; 2.20 min (Methode 1)	δ = 8.88 (s, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.32-8.23 (m, 2H), 8.08 (t, 1H), 7.39 (t, 1H).

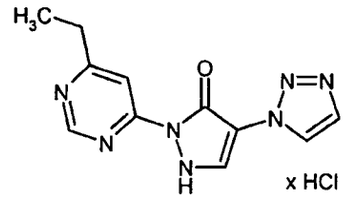
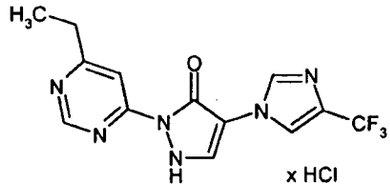
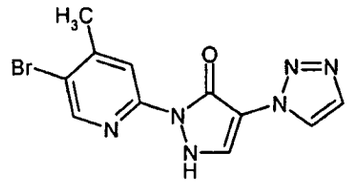
Beispiel Nr.	Struktur	Edukte; Darstellung analog [Beispiel]; Ausbeute (% d. Th.)	MS (ESI) $[M+H]^+$; LC-MS/ HPLC: R_t (Methode)	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6)
38	 x HCl	43A, 4A [27] 8%	m/z = 259; 2.09 min (Methode 1)	δ = 8.86 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.32-8.11 (m, 3H), 8.07-7.92 (m, 1H), 4.58 (s, 2H).
39	 x HCl	43A, 8A [27] 8%	m/z = 313; 2.70 min (Methode 1)	δ = 8.92 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.50 (s, 3H), 3.75-3.70 (m, 4H), 1.73-1.64 (m, 2H), 1.60-1.55 (m, 4H).
40	 x HCl	44A [27] 5%	m/z = 296; 1.96 min (Methode 4)	δ = 8.52 (d, 1H), 8.42-8.22 (m, 2H), 8.19 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.06 (t, 1H), 7.39 (t, 1H).
41	 x HCl	20A, 4A [27] 9%	m/z = 273; 2.33 min (Methode 1)	δ = 8.44 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 4.58 (s, 2H), 2.32 (s, 3H).

Beispiel Nr.	Struktur	Edukte; Darstellung analog [Beispiel]; Ausbeute (% d. Th.)	MS (ESI) $[M+H]^+$; LC-MS/ HPLC: R_t (Methode)	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6)
42	 x HCl	20A [27] 6%	m/z = 243; 2.50 min (Methode 1)	δ = 8.52 (d, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.09 (t, 1H), 7.40 (dd, 1H), 2.31 (s, 3H).
43	 x HCl	20A [27] 23%	m/z = 244; 2.25 min (Methode 1)	δ = 9.54 (s, 1H), 8.65-8.61 (m, 2H), 8.51 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 2.32 (s, 3H).
44	 x HCl	48A, 8A [27] 12%	m/z = 355; 3.88 min (Methode 11)	δ = 8.52 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 3.75-3.71 (m, 4H), 3.07-3.03 (m, 1H), 1.73-1.52 (m, 6H), 1.28 (d, 6H).
45	 x HCl	48A, 4A [27] 15%	m/z = 301; 2.71 min (Methode 1)	δ = 8.45 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.09-3.06 (m, 1H), 1.28 (d, 6H).

Beispiel Nr.	Struktur	Edukte; Darstellung analog [Beispiel]; Ausbeute (% d. Th.)	MS (ESI) $[M+H]^+$; LC-MS/ HPLC: R_t (Methode)	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6)
46	 x HCl	48A [27] 11%	m/z = 271; 2.70 min (Methode 1)	δ = 8.52 (d, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.07 (t, 1H), 7.41 (dd, 1H), 3.10-3.07 (m, 1H), 1.28 (d, 6H).
47	 x HCl	49A [27] 5%	m/z = 242; 1.85 min (Methode 1)	δ = 8.52 (d, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.09 (t, 1H), 8.73 (d, 1H), 7.41 (t, 1H), 2.58 (s, 3H).
48	 x CF_3COOH	49A, 4A [27] 1%	m/z = 272; 0.47 min (Methode 1)	
49	 x HCl	50A, 4A [27] 5%	m/z = 273; 2.63 min (Methode 1)	δ = 8.43 (s, 1H), 8.27-8.17 (m, 2H), 8.03 (dd, 1H), 6.39 (s, 1H), 4.58 (s, 2H), 2.23 (s, 3H).

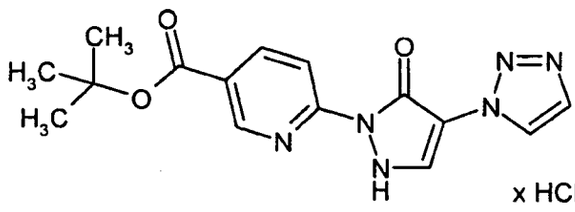
Beispiel Nr.	Struktur	Edukte; Darstellung analog [Beispiel]; Ausbeute (% d. Th.)	MS (ESI) $[M+H]^+$; LC-MS/ HPLC: R_t (Methode)	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6)
50	 x HCl	50A [27] 19%	m/z = 243; 2.88 min (Methode 1)	δ = 8.49 (d, 1H), 8.29-8.18 (m, 2H), 8.09 (t, 1H), 7.38 (dd, 1H), 6.40 (s, 1H), 2.26 (s, 3H).
51	 x HCl	50A, 1A [27] 14%	m/z = 257; 2.95 min (Methode 1)	δ = 8.24 (d, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.25 (d, 1H), 6.33 (s, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.23 (s, 3H).
52	 x HCl	50A, 8A [27] 1%	m/z = 327; 1.82 min (Methode 8)	δ = 8.49 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 3.76-3.72 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 1.72-1.53 (m, 6H).
53	 x HCl	45A [27] 3%	m/z = 253; 2.51 min (Methode 1)	δ = 8.52 (d, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.39 (t, 1H).

Beispiel Nr.	Struktur	Edukte; Darstellung analog [Beispiel]; Ausbeute (% d. Th.)	MS (ESI) $[M+H]^+$; LC-MS/ HPLC: R_t (Methode)	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6)
54	 x HCl	46A, 4A [27] 7%	m/z = 272; 1.92 min (Methode 1)	
55	 x HCl	46A [27] 9%	m/z = 242; 1.91 min (Methode 1)	δ = 9.42 (s, 1H), 8.53 (d, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.10 (dd, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.41 (dd, 1H), 2.36 (s, 3H).
56	 x HCl	44A, 20A [16] 35%	m/z = 310; 1.87 min (Methode 8)	δ = 8.34 (d, 2H), 8.19-8.15 (m, 3H), 7.88 (d, 1H), 2.35 (s, 3H).
57	 x HCl	3A, 20A [16] 26%	m/z = 243; 1.27 min (Methode 8)	δ = 8.43 (s, 1H), 8.34 (d, 2H), 8.14 (d, 1H), 7.92-7.90 (m, 2H), 2.36 (s, 3H).
58	 x HCl	3A, 23A [16] 10%	m/z = 321; 0.93 min (Methode 10)	δ = 8.61 (s, 1H), 8.44-8.41 (m, 2H), 8.30 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 2.47 (s, 3H).

Beispiel Nr.	Struktur	Edukte; Darstellung analog [Beispiel]; Ausbeute (% d. Th.)	MS (ESI) $[M+H]^+$; LC-MS/ HPLC: R_t (Methode)	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6)
59	 x HCl	3A, 28A [16] 7%	m/z = 258; 1.15 min (Methode 10)	δ = 9.05 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 2.85 (q, 2H), 1.27 (t, 3H).
60	 x HCl	44A, 28A [16] 7%	m/z = 325; 1.62 min (Methode 10)	δ = 9.03 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 2.85 (q, 2H), 1.28 (t, 3H).
61		3A, 23A [16] 17%	m/z = 321; 0.92 min (Methode 10)	δ = 8.61 (s, 1H), 8.48-8.42 (m, 2H), 8.31 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 2.47 (s, 3H).

Beispiel 62

6-[5-Oxo-4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-2,5-dihydro-1*H*-pyrazol-1-yl]pyridin-3-carbonsäure-*tert.*-butyl-ester-Hydrochlorid



3.2 g (15.0 mmol) der Verbindung aus Beispiel 3A werden in 100 ml Ethanol vorgelegt. Man gibt 3.1 g (15.0 mmol) der Verbindung aus Beispiel 22A und 571 mg (3.0 mmol) p-Toluolsulfonsäure-Monohydrat hinzu und rührt 16 h unter Rückfluss. Man engt das Gemisch dann ein und reinigt den Rückstand mittels präparativer HPLC (RP18-Säule; Laufmittel: Acetonitril/Wasser-Gradient unter Zusatz von 0.1% TFA). Man vereinigt die produkthaltigen Fraktionen, entfernt den Großteil des Lösungsmittels und filtriert den entstandenen Feststoff ab. Man trocknet diesen im Hochvakuum und versetzt anschließend mit einer 4 N Lösung von Chlorwasserstoff in Dioxan. Man rührt 1 h bei RT, filtriert den Feststoff ab und trocknet im Hochvakuum.

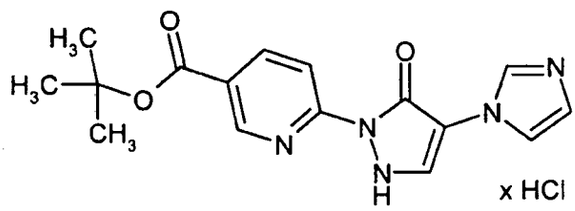
Ausbeute: 1.6 g (28% d. Th.)

LC-MS (Methode 1): R_t = 3.32 min; MS (ESIpos): m/z = 329 $[M+H]^+$;

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.94 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.50-8.40 (m, 3H), 7.91 (s, 1H), 1.58 (s, 9H).

Beispiel 63

6-[4-(1*H*-Imidazol-1-yl)-5-oxo-2,5-dihydro-1*H*-pyrazol-1-yl]pyridin-3-carbonsäure-*tert.*-butylester-Hydrochlorid



3.1 g (15.0 mmol) der Verbindung aus Beispiel 42A werden in 100 ml Ethanol vorgelegt. Man gibt 3.1 g (15.0 mmol) der Verbindung aus Beispiel 22A und 571 mg (3.0 mmol) p-Toluolsulfonsäure-Monohydrat hinzu und rührt zunächst 16 h bei RT. Man rührt weitere 24 h unter Rückfluss nach und entfernt dann das Lösungsmittel. Der Rückstand wird mittels präparativer HPLC (RP18-Säule; Laufmittel: Acetonitril/Wasser-Gradient unter Zusatz von 0.1% TFA) gereinigt. Man vereinigt die Produktfraktionen und entfernt den Großteil des enthaltenen Acetonitrils. Die restliche Lösung wird lyophilisiert. Man versetzt das Lyophilisat mit einer 4 N Lösung von Chlorwasserstoff in Dioxan und rührt 1 h bei RT. Der Feststoff wird abfiltriert und im Hochvakuum getrocknet.

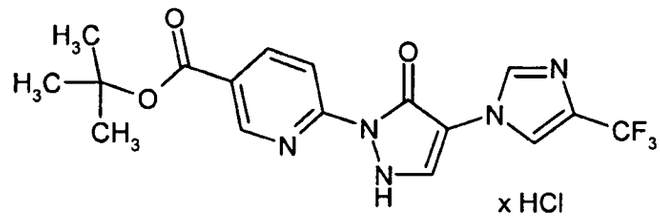
Ausbeute: 1.3 g (23% d. Th.)

LC-MS (Methode 7): R_t = 0.99 min; MS (ESIpos): m/z = 328 $[M+H]^+$;

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 9.55 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.53-8.42 (m, 2H), 8.10 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 1.58 (s, 9H).

Beispiel 64

6-{5-Oxo-4-[4-(trifluormethyl)-1*H*-imidazol-1-yl]-2,5-dihydro-1*H*-pyrazol-1-yl}pyridin-3-carbonsäure-*tert.*-butylester-Hydrochlorid



4.2 g (15.0 mmol) der Verbindung aus Beispiel 44A werden in 100 ml Ethanol vorgelegt. Man gibt 3.1 g (15.0 mmol) der Verbindung aus Beispiel 22A und 571 mg (3.0 mmol) p-Toluolsulfonsäure-Monohydrat hinzu und rührt 16 h bei RT. Man entfernt dann das Lösungsmittel und reinigt den Rückstand mittels präparativer HPLC (RP18-Säule; Laufmittel: Acetonitril/Wasser-Gradient unter Zusatz von 0.1% TFA). Man vereinigt die Produktfraktionen und entfernt den Großteil des enthaltenen Acetonitrils und einen Teil des Wassers. Man filtriert den entstandenen Feststoff ab und trocknet ihn an der Luft. Anschließend versetzt man mit 20 ml einer 4 N Lösung von Chlorwasserstoff in Dioxan und rührt 1 h bei RT. Der Feststoff wird abfiltriert und erneut über präparative HPLC (RP18-Säule; Laufmittel: Acetonitril/Wasser-Gradient unter Zusatz von 0.1% TFA) gereinigt. Man vereinigt die Produktfraktionen, versetzt mit 1 N Salzsäure und lyophilisiert.

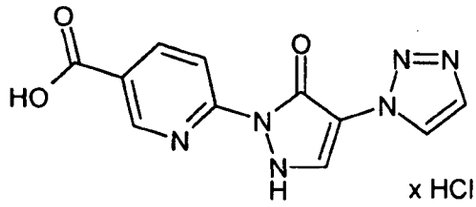
Ausbeute: 750 mg (12% d. Th.)

LC-MS (Methode 7): R_t = 2.10 min; MS (ESIpos): m/z = 396 $[M+H]^+$;

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.93 (s, 1H), 8.59-8.38 (m, 3H), 8.19 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 1.59 (s, 9H).

Beispiel 65

6-[5-Oxo-4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-2,5-dihydro-1*H*-pyrazol-1-yl]pyridin-3-carbonsäure-Hydrochlorid



50 mg (0.1 mmol) der Verbindung aus Beispiel 62 werden in 1 ml einer 1:1-Mischung aus Dichlormethan und TFA gelöst und 1 h bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wird im Vakuum aufkonzentriert, der Rückstand in 2 ml 1 N Salzsäure suspendiert und anschließend lyophilisiert.

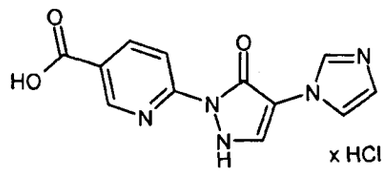
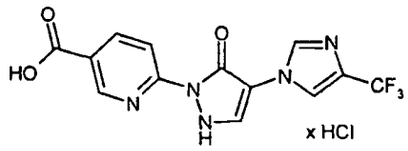
Ausbeute: 42 mg (99% d. Th.)

LC-MS (Methode 9): R_t = 0.82 min; MS (ESIpos): m/z = 273 $[M+H]^+$;

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.99 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.51-8.41 (m, 3H), 7.91 (s, 1H).

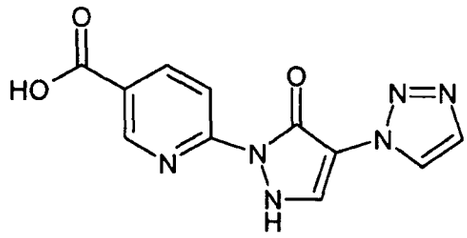
Die Darstellung der in Tabelle 6 aufgeführten Zielverbindungen wird analog zur Beispielverbindung 65 durchgeführt:

Tabelle 6

Beispiel Nr.	**Struktur**	**Edukt; Ausbeute (% d. Th.)**	**MS (ESI) $[M+H]^+$; LC-MS: R_t (Methode)**	**^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6)**
66		63 98%	m/z = 272; 1.87 min (Methode 1)	δ = 13.50 (br. s, 1H), 9.52 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.87 (s, 1H).
67		64 92%	m/z = 340; 1.90 min (Methode 4)	δ = 8.98 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.48 (s, 2H), 8.21 (s, 1H), 8.18 (s, 1H).

Beispiel 68

6-[5-Oxo-4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-2,5-dihydro-1*H*-pyrazol-1-yl]pyridin-3-carbonsäure



491 mg (1.8 mmol, 80% Reinheit) der Verbindung aus Beispiel 3A und 289 mg (1.6 mmol) 6-Hydrazinonicotinsäureethylester [Herstellung siehe WO 2006/114213] werden in 10 ml Essigsäure 12 h bei RT gerührt. Zur Reaktionsmischung werden danach nochmals 120 mg (0.7 mmol) 6-Hydrazinonicotinsäureethylester gegeben und erneut 13 h bei RT gerührt. Nach weiteren zwei Tagen Stehen bei RT wird die Reaktionslösung im Vakuum aufkonzentriert, der Rückstand mit Essigsäureethylester aufgenommen, mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung neutral gewaschen, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingeengt. Das so erhaltene Zwischenprodukt wird in 10 ml Ethanol gelöst, mit 0.3 ml (1.8 mmol) 30%-iger Natriummethylat-Lösung in Methanol versetzt und 17 h bei RT gerührt. Man stellt die Reaktionslösung mit 1 N Salzsäure auf pH 5 ein und rührt weitere 2 h bei RT nach. Es wird im Vakuum eingeengt, der Rückstand mit Acetonitril versetzt, der ausgefallene Niederschlag abfiltriert, der Filterrückstand mit Diethylether gewaschen und im Vakuum getrocknet. Der so erhaltene Ester wird mit 9.4 ml 0.1 M ethanolischer Kaliumhydroxid- Lösung versetzt und 16 h bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wird mit 1 N Salzsäure auf pH 2 eingestellt, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand mit Wasser aufgenommen und mit Essigsäureethylester extrahiert. Man filtriert die aus der wässrigen Phase ausfallenden Kristalle ab, wäscht den Filterrückstand mit Diethylether und trocknet das Produkt im Vakuum.

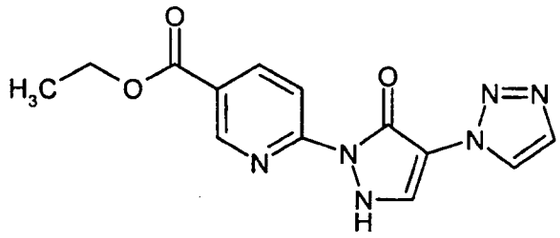
Ausbeute: 32 mg (7% d. Th.)

LC-MS (Methode1): R_t = 2.31 min; MS (ESIpos): m/z = 273 $[M+H]^+$;

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 13.49 (br. s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.71-8.33 (m, 4H), 8.41 (s, 1H).

Beispiel 69

6-[5-Oxo-4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-2,5-dihydro-1*H*-pyrazol-1-yl]nicotinsäureethylester



2.7 g (13.1 mmol) der Beispielverbindung 3A, 2.0 g (13.1 mmol) der Beispielverbindung 6A und 1.1 g (6.5 mmol) p-Toluolsulfonsäure werden in 50 ml Ethanol 16 h unter Rückfluss gerührt. Zur abgekühlten Reaktionsmischung werden 50 ml DMF gegeben und dann weitere 10 h bei 130°C Badtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird im Vakuum aufkonzentriert und der Rückstand mit 10 ml Ethanol und 1 ml konz. Schwefelsäure versetzt. Man rührt 12 h in der Siedehitze nach. Zur abgekühlten Reaktionsmischung gibt man Wasser hinzu, filtriert den Feststoff ab, wäscht den Filterrückstand mit Ethanol nach und trocknet das Produkt im Vakuum.

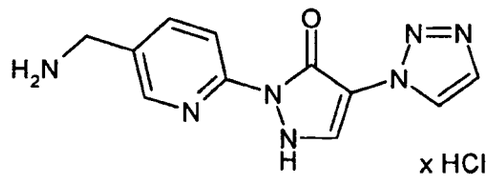
Ausbeute: 0.14 g (3% d. Th.)

LC-MS (Methode 9): R_t = 2.89 min; MS (ESIpos): m/z = 300 $[M+H]^+$;

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 9.00 (s, 1H), 8.57-8.54 (m, 1H), 8.53-8.46 (m, 2H), 8.45 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 4.38 (q, 2H), 1.35 (t, 3H).

Beispiel 70

2-[5-(Aminomethyl)pyridin-2-yl]-4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-1,2-dihydro-3*H*-pyrazol-3-on-Hydrochlorid



83 mg (0.2 mmol) der Beispielverbindung 32 werden in 5 ml einer 4 M Lösung von Chlorwasserstoff in Dioxan 2 h bei RT gerührt. Man konzentriert danach im Vakuum auf und chromatographiert den Rückstand mittels präparativer HPLC (RP18-Säule; Gradient: Acetonitril/Wasser unter Zusatz von 0.1% TFA). Man engt die vereinigten Produktfraktionen ein und versetzt den Rückstand mit 2 ml 1 N Salzsäure. Die resultierende Suspension wird gefriergetrocknet. Das Lyophilisat wird in Ethanol verrührt, der Feststoff abfiltriert und die Kristalle im Vakuum getrocknet.

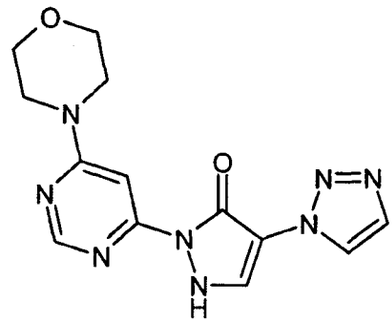
Ausbeute: 10 mg (14% d. Th.)

LC-MS (Methode 8): R_t = 0.76 min; MS (ESIpos): m/z = 258 $[M+H]^+$;

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.64 (s, 1H), 8.53 (s, 3H), 8.47 (s, 2H), 8.31 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 4.12-4.10 (m, 2H).

Beispiel 71

2-(6-Morpholin-4-ylpyrimidin-4-yl)-4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-1,2-dihydro-3*H*-pyrazol-3-on



1.9 g (8.8 mmol) der Verbindung aus Beispiel 3A und 1.9 g (9.7 mmol) der Verbindung aus Beispiel 16A werden in 25 ml Essigsäureethylester vorgelegt und bei RT mit 504 mg (4.4 mmol) TFA versetzt. Man rührt 16 h unter Rückfluss, kühlt dann auf 5°C ab und rührt weitere 2 h nach. Man filtriert den entstandenen Feststoff ab, wäscht mit Essigsäureethylester und trocknet zunächst an der Luft und danach im Hochvakuum. Man erhält 1.7 g Produkt.

Die Mutterlauge wird mit der Waschlösung vereinigt und das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand (2.4 g) enthält laut LC-MS noch das Intermediat 3-[2-(6-Morpholin-4-ylpyrimidin-4-yl)-hydrazino]-2-(1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)prop-2-ensäureethylester (Zwischenstufe der Cyclisierung), welches direkt für die Herstellung von Beispiel 72 verwendet wird (*siehe dort*).

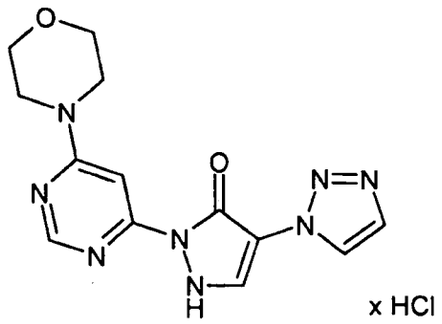
Ausbeute: 1.7 g (61% d. Th.)

LC-MS (Methode 9): R_t = 0.90 min; MS (ESIpos): m/z = 315 $[M+H]^+$;

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.42 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 3.71-3.65 (m, 4H), 3.57-3.51 (m, 4H).

Beispiel 72

2-(6-Morpholin-4-ylpyrimidin-4-yl)-4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-1,2-dihydro-3*H*-pyrazol-3-on-Hydrochlorid



Charge 1: 1.7 g (5.4 mmol) der Verbindung aus Beispiel 71 werden mit 7.5 ml einer 4 N Lösung von Chlorwasserstoff in Dioxan versetzt. Man rührt bei RT, versetzt mit 5 ml Dioxan und rührt 16 h bei RT. Man filtriert den Feststoff ab und wäscht mit 5 ml Dioxan. Man trocknet 16 h im Hochvakuum, versetzt dann mit 10 ml Methanol und rührt 1 h bei RT. Der Feststoff wird abfiltriert, mit 4 ml Methanol gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 1.6 g der Titelverbindung.

Charge 2: Eine weitere Menge der Titelverbindung wird wie folgt gewonnen: Man löst den bei der Synthese von Beispielverbindung 71 erhaltenen Rückstand aus der Mutterlauge (2.4 g), welcher die Ring-offene Zwischenstufe der Cyclisierung, 3-[2-(6-Morpholin-4-ylpyrimidin-4-yl)hydrazino]-2-(1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)prop-2-ensäureethylester, enthält, in 12 ml Ethanol und versetzt unter Rühren bei RT mit 1.5 ml 30%-iger Natriummethylat-Lösung in Methanol. Man rührt 45 min bei RT nach, stellt dann mit 2 N Salzsäure auf pH 5 ein und rührt weitere 16 h bei RT nach. Man kühlt auf 10°C ab, filtriert den Feststoff ab und wäscht mit 3.5 ml Dioxan. Man trocknet 16 h im Hochvakuum, versetzt dann mit 5 ml Methanol und rührt 1 h bei RT nach. Man filtriert den Feststoff ab, wäscht mit 2 ml Methanol, trocknet im Hochvakuum und erhält so weitere 997 mg der Titelverbindung.

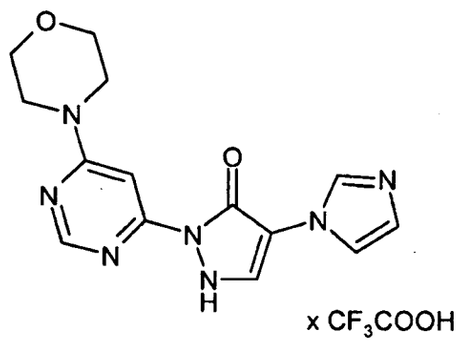
Ausbeute: zusammen 2.6 g (83% d. Th.)

LC-MS (Methode 6): R_t = 0.89 min; MS (ESIpos): m/z = 315 $[M+H]^+$;

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.54 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 3.71 (s, 8H).

Beispiel 73

4-(1*H*-Imidazol-1-yl)-2-(6-morpholin-4-ylpyrimidin-4-yl)-1,2-dihydro-3*H*-pyrazol-3-on-Trifluoracetat



209 mg (1.0 mmol) der Verbindung aus Beispiel 42A werden in 7 ml THF gelöst. Man gibt 195 mg (1.0 mmol) der Verbindung aus Beispiel 16A sowie 38 mg (0.2 mmol) p-Toluolsulfonsäure-Monohydrat bei RT hinzu und setzt dann für 1 h bei 150°C in einer *single mode*-Mikrowelle (CEM Explorer) um. Anschließend wird das erhaltene Gemisch direkt mittels präparativer HPLC (RP18-Säule; Laufmittel: Acetonitril/Wasser-Gradient unter Zusatz von 0.1% TFA) aufgereinigt.

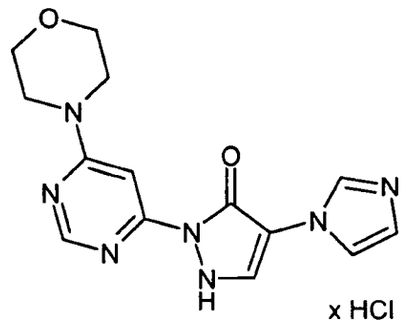
Ausbeute: 71 mg (17% d. Th.)

LC-MS (Methode 1): R_t = 2.03 min; MS (ESIpos): m/z = 314 $[M+H]^+$;

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 9.38 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 3.72 (s, 8H).

Beispiel 74

4-(1*H*-Imidazol-1-yl)-2-(6-morpholin-4-ylpyrimidin-4-yl)-1,2-dihydro-3*H*-pyrazol-3-on-Hydrochlorid



60 mg (0.1 mmol) der Verbindung aus Beispiel 73 werden mit 0.5 ml einer 4 N Lösung von Chlorwasserstoff in Dioxan versetzt und 1 h bei RT gerührt. Man filtriert den Feststoff ab, wäscht zweimal mit je 0.5 ml Dioxan und trocknet anschließend im Vakuum.

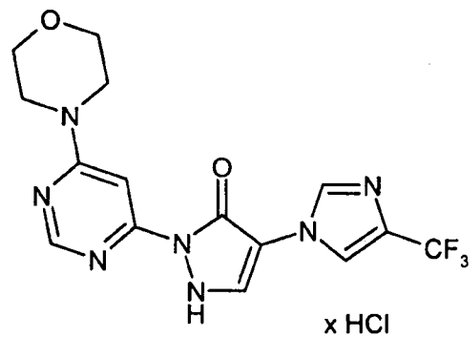
Ausbeute: 46 mg (94% d. Th.)

LC-MS (Methode 1): R_t = 0.91 min; MS (ESIpos): m/z = 314 $[M+H]^+$;

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 9.46 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 3.73 (s, 8H).

Beispiel 75

2-(6-Morpholin-4-ylpyrimidin-4-yl)-4-[4-(trifluormethyl)-1*H*-imidazol-1-yl]-1,2-dihydro-3*H*-pyrazol-3-on-Hydrochlorid



x HCl

309 mg (1.0 mmol) der Verbindung aus Beispiel 44A werden in 7 ml THF gelöst. Man gibt 195 mg (1.0 mmol) der Verbindung aus Beispiel 16A sowie 38 mg (0.2 mmol) p-Toluolsulfonsäure-Monohydrat bei RT hinzu und setzt dann für 1 h bei 150°C in einer *single mode*-Mikrowelle (CEM Explorer) um. Anschließend wird das erhaltene Gemisch direkt mittels präparativer HPLC (RP18-Säule; Laufmittel: Acetonitril/Wasser-Gradient unter Zusatz von 0.1% TFA) gereinigt. Die erhaltenen Produktfraktionen werden vereinigt und das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wird mit einer 4 N Lösung von Chlorwasserstoff in Dioxan versetzt. Man rührt 1 h bei RT, filtriert den Feststoff ab und trocknet im Hochvakuum.

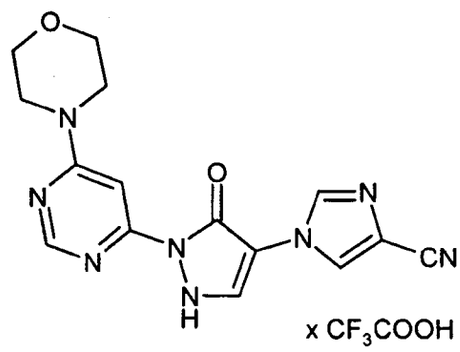
Ausbeute: 77 mg (19% d. Th.)

LC-MS (Methode 7): R_t = 1.31 min; MS (ESIpos): m/z = 382 $[M+H]^+$;

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.53 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 3.67 (s, 8H).

Beispiel 76

1-[2-(6-Morpholin-4-ylpyrimidin-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-pyrazol-4-yl]-1*H*-imidazol-4-carbonitril-Trifluoracetat



976 mg (Reinheit 72%, 3.0 mmol) der Verbindung aus Beispiel 45A werden in 20 ml THF vorgelegt. Man gibt 586 mg (3.0 mmol) der Verbindung aus Beispiel 16A und 114 mg (0.6 mmol) p-Toluolsulfonsäure-Monohydrat hinzu und setzt dann 1 h in einer *single mode*-Mikrowelle (CEM Explorer) bei 150°C um. Man reinigt das Reaktionsgemisch chromatographisch zunächst an Kieselgel vor (Biotage-Chromatographie; Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 10:1 unter Zusatz von etwas wässriger Ammoniak-Lösung). Das so erhaltene Rohprodukt wird dann mittels zweimaliger präparativer HPLC (RP18-Säule; Laufmittel: Acetonitril/Wasser-Gradient unter Zusatz von 0.1% TFA) weiter gereinigt. Die Produktfraktionen der HPLC-Chromatographie werden vereinigt, mit dem gleichen Volumen Wasser versetzt und lyophilisiert.

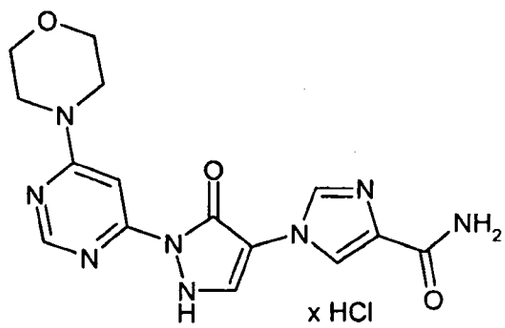
Ausbeute: 11 mg (1% d. Th.)

LC-MS (Methode 4): R_t = 1.54 min; MS (ESIpos): m/z = 339 $[M+H]^+$;

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.53 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 3.70-3.64 (m, 8H).

Beispiel 77

1-[2-(6-Morpholin-4-ylpyrimidin-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-pyrazol-4-yl]-1*H*-imidazol-4-carboxamid-Hydrochlorid



976 mg (Reinheit 72%, 3.0 mmol) der Verbindung aus Beispiel 45A werden in 20 ml THF vorgelegt. Man gibt 586 mg (3.0 mmol) der Verbindung aus Beispiel 16A und 114 mg (0.6 mmol) p-Toluolsulfonsäure-Monohydrat hinzu und setzt dann 1 h in einer *single mode*-Mikrowelle (CEM Explorer) bei 150°C um. Man reinigt das Reaktionsgemisch chromatographisch zunächst an Kieselgel vor (Biotage-Chromatographie; Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 10:1 unter Zusatz von etwas wässriger Ammoniak-Lösung). Das so erhaltene Rohprodukt wird dann mittels zweimaliger präparativer HPLC (RP18-Säule; Laufmittel: Acetonitril/Wasser-Gradient unter Zusatz von 0.1% TFA) weiter gereinigt. Die Produktfraktionen der HPLC-Chromatographie werden vereinigt, im Vakuum eingeengt, der Rückstand in 1 M Salzsäure aufgenommen und die Lösung lyophilisiert.

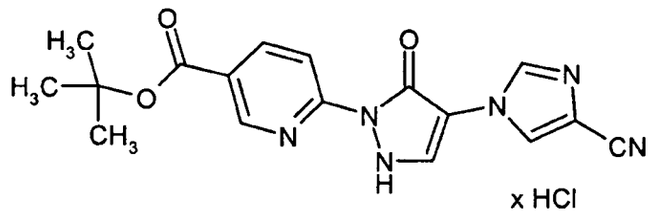
Ausbeute: 14 mg (1.2% d. Th.)

LC-MS (Methode 10): R_t = 0.47 min; MS (ESIpos): m/z = 357 $[M+H]^+$;

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 9.20 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.23 (br. s, 1H), 7.80 (br. s, 1H), 7.49 (s, 1H), 3.72 (s, 8H).

Beispiel 78

6-[4-(4-Cyano-1*H*-imidazol-1-yl)-5-oxo-2,5-dihydro-1*H*-pyrazol-1-yl]pyridin-3-carbonsäure-*tert.*-butylester-Hydrochlorid



500 mg (Reinheit 72%, 1.5 mmol) der Verbindung aus Beispiel 45A werden in 11 ml THF vorgelegt. Man gibt 322 mg (1.5 mmol) der Verbindung aus Beispiel 22A und 58 mg (0.3 mmol) p-Toluolsulfonsäure-Monohydrat hinzu und setzt für 3 h bei 150°C in einer *single mode*-Mikrowelle (CEM Explorer) um. Man reinigt das Gemisch danach direkt mittels präparativer HPLC (RP18-Säule; Laufmittel: Acetonitril/Wasser-Gradient unter Zusatz von 0.1% TFA). Man vereinigt die Produktfraktionen, engt ein, versetzt mit einer 1 N Lösung von Chlorwasserstoff in Dioxan und lässt 1 h bei RT rühren. Man filtriert den Niederschlag ab, wäscht zweimal mit je 0.5 ml Dioxan und trocknet im Hochvakuum.

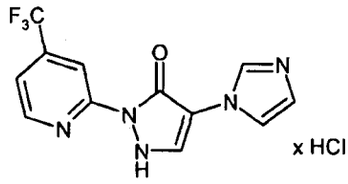
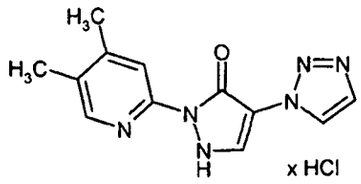
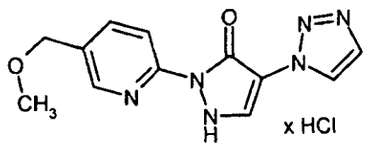
Ausbeute: 144 mg (24% d. Th.)

LC-MS (Methode 8): R_t = 2.10 min; MS (ESIpos): m/z = 353 $[M+H]^+$;

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.94 (s, 1H), 8.54-8.42 (m, 4H), 8.20 (s, 1H), 1.58 (s, 9H).

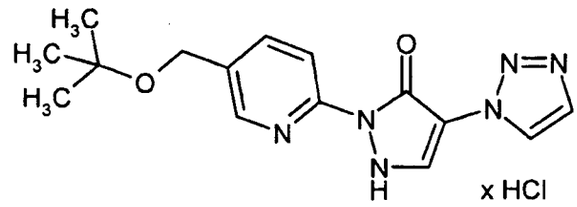
Die in Tabelle 7 aufgeführten Verbindungen werden aus den entsprechenden Edukten analog der angegebenen Beispiele hergestellt. Statt Campher-10-sulfonsäure kann auch Toluol-4-sulfonsäure-Monohydrat eingesetzt werden.

Tabelle 7

Beispiel Nr.	Struktur	Edukte; Darstellung analog [Beispiel]; Ausbeute (% d. Th.)	MS (ESI) $[M+H]^+$; LC-MS/ HPLC: R_t (Methode)	^{1}H-NMR (DMSO-d_6)
79	 x HCl	42A, 25A [16] 64%	m/z = 296; 0.92 min (Methode 4)	(400 MHz): δ = 9.55 (s, 1H), 8.82 (d, 1H), 8.70 (d, 2H), 8.10 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.77 (dd, 1H).
80	 x HCl	44A, 26A [16] 27%	m/z = 257; 1.32 min (Methode 8)	(400 MHz): δ = 8.42 (s, 1H), 8.25 (s, 2H), 8.05 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.27 (s, 3H).
81	 x HCl	3A, 29A [16] 85%	m/z = 273; 0.64 min (Methode 10)	(500 MHz): δ = 8.48 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.90 (s, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.35 (s, 3H).

Beispiel 82

2-[5-(*tert.*-Butoxymethyl)pyridin-2-yl]-4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-1,2-dihydro-3*H*-pyrazol-3-on-Hydrochlorid



631 mg (3.0 mmol) der Verbindung aus Beispiel 3A und 586 mg (3.0 mmol) der Verbindung aus Beispiel 18A werden in 10 ml Ethanol vorgelegt. Man gibt 114 mg (0.6 mmol) p-Toluolsulfonsäure-Monohydrat hinzu und rührt 16 h bei RT. Man entfernt dann das Lösungsmittel und reinigt den Rückstand mittels präparativer HPLC (RP18-Säule; Laufmittel: Acetonitril/Wasser-Gradient unter Zusatz von 0.1% TFA). Die Produktfraktionen werden vereinigt, eingeengt und der Rückstand im Hochvakum getrocknet. Man gibt 10 ml einer 4 N Lösung von Chlorwasserstoff in Dioxan hinzu und rührt 1 h bei RT. Man filtriert den Feststoff ab, wäscht mit *tert.*-Butylmethylether und trocknet im Hochvakuum.

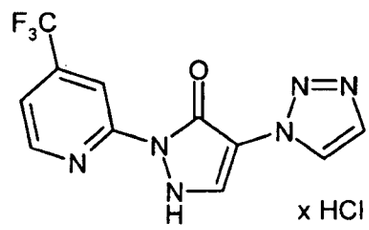
Ausbeute: 260 mg (25% d. Th.)

LC-MS (Methode 8): R_t = 1.77 min; MS (ESIpos): m/z = 315 $[M+H]^+$;

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.47-8.42 (m, 2H), 8.35 (s, 1H), 8.22 (d, 1H), 7.99 (dd, 1H), 7.90 (s, 1H), 4.50 (s, 2H), 1.25 (s, 9H).

Beispiel 83

4-(1*H*-1,2,3-Triazol-1-yl)-2-[4-(trifluormethyl)pyridin-2-yl]-1,2-dihydro-3*H*-pyrazol-3-on-Hydrochlorid



631 mg (3.0 mmol) der Verbindung aus Beispiel 3A und 531 mg (3.0 mmol) der Verbindung aus Beispiel 25A werden in 10 ml Ethanol vorgelegt. Man gibt 114 mg (0.6 mmol) p-Toluolsulfon-

säure-Monohydrat hinzu und rührt 16 h unter Rückfluss. Man engt dann ein und reinigt den Rückstand mittels präparativer HPLC (RP18-Säule; Laufmittel: Acetonitril/Wasser-Gradient unter Zusatz von 0.1% TFA). Die Produktfraktionen werden vereinigt, das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand im Hochvakuum getrocknet. Man versetzt mit 20 ml einer 4 N Lösung von Chlorwasserstoff in Dioxan und rührt 1 h bei RT. Der Feststoff wird abfiltriert, zweimal mit *tert.*-Butylmethylether gewaschen und im Hochvakuum getrocknet.

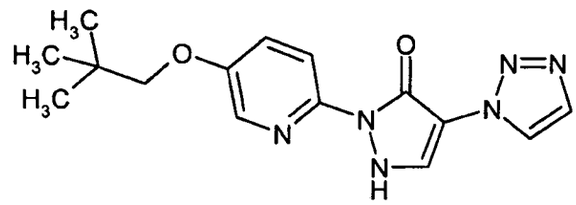
Ausbeute: 231 mg (23% d. Th.)

LC-MS (Methode 8): R_t = 1.65 min; MS (ESIpos): m/z = 297 $[M+H]^+$;

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.81 (d, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.77 (d, 1H).

Beispiel 84

2-[5-(2,2-Dimethylpropoxy)pyridin-2-yl]-4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-1,2-dihydro-3*H*-pyrazol-3-on



171 mg (0.8 mmol) der Verbindung aus Beispiel 3A und 455 mg (Reinheit 35%, 0.8 mmol) der Verbindung aus Beispiel 12A werden in 7 ml Ethanol vorgelegt. Man gibt 31 mg (0.2 mmol) p-Toluolsulfonsäure-Monohydrat hinzu und rührt 64 h unter Rückfluss. Man engt danach ein und reinigt den Rückstand mittels präparativer HPLC (RP18-Säule; Laufmittel: Acetonitril/Wasser-Gradient unter Zusatz von 0.1% TFA). Die Produktfraktionen werden vereinigt, das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand im Hochvakuum getrocknet.

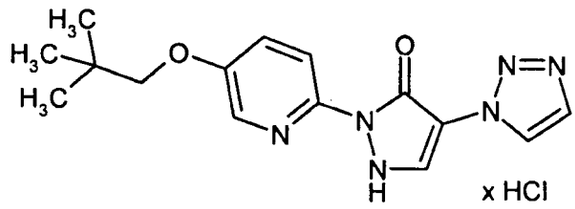
Ausbeute: 28 mg (11% d. Th.)

LC-MS (Methode 10): R_t = 1.17 min; MS (ESIpos): m/z = 315 $[M+H]^+$;

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.42 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.18-8.08 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.69 (dd, 1H), 3.78 (s, 2H), 1.02 (s, 9H).

Beispiel 85

2-[5-(2,2-Dimethylpropoxy)pyridin-2-yl]-4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-1,2-dihydro-3*H*-pyrazol-3-on-Hydrochlorid



Man versetzt 22 mg (0.1 mmol) der Verbindung aus Beispiel 84 mit 2 ml einer 4 N Lösung von Chlorwasserstoff in Dioxan und rührt 1 h bei RT. Der Feststoff wird abfiltriert und im Hochvakuum getrocknet.

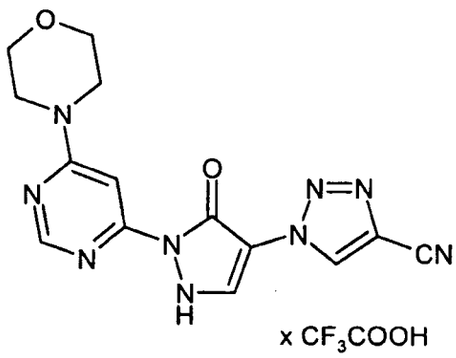
Ausbeute: 17 mg (97% d. Th.)

LC-MS (Methode 10): R_t = 1.17 min; MS (ESIpos): m/z = 315 $[M+H]^+$;

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.42 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.18-8.08 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.69 (dd, 1H), 3.78 (s, 2H), 1.02 (s, 9H).

Beispiel 86

1-[2-(6-Morpholin-4-ylpyrimidin-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-pyrazol-4-yl]-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonitril-Trifluoracetat



250 mg (1.1 mmol) der Verbindung aus Beispiel 41A, 207 mg (1.1 mmol) der Verbindung aus Beispiel 16A und 40 mg (0.2 mmol) p-Toluolsulfonsäure-Monohydrat werden in 10 ml THF vorgelegt. Man setzt in einer *single mode*-Mikrowelle (CEM Explorer) zunächst 3.5 h bei 120°C, dann 4 h bei 130°C um. Man lässt auf RT abkühlen, versetzt das Gemisch mit 5 ml Acetonitril und lässt 24 h lang stehen. Man dekantiert den Überstand ab und wäscht den Niederschlag einmal mit

Acetonitril. Die Waschlösung wird mit dem abdekantierten Überstand vereinigt und eingeengt. Der so erhaltene Rückstand wird mittels präparativer HPLC (RP18-Säule; Laufmittel: Acetonitril/ Wasser-Gradient unter Zusatz von 0.1% TFA) gereinigt. Die produkthaltigen Fraktionen werden vereinigt und eingeengt. Der feste Rückstand wird zweimal in einem Gemisch aus wenig *tert.*-Butylmethylether und einigen Tropfen Acetonitril verrührt. Der Überstand wird jeweils abdekantiert und der Feststoff zuletzt im Hochvakuum getrocknet.

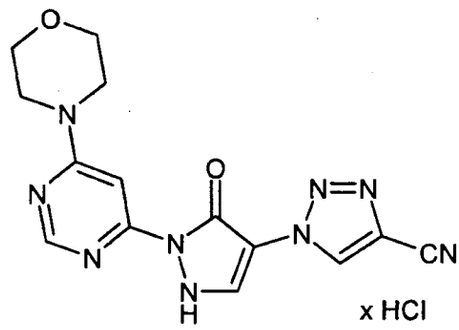
Ausbeute: 15 mg (3% d. Th.)

LC-MS (Methode 4): R_t = 1.57 min; MS (ESIpos): m/z = 340 $[M+H]^+$;

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.58 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 3.80-3.63 (m, 8H).

Beispiel 87

1-[2-(6-Morpholin-4-ylpyrimidin-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-pyrazol-4-yl]-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonitril-Hydrochlorid



18 mg (0.04 mmol) der Verbindung aus Beispiel 86 werden mit 3 ml einer 4 N Lösung von Chlorwasserstoff in Dioxan versetzt und 1 h bei RT gerührt. Man filtriert den Feststoff ab, wäscht mit *tert.*-Butylmethylether und trocknet im Hochvakuum.

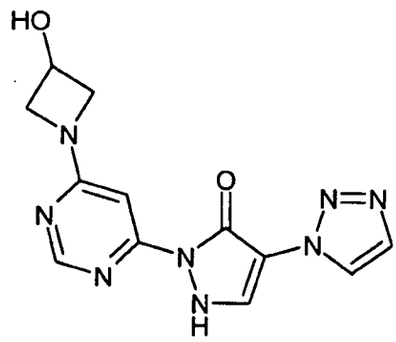
Ausbeute: 15 mg (97% d. Th.)

LC-MS (Methode 8): R_t = 1.38 min; MS (ESIpos): m/z = 340 $[M+H]^+$;

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.58 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 3.82-3.57 (m, 8H).

Beispiel 88

2-[6-(3-Hydroxyazetidin-1-yl)pyrimidin-4-yl]-4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-1,2-dihydro-3*H*-pyrazol-3-on



348 mg (1.7 mmol) der Verbindung aus Beispiel 3A und 300 mg (1.7 mmol) der Verbindung aus Beispiel 11A werden in einem Gemisch aus 6 ml THF und 6 ml Ethanol vorgelegt. Man gibt 63 mg (0.3 mmol) p-Toluolsulfonsäure-Monohydrat hinzu und setzt in einer *single mode*-Mikrowelle (CEM Explorer) für 1.5 h bei 130°C um. Man lässt auf RT abkühlen, gibt weitere 50 mg der Verbindung aus Beispiel 3A sowie eine Spatelspitze p-Toluolsulfonsäure-Monohydrat hinzu und erhitzt für 1 h auf 150°C. Man lässt auf RT abkühlen, dekantiert vom Feststoff ab und wäscht den Feststoff mehrmals mit THF (Feststoff-Charge 1). Der abdekantierte Überstand und die Waschlösung werden vereinigt, eingeengt und der erhaltene Rückstand mit 5 ml Ethanol und 5 ml THF sowie einer Spatelspitze p-Toluolsulfonsäure-Monohydrat versetzt. Man setzt abermals in einer *single mode*-Mikrowelle (CEM Explorer) für 2 h bei 150°C um. Man lässt auf RT abkühlen und filtriert den gebildeten Feststoff ab (Feststoff-Charge 2). Das Filtrat wird eingeengt, mit 3 ml DMSO versetzt und mittels präparativer HPLC (RP18-Säule; Laufmittel: Acetonitril/Wasser-Gradient unter Zusatz von 0.1% TFA) gereinigt. Die produkthaltigen Fraktionen werden vereinigt und eingeengt. Man löst den Rückstand in Ethanol, versetzt mit etwas THF und konzentriert das Gemisch unter Bildung eines Niederschlages auf. Der Feststoff wird abfiltriert und mit THF gewaschen (Feststoff-Charge 3). Man vereinigt die drei erhaltenen Feststoff-Chargen und trocknet im Hochvakuum.

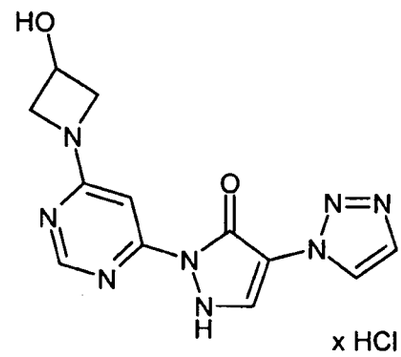
Ausbeute: 108 mg (22% d. Th.)

LC-MS (Methode 8): R_t = 1.00 min; MS (ESIpos): m/z = 301 $[M+H]^+$;

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.47 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 5.92 (d, 1H), 4.69-4.49 (m, 1H), 4.41-4.33 (m, 2H), 3.95-3.86 (m, 2H).

Beispiel 89

2-[6-(3-Hydroxyazetidin-1-yl)pyrimidin-4-yl]-4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-1,2-dihydro-3*H*-pyrazol-3-on-Hydrochlorid



105 mg (0.4 mmol) der Verbindung aus Beispiel 88 werden mit 3 ml einer 4 N Lösung von Chlorwasserstoff in Dioxan versetzt und 1 h bei RT gerührt. Man filtriert den Feststoff ab, wäscht mit *tert.*-Butylmethylether und trocknet im Hochvakuum.

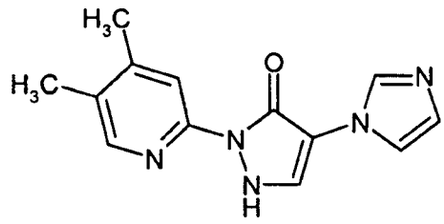
Ausbeute: 117 mg (99% d. Th.)

LC-MS (Methode 8): R_t = 0.99 min; MS (ESIpos): m/z = 301 $[M+H]^+$;

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.50 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.68-4.60 (m, 1H), 4.43-4.35 (m, 2H), 3.97-3.88 (m, 2H).

Beispiel 90

2-(4,5-Dimethylpyridin-2-yl)-4-(1*H*-imidazol-1-yl)-1,2-dihydro-3*H*-pyrazol-3-on



262 mg (1.3 mmol) der Verbindung aus Beispiel 42A und 172 mg (1.3 mmol) der Verbindung aus Beispiel 26A werden in 5 ml Ethanol vorgelegt. Man gibt 48 mg (0.3 mmol) p-Toluolsulfonsäure-Monohydrat hinzu und rührt 24 h unter Rückfluss. Man kühlt dann auf RT ab, wobei das Produkt auskristallisiert. Man filtriert ab und wäscht je einmal mit Ethanol und Petrolether nach. Anschließend wird im Hochvakuum getrocknet.

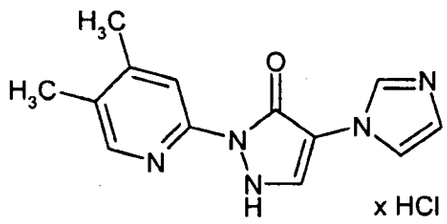
Ausbeute: 65 mg (20% d. Th.)

LC-MS (Methode 8): R_t = 0.92 min; MS (ESIpos): m/z = 256 $[M+H]^+$;

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.23 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.07 (s, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.26 (s, 3H).

Beispiel 91

2-(4,5-Dimethylpyridin-2-yl)-4-(1*H*-imidazol-1-yl)-1,2-dihydro-3*H*-pyrazol-3-on-Hydrochlorid



200 mg (0.5 mmol) der Verbindung aus Beispiel 90 werden mit 5 ml einer 4 N Lösung von Chlorwasserstoff in Dioxan versetzt und 1 h bei RT gerührt. Anschließend wird abfiltriert, je einmal mit Dioxan und *tert.*-Butylmethylether gewaschen und im Hochvakuum getrocknet.

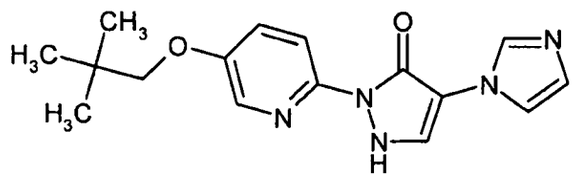
Ausbeute: 117 mg (74% d. Th.)

LC-MS (Methode 10): R_t = 0.28 min; MS (ESIpos): m/z = 256 $[M+H]^+$;

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 9.50 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.28 (s, 3H).

Beispiel 92

2-[5-(2,2-Dimethylpropoxy)pyridin-2-yl]-4-(1*H*-imidazol-1-yl)-1,2-dihydro-3*H*-pyrazol-3-on



233 mg (1.0 mmol, Reinheit 90%) der Verbindung aus Beispiel 42A werden in 4 ml Ethanol vorgelegt. Man gibt 260 mg (1.0 mmol, Reinheit 75%) der Verbindung aus Beispiel 12A und 38 mg (0.2 mmol) p-Toluolsulfonsäure-Monohydrat hinzu und rührt 16 h unter Rückfluss. Man lässt dann auf RT abkühlen, filtriert den ausgefallenen Feststoff ab, wäscht mit wenig Ethanol und trocknet den Feststoff im Hochvakuum. Eine weitere Menge der Zielverbindung wird erhalten, indem die Mutterlauge der Filtration über präparative HPLC (RP18-Säule; Laufmittel: Acetonitril/Wasser-Gradient unter Zusatz von 0.1% TFA) gereinigt wird.

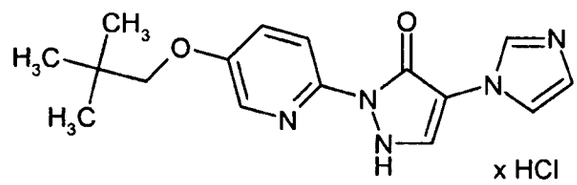
Ausbeute: 264 mg (78% d. Th.)

LC-MS (Methode 10): R_t = 0.88 min; MS (ESIpos): m/z = 314 $[M+H]^+$;

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.22-8.08 (m, 4H), 7.67-7.62 (dd, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 3.75 (s, 2H), 1.02 (s, 9H).

Beispiel 93

2-[5-(2,2-Dimethylpropoxy)pyridin-2-yl]-4-(1*H*-imidazol-1-yl)-1,2-dihydro-3*H*-pyrazol-3-on-Hydrochlorid



200 mg (0.638 mmol) der Verbindung aus Beispiel 92 werden mit 5 ml einer 4 N Lösung von Chlorwasserstoff in Dioxan versetzt und 30 min bei RT gerührt. Anschließend wird abfiltriert, einmal mit Dioxan und zweimal mit *tert.*-Butylmethylether gewaschen und anschließend im Hochvakuum getrocknet.

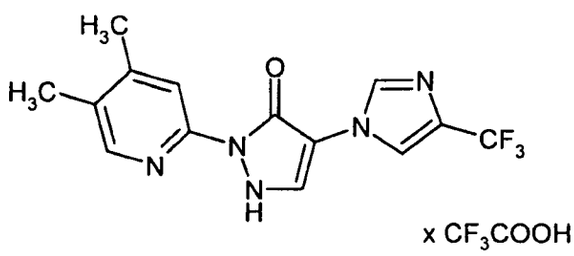
Ausbeute: 129 mg (64% d. Th.)

LC-MS (Methode 10): R_t = 0.87 min; MS (ESIpos): m/z = 314 $[M+H]^+$;

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 9.52 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.18-8.15 (d, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.71-7.68 (dd, 1H), 3.79 (s, 2H), 1.02 (s, 9H).

Beispiel 94

2-(4,5-Dimethylpyridin-2-yl)-4-[4-(trifluormethyl)-1*H*-imidazol-1-yl]-1,2-dihydro-3*H*-pyrazol-3-on-Trifluoracetat



347 mg (1.3 mmol) der Verbindung aus Beispiel 44A und 171 mg (1.3 mmol) der Verbindung aus Beispiel 26A werden in 5 ml Ethanol vorgelegt. Man gibt 48 mg (0.3 mmol) p-Toluolsulfonsäure-Monohydrat hinzu und rührt 16 h unter Rückfluss. Die Reaktionslösung wird direkt mittels präparativer HPLC (RP18-Säule; Laufmittel: Acetonitril/Wasser-Gradient unter Zusatz von 0.1% TFA) gereinigt. Die produkthaltigen Fraktionen werden vereinigt und teilweise eingeengt. Man filtriert den Feststoff ab, wäscht mit Wasser und trocknet im Hochvakuum.

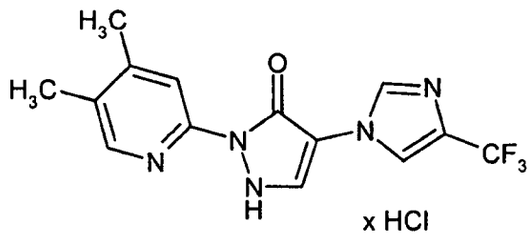
Ausbeute: 84 mg (15% d. Th.)

LC-MS (Methode 8): R_t = 1.88 min; MS (ESIpos): m/z = 324 $[M+H]^+$;

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.27 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.27 (s, 3H).

Beispiel 95

2-(4,5-Dimethylpyridin-2-yl)-4-[4-(trifluormethyl)-1*H*-imidazol-1-yl]-1,2-dihydro-3*H*-pyrazol-3-on-Hydrochlorid



80 mg (0.2 mmol) der Verbindung aus Beispiel 94 werden mit 2.5 ml einer 4 N Lösung von Chlorwasserstoff in Dioxan versetzt und 1 h bei RT gerührt. Der Feststoff wird abfiltriert, je einmal mit Dioxan und *tert.*-Butylmethylether gewaschen und anschließend im Hochvakuum getrocknet.

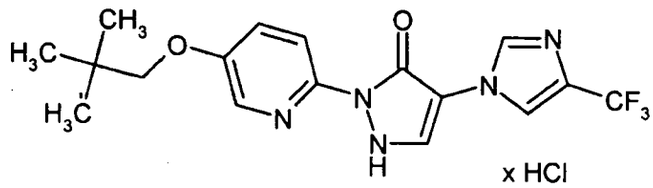
Ausbeute: 65 mg (99% d. Th.)

LC-MS (Methode 10): R_t = 1.03 min; MS (ESIpos): m/z = 324 $[M+H]^+$;

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.27 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.27 (s, 3H).

Beispiel 96

2-[5-(2,2-Dimethylpropoxy)pyridin-2-yl]-4-[4-(trifluormethyl)-1*H*-imidazol-1-yl]-1,2-dihydro-3*H*-pyrazol-3-on-Hydrochlorid



308 mg (1.0 mmol, Reinheit 90%) der Verbindung aus Beispiel 44A werden in 4 ml Ethanol vorgelegt. Man gibt 260 mg (1.0 mmol, Reinheit 75%) der Verbindung aus Beispiel 12A und 38 mg (0.2 mmol) p-Toluolsulfonsäure-Monohydrat hinzu und rührt 16 h unter Rückfluss. Man engt danach ein und reinigt den Rückstand über präparative HPLC (RP18-Säule; Laufmittel: Acetonitril/Wasser-Gradient unter Zusatz von 0.1% TFA). Die produkthaltigen Fraktionen werden vereinigt und das Lösungsmittel entfernt. Man versetzt den Rückstand mit 5 ml einer 4 N Lösung von Chlorwasserstoff in Dioxan und rührt 30 min. Der Feststoff wird abfiltriert und im Hochvakuum getrocknet.

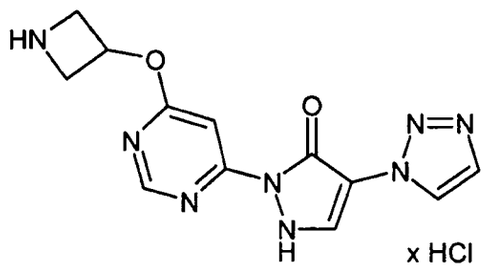
Ausbeute: 140 mg (34% d. Th.)

LC-MS (Methode 10): R_t = 1.38 min; MS (ESIpos): m/z = 382 $[M+H]^+$;

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.29 (s, 1H), 8.21-8.12 (m, 4H), 7.71-7.68 (dd, 1H), 3.76 (s, 2H), 1.02 (s, 9H).

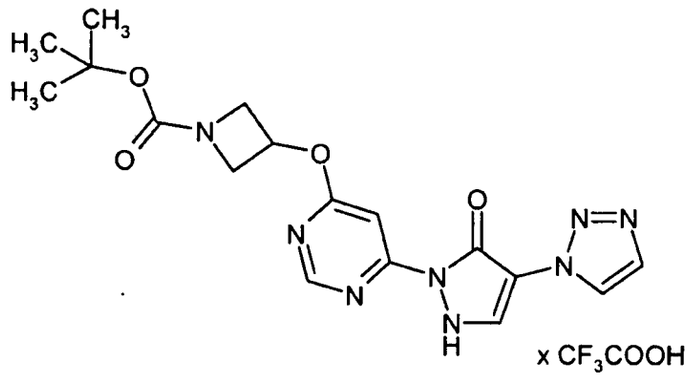
Beispiel 97

2-[6-(Azetidin-3-yloxy)pyrimidin-4-yl]-4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-1,2-dihydro-3*H*-pyrazol-3-on-Hydrochlorid



Stufe a):

3-({6-[5-Oxo-4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-2,5-dihydro-1*H*-pyrazol-1-yl]pyrimidin-4-yl}oxy)azetidin-1-*tert.*-butylester-Trifluoracetat



345 mg (2.0 mmol) 3-Hydroxyazetidin-1-*tert.*-butylester werden in 15 ml Dioxan vorgelegt. Dazu gibt man bei RT 1 ml (2.0 mmol) einer 2 M Lösung der Phosphazen-Base P2-*tert.*-Butyl in THF. Man rührt 15 min bei RT nach und gibt 350 mg (1.3 mmol) der Verbindung aus Beispiel 52A hinzu. Man setzt dann 1 h bei 120°C in einer *single mode*-Mikrowelle (CEM Explorer) um. Der Feststoff wird per Filtration abgetrennt, die Reaktionslösung eingeengt und der Rückstand anschließend mittels präparativer HPLC (RP18-Säule; Laufmittel: Acetonitril/Wasser-Gradient unter Zusatz von 0.1% TFA) gereinigt. Die produkthaltigen Fraktionen werden vereinigt und teilweise eingeengt. Man filtriert den Feststoff ab, wäscht mit Wasser und trocknet im Hochvakuum.

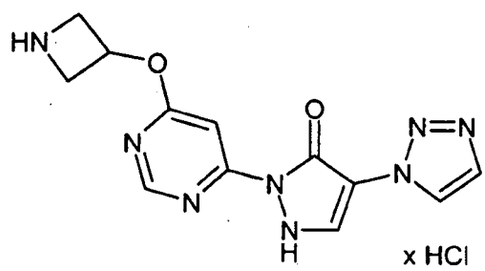
Ausbeute: 82 mg (12% d. Th.)

LC-MS (Methode 10): R_t = 0.98 min; MS (ESIpos): m/z = 401 $[M+H]^+$;

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.77 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 5.47-5.38 (m, 1H), 4.32-4.22 (m, 2H), 3.96-3.86 (m, 2H), 1.40 (s, 9H).

Stufe b):

2-[6-(Azetidin-3-yloxy)pyrimidin-4-yl]-4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-1,2-dihydro-3*H*-pyrazol-3-on-Hydrochlorid



60 mg (0.2 mmol) 3-({6-[5-Oxo-4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-2,5-dihydro-1*H*-pyrazol-1-yl]pyrimidin-4-yl}oxy)azetidin-1-*tert.*-butylester werden in 2 ml Dichlormethan suspendiert. Man gibt 1 ml TFA

hinzu und rührt 1 h bei RT. Man engt danach ein und trocknet den Rückstand im Hochvakuum. Der Rückstand wird dann mit 3 ml einer 4 N Lösung von Chlorwasserstoff in Dioxan versetzt und 1 h bei RT gerührt. Anschließend wird abfiltriert, je einmal mit Dioxan und *tert.*-Butylmethylether gewaschen und im Hochvakuum getrocknet.

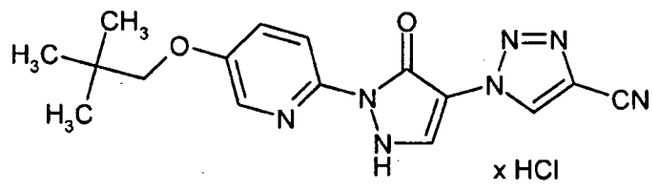
Ausbeute: 54 mg (97% d. Th.)

LC-MS (Methode 8): R_t = 0.80 min; MS (ESIpos): m/z = 301 $[M+H]^+$;

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 9.50 (br. s, 1H), 9.37 (br. s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 5.57-5.48 (m, 1H), 4.43-4.32 (m, 2H), 4.18-4.07 (m, 2H).

Beispiel 98

1-{2-[5-(2,2-Dimethylpropoxy)pyridin-2-yl]-3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-pyrazol-4-yl}-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonitril-Hydrochlorid



150 mg (0.6 mmol) der Verbindung aus Beispiel 41A werden in 2.5 ml Ethanol vorgelegt. Man gibt 166 mg (0.6 mmol, Reinheit 75%) der Verbindung aus Beispiel 12A und 24 mg (0.1 mmol) p-Toluolsulfonsäure-Monohydrat hinzu und rührt 16 h unter Rückfluss. Die Reaktionslösung wird direkt mittels präparativer HPLC (RP18-Säule; Laufmittel: Acetonitril/Wasser-Gradient unter Zusatz von 0.1% TFA) gereinigt. Die produkthaltigen Fraktionen werden vereinigt und eingeengt. Der erhaltene Rückstand wird mit 1 ml einer 4 N Lösung von Chlorwasserstoff in Dioxan versetzt und 1 h bei RT gerührt. Man engt ein und trocknet den Rückstand im Hochvakuum.

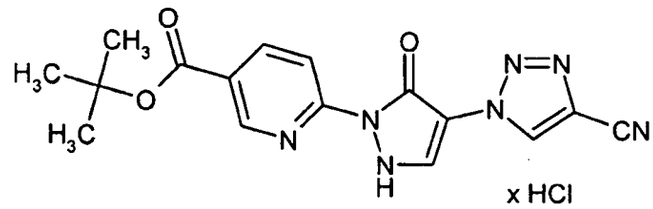
Ausbeute: 3 mg (1% d. Th.)

LC-MS (Methode 8): R_t = 2.42 min; MS (ESIpos): m/z = 340 $[M+H]^+$;

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 9.39 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.70 (dd, 1H), 3.78 (s, 2H), 1.03 (s, 9H).

Beispiel 99

6-[4-(4-Cyano-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-5-oxo-2,5-dihydro-1*H*-pyrazol-1-yl]pyridin-3-*tert.*-butylester-Hydrochlorid



150 mg (0.6 mmol) der Verbindung aus Beispiel 41A werden in 2.5 ml Ethanol vorgelegt. Man gibt 178 mg (0.6 mmol) der Verbindung aus Beispiel 22A und 24 mg (0.1 mmol) p-Toluolsulfonsäure-Monohydrat hinzu und rührt 16 h unter Rückfluss. Die Reaktionslösung wird direkt mittels präparativer HPLC (RP18-Säule; Laufmittel: Acetonitril/Wasser-Gradient unter Zusatz von 0.1% TFA) gereinigt. Die produkthaltigen Fraktionen werden vereinigt, eingeengt und im Hochvakuum getrocknet. Der erhaltene Rückstand wird mit 5 ml einer 4 N Lösung von Chlorwasserstoff in Dioxan versetzt und 30 min bei RT gerührt. Der Feststoff wird abfiltriert, mit *tert.*-Butylmethylether gewaschen und im Hochvakuum getrocknet.

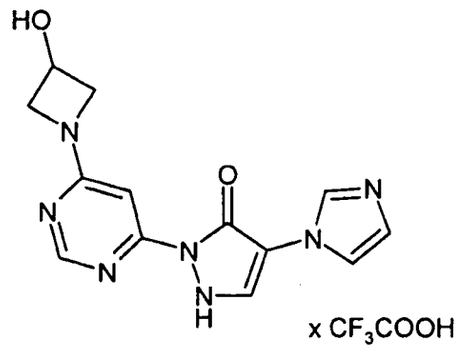
Ausbeute: 21 mg (8% d. Th.)

LC-MS (Methode 7): R_t = 1.96 min; MS (ESIpos): m/z = 354 $[M+H]^+$;

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 9.39 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.46 (s, 2H), 1.58 (s, 9H).

Beispiel 100

2-[6-(3-Hydroxyazetidin-1-yl)pyrimidin-4-yl]-4-(1*H*-imidazol-1-yl)-1,2-dihydro-3*H*-pyrazol-3-on-Trifluoracetat



400 mg (1.3 mmol) der Verbindung aus Beispiel 53A, 518 mg (4.0 mmol) *N,N*-Diisopropylamin und 293 mg (2.6 mmol) Azetidin-3-ol-Hydrochlorid werden in 8 ml Ethanol suspendiert. Man setzt 30 min bei 120°C in einer *single mode*-Mikrowelle (CEM Explorer) um. Nach Filtration wird die Reaktionslösung über präparative HPLC (RP18-Säule; Laufmittel: Acetonitril/Wasser-Gradient unter Zusatz von 0.1% TFA) gereinigt. Die produkthaltigen Fraktionen werden eingeengt, der Rückstand in einer Mischung aus 5 ml *tert.*-Butylmethylether und 10 ml Methanol verrührt und dann abgesaugt. Danach wird erneut mittels präparativer HPLC (RP18-Säule; Laufmittel: Acetonitril/Wasser-Gradient unter Zusatz von 0.1% TFA) gereinigt. Die produkthaltigen Fraktionen werden vereinigt, eingeengt und der Rückstand im Hochvakuum getrocknet.

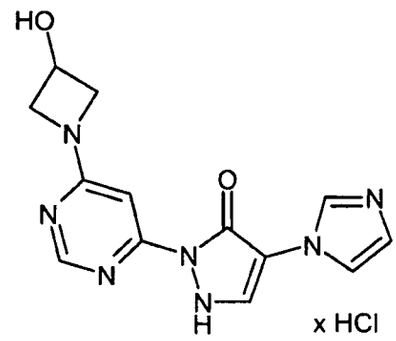
Ausbeute: 115 mg (21% d. Th.)

LC-MS (Methode 8): R_t = 0.80 min; MS (ESIpos): m/z = 300 $[M+H]^+$;

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 9.38 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.02 (t, 1H), 7.80 (t, 1H), 6.97 (s, 1H), 4.70-4.61 (m, 1H), 4.47-4.38 (m, 2H), 3.98-3.90 (m, 2H).

Beispiel 101

2-[6-(3-Hydroxyazetidin-1-yl)pyrimidin-4-yl]-4-(1*H*-imidazol-1-yl)-1,2-dihydro-3*H*-pyrazol-3-on-Hydrochlorid



100 mg (0.2 mmol) der Verbindung aus Beispiel 100 werden mit 3 ml einer 4 N Lösung von Chlorwasserstoff in Dioxan verrührt. Man filtriert den Feststoff ab, wäscht zweimal mit *tert.*-Butylmethylether und trocknet im Hochvakuum.

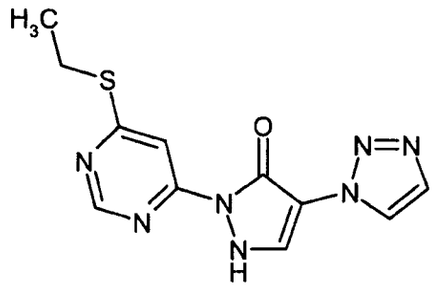
Ausbeute: 78 mg (96% d. Th.)

LC-MS (Methode 8): R_t = 0.80 min; MS (ESIpos): m/z = 300 $[M+H]^+$;

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 9.42 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.03 (t, 1H), 7.82 (t, 1H), 6.97 (s, 1H), 4.69-4.60 (m, 1H), 4.47-4.37 (m, 2H), 3.99-3.90 (m, 2H).

Beispiel 102

2-[6-(Ethylsulfanyl)pyrimidin-4-yl]-4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-1,2-dihydro-3*H*-pyrazol-3-on



200 mg (0.7 mmol) der Verbindung aus Beispiel 52A werden unter Argon in 1.1 ml DMF suspendiert. Man gibt 61 mg (1.0 mmol) Ethanthiol hinzu. Unter Eiskühlung werden 35 mg (0.8 mmol, 60%-ig in Mineralöl) Natriumhydrid vorsichtig zugegeben. Man rührt 2.5 h bei RT. Anschließend wird 1 ml Wasser zugetropft und 15 min bei RT nachgerührt. Die erhaltene klare Lösung wird direkt mittels präparativer HPLC (RP18-Säule; Laufmittel: Acetonitril/Wasser-Gradient unter Zusatz von 0.1% TFA) gereinigt. Die produkthaltigen Fraktionen werden vereinigt, eingeengt und der Rückstand im Hochvakuum getrocknet.

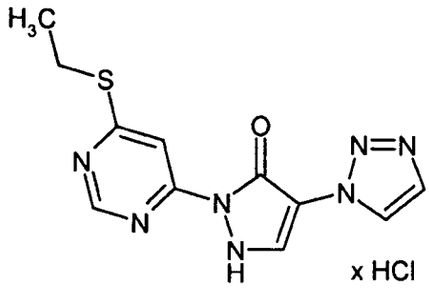
Ausbeute: 39 mg (18% d. Th.)

LC-MS (Methode 10): R_t = 0.81 min; MS (ESIpos): m/z = 290 $[M+H]^+$;

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.90 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 3.20 (q, 2H), 1.35 (t, 3H).

Beispiel 103

2-[6-(Ethylsulfanyl)pyrimidin-4-yl]-4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-1,2-dihydro-3*H*-pyrazol-3-on-Hydrochlorid



35 mg (0.1 mmol) der Verbindung aus Beispiel 102 werden mit 1.5 ml einer 4 N Lösung von Chlorwasserstoff in Dioxan verrührt. Man filtriert den Feststoff ab, wäscht zweimal mit *tert.*-Butylmethylether und trocknet im Hochvakuum.

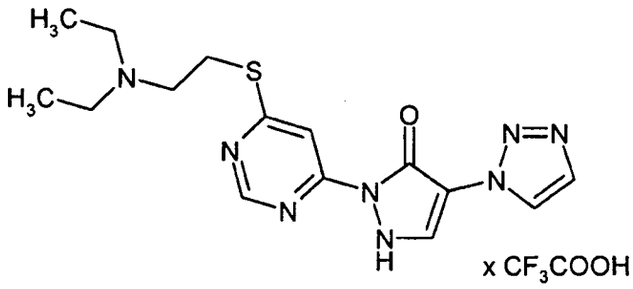
Ausbeute: 36 mg (90% d. Th.)

LC-MS (Methode 10): R_t = 0.80 min; MS (ESIpos): m/z = 290 $[M+H]^+$;

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.90 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 3.21 (q, 2H), 1.35 (t, 3H).

Beispiel 104

2-(6-{[2-(Diethylamino)ethyl]sulfanyl}pyrimidin-4-yl)-4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-1,2-dihydro-3*H*-pyrazol-3-on-Trifluoracetat



200 mg (0.7 mmol) der Verbindung aus Beispiel 52A werden unter Argon in 2 ml DMF gelöst. Man tropft 131 mg (1.0 mmol) 2-(Diethylamino)ethanthiol hinzu und kühlt dann auf 0°C. Man gibt 35 mg (0.8 mmol, 60%-ig in Mineralöl) Natriumhydrid hinzu, lässt auf RT erwärmen und rührt 2.5 h bei RT. Anschließend gibt man langsam 3 ml Wasser hinzu und rührt 15 min. Der Niederschlag wird abfiltriert und das Filtrat eingeengt. Der so erhaltene Rückstand wird über präparative HPLC (RP18-Säule; Laufmittel: Acetonitril/Wasser-Gradient unter Zusatz von 0.1% TFA) gereinigt.

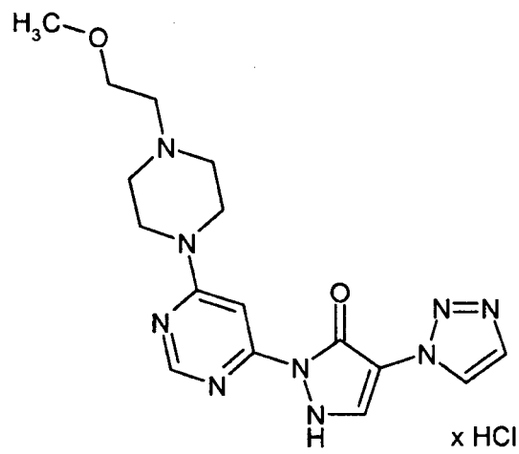
Ausbeute: 129 mg (41% d. Th.)

LC-MS (Methode 10): R_t = 0.29 min; MS (ESIpos): m/z = 361 $[M+H]^+$;

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 9.42 (br. s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 3.58-3.51 (m, 2H), 3.42-3.33 (m, 2H), 3.28-3.20 (m, 4H), 1.30-1.20 (m, 6H).

Beispiel 105

2-{6-[4-(2-Methoxyethyl)piperazin-1-yl]pyrimidin-4-yl}-4-(1*H*-,2,3-triazol-1-yl)-1,2-dihydro-3*H*-pyrazol-3-on-Hydrochlorid



500 mg (2.4 mmol) der Verbindung aus Beispiel 3A, 600 mg (2.4 mmol) der Verbindung aus Beispiel 31A und 82 mg (0.5 mmol) p-Toluolsulfonsäure werden in 8 ml THF vorgelegt und 30 min bei 170°C in einer *single mode*-Mikrowelle (Emrys Optimizer) umgesetzt. Nach Abkühlen auf RT wird der Rückstand direkt mittels präparativer HPLC (RP18-Säule; Laufmittel: Acetonitril/Wasser-Gradient unter Zusatz von 0.1% Ameisensäure im Wasser) gereinigt. Das hierbei anfallende Formiat-Salz wird durch Zugabe von 4 ml einer 4 N Lösung von Chlorwasserstoff in Dioxan in das Hydrochlorid überführt. Das Produkt wird mit Diethylether gewaschen und im Vakuum getrocknet.

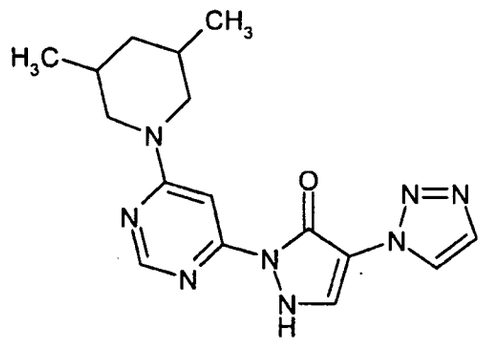
Ausbeute: 212 mg (20% d. Th.)

LC-MS (Methode 11): R_t = 2.79 min; MS (ESIpos): m/z = 372 $[M+H]^+$;

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 11.28 (br. s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 4.64-4.43 (m, 2H), 3.76 (t, 2H), 3.65-3.51 (m, 4H), 3.36-3.30 (m, 5H), 3.23-3.08 (m, 2H).

Beispiel 106

2-[6-(3,5-Dimethylpiperidin-1-yl)pyrimidin-4-yl]-4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-1,2-dihydro-3*H*-pyrazol-3-on



2.9 g (9.6 mmol) der Beispielverbindung 52A werden in 40 ml DMF gelöst und als Stammlösung bereitgestellt.

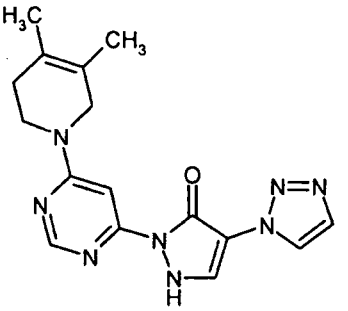
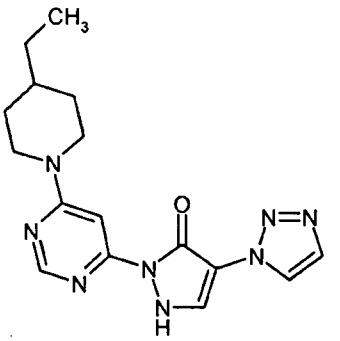
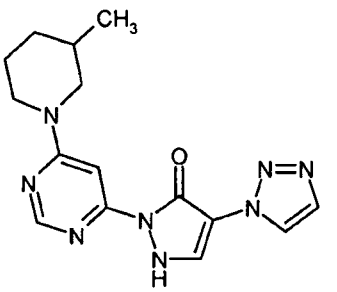
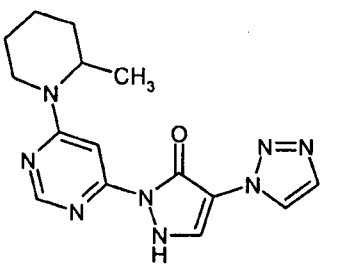
23 mg (0.1 mmol) 3,5-Dimethylpiperidin werden in 200 µl DMF vorgelegt und nacheinander mit 400 µl (0.1 mmol) der Stammlösung aus der Beispielverbindung 52A und 35 mg (0.3 mmol) Kaliumcarbonat versetzt. Man rührt die Reaktionsmischung 16 h bei 100°C. Zur Aufarbeitung wird die Suspension filtriert und das Filtrat mittels präparativer LC-MS (Methode 16) chromatographiert. Die Produktfraktionen werden im Vakuum aufkonzentriert und der Rückstand getrocknet.

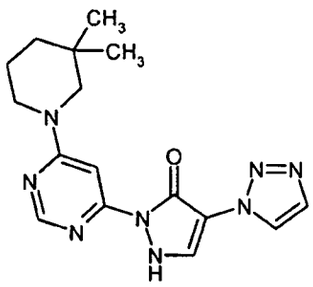
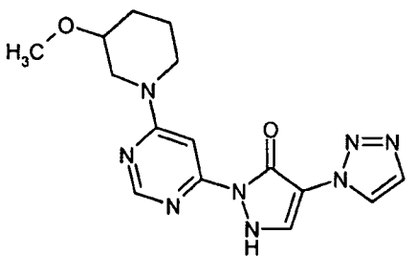
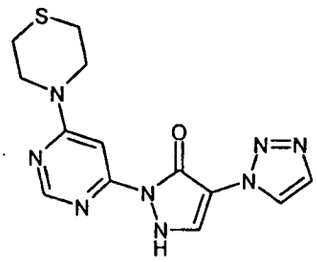
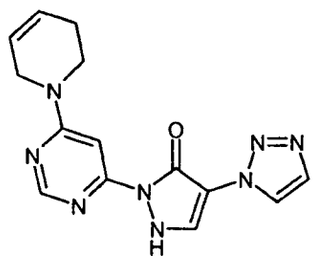
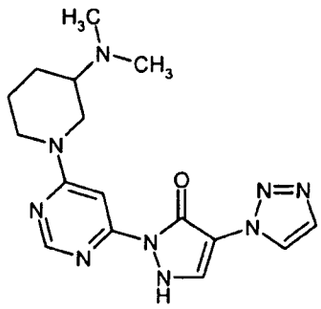
Ausbeute: 3 mg (10% d. Th.)

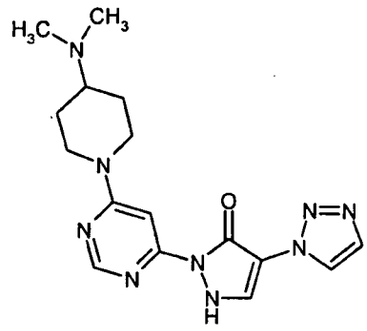
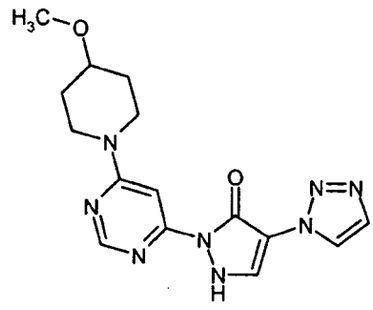
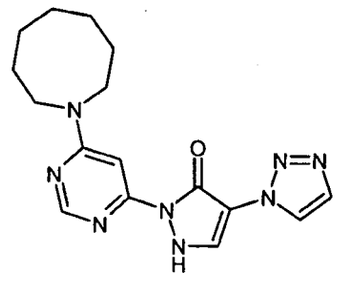
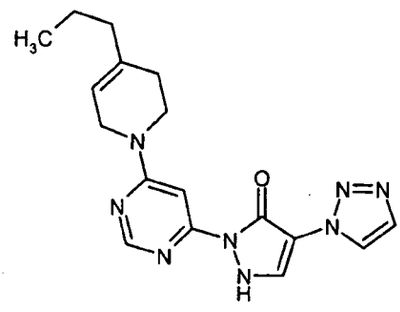
LC-MS (Methode 16): R_t = 1.90 min; MS (ESIpos): m/z = 341 $[M+H]^+$.

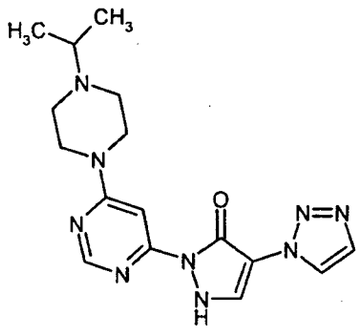
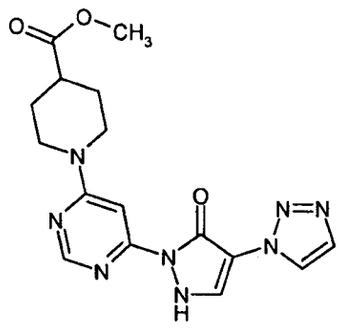
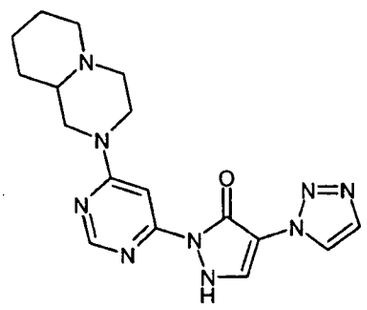
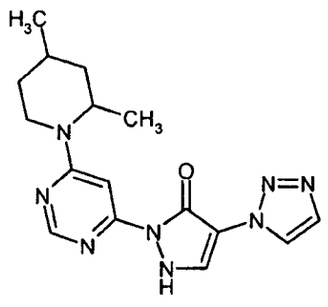
Analog zur Arbeitsvorschrift von Beispiel 106 werden die in Tabelle 8 aufgeführten Verbindungen aus 0.1 mmol der Beispielverbindung 52A und 0.1 mmol des entsprechenden sekundären Amins hergestellt:

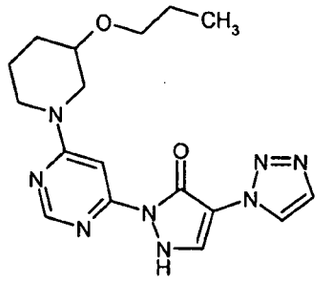
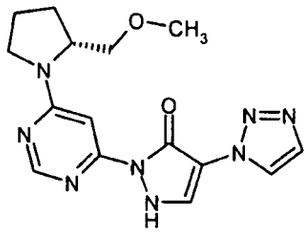
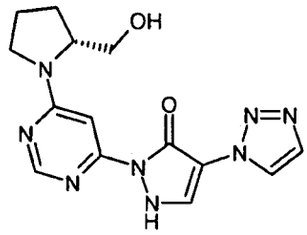
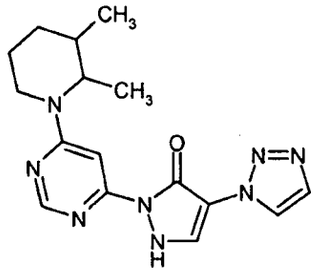
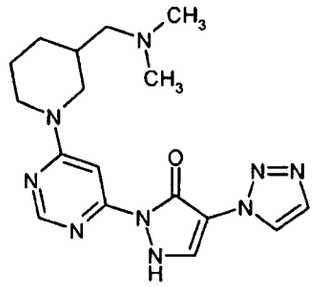
Tabelle 8

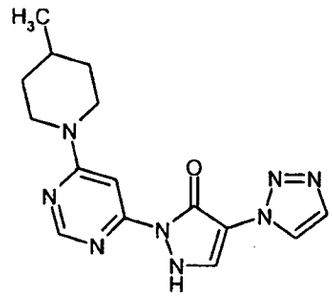
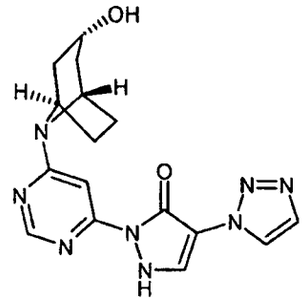
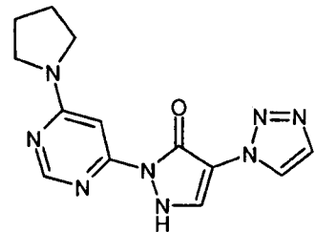
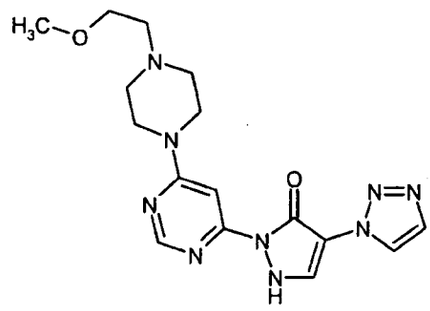
Beispiel Nr.	Struktur	Ausbeute (% d. Th.)	MS (ESI) $[M+H]^+$; LC-MS: R_t (Methode 16)
107		2%	m/z = 339; 1.88 min
108		1%	m/z = 341; 1.91 min
109		7%	m/z = 327; 1.77 min
110		5%	m/z = 327; 1.77 min

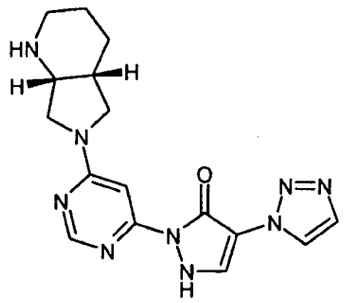
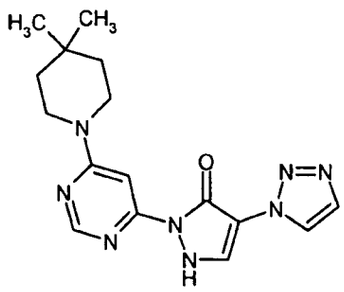
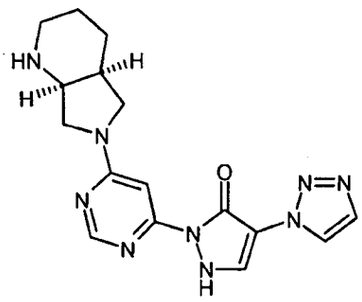
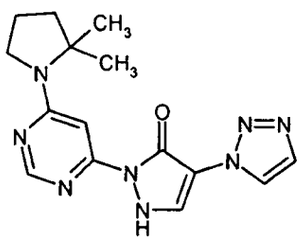
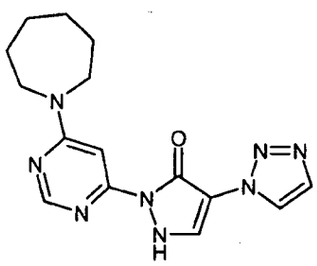
Beispiel Nr.	Struktur	Ausbeute (% d. Th.)	MS (ESI) $[M+H]^+$; LC-MS: R_t (Methode 16)
111		4%	m/z = 341; 1.82 min
112		5%	m/z = 343; 1.54 min
113		5%	m/z = 331; 1.58 min
114		5%	m/z = 311; 1.63 min
115		2%	m/z = 356; 1.18 min

Beispiel Nr.	Struktur	Ausbeute (% d. Th.)	MS (ESI) $[M+H]^+$; LC-MS: R_t (Methode 16)
116		7%	m/z = 356; 1.18 min
117		6%	m/z = 343; 1.53 min
118		7%	m/z = 341; 1.82 min
119		9%	m/z = 353; 2.01 min

Beispiel Nr.	Struktur	Ausbeute (% d. Th.)	MS (ESI) $[M+H]^+$; LC-MS: R_t (Methode 16)
120		9%	m/z = 356; 1.18 min
121		8%	m/z = 371; 1.60 min
122		9%	m/z = 368; 1.18 min
123		2%	m/z = 341; 1.81 min

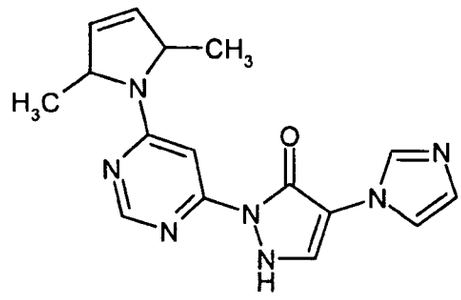
Beispiel Nr.	Struktur	Ausbeute (% d. Th.)	MS (ESI) $[M+H]^+$; LC-MS: R_t (Methode 16)
124		10%	m/z = 371; 1.79 min
125		7%	m/z = 343; 1.57 min
126		2%	m/z = 329; 1.39 min
127		3%	m/z = 341; 1.88 min
128		4%	m/z = 370; 1.22 min

Beispiel Nr.	Struktur	Ausbeute (% d. Th.)	MS (ESI) $[M+H]^+$; LC-MS: R_t (Methode 16)
129		7%	m/z = 327; 1.78 min
130		10%	m/z = 371; 1.79 min
131		3%	m/z = 299; 1.51 min
132		3%	m/z = 372; 1.15 min

Beispiel Nr.	Struktur	Ausbeute (% d. Th.)	MS (ESI) $[M+H]^+$; LC-MS: R_t (Methode 16)
133		9%	m/z = 354; 1.18 min
134		11%	m/z = 341; 1.87 min
135		5%	m/z = 354; 1.18 min
136		2%	m/z = 327; 1.79 min
137		6%	m/z = 327; 1.73 min

Beispiel 138

2-[6-(2,5-Dimethyl-2,5-dihydro-1*H*-pyrrol-1-yl)pyrimidin-4-yl]-4-(1*H*-imidazol-1-yl)-1,2-dihydro-3*H*-pyrazol-3-on



2.9 g (9.6 mmol) der Beispielverbindung 53A werden in 40 ml DMF gelöst und als Stammlösung bereitgestellt.

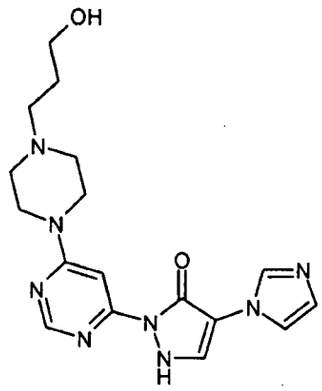
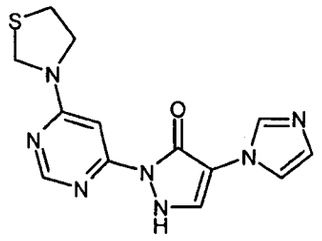
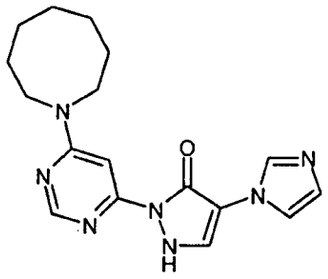
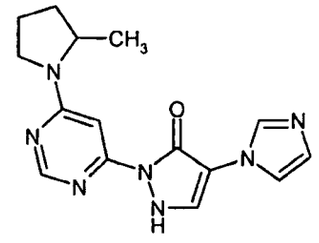
19 mg (0.1 mmol) 2,5-Dimethyl-2,5-dihydro-1*H*-pyrrol werden in 200 µl DMF vorgelegt und nacheinander mit 400 µl (0.1 mmol) der Stammlösung aus der Beispielverbindung 53A und 35 mg (0.3 mmol) Kaliumcarbonat versetzt. Man rührt die Reaktionsmischung 16 h bei 100°C. Zur Aufarbeitung wird die Suspension filtriert und das Filtrat mittels präparativer LC-MS (Methode 16) chromatographiert. Die Produktfraktionen werden im Vakuum aufkonzentriert und der Rückstand getrocknet.

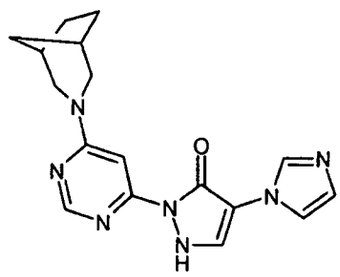
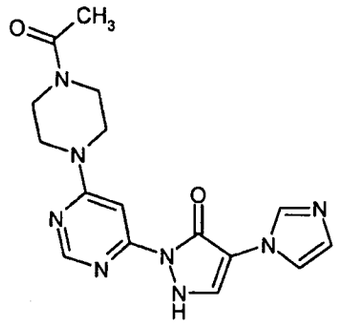
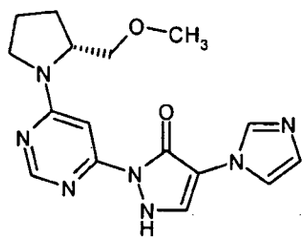
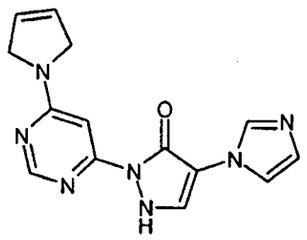
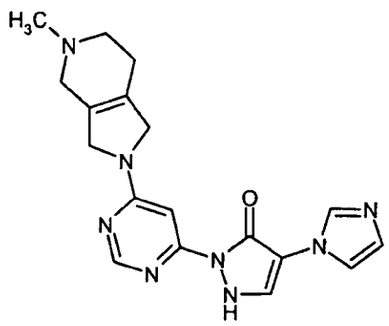
Ausbeute: 5 mg (16% d. Th.)

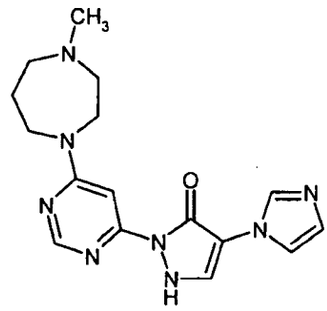
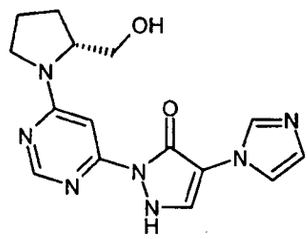
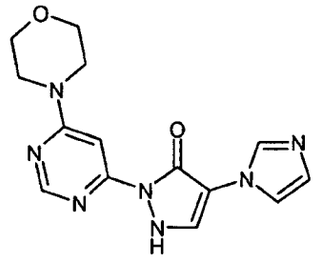
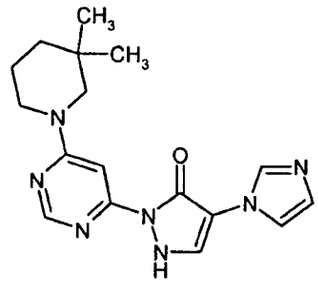
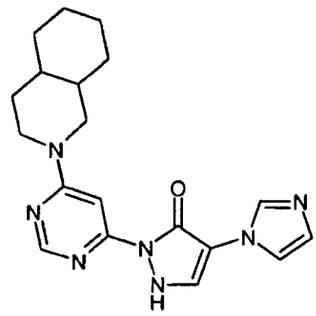
LC-MS (Methode 16): R_t = 1.42 min; MS (ESIpos): m/z = 324 $[M+H]^+$.

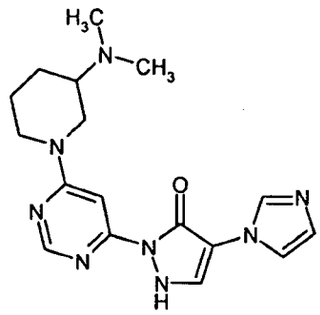
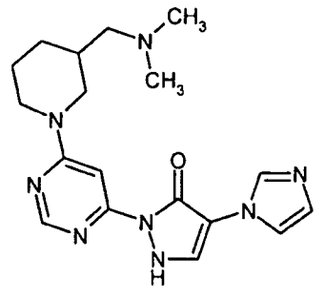
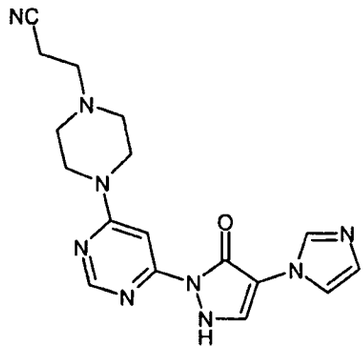
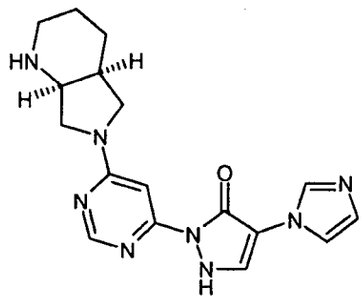
Analog zur Arbeitsvorschrift von Beispiel 140 werden die in Tabelle 9 aufgeführten Verbindungen aus 0.1 mmol der Beispielverbindung 53A und 0.1 mmol des entsprechenden sekundären Amins hergestellt:

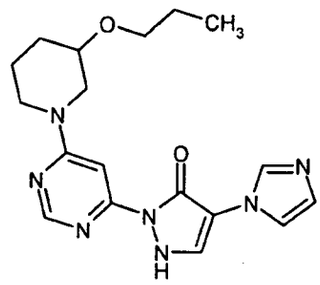
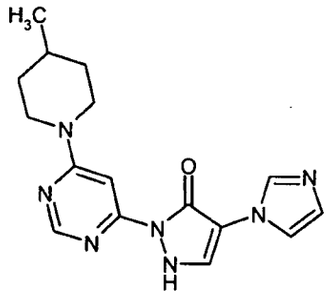
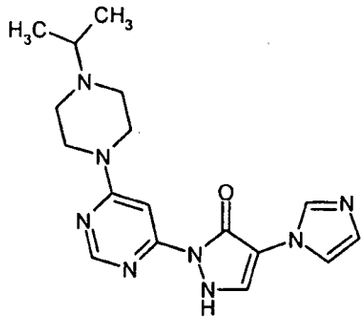
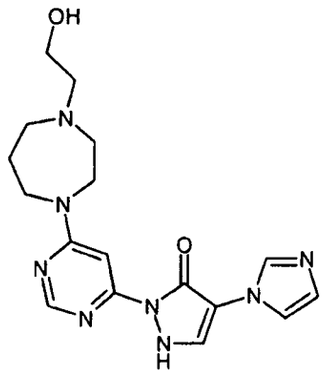
Tabelle 9

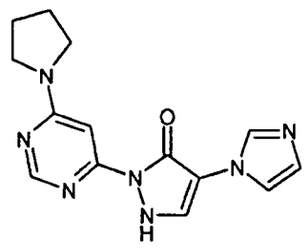
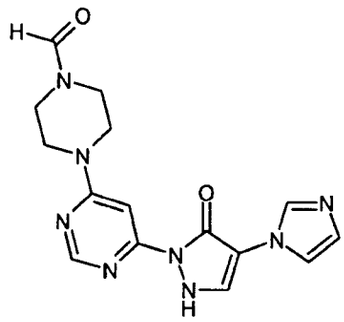
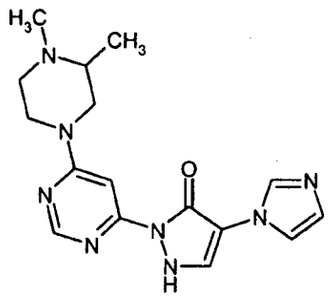
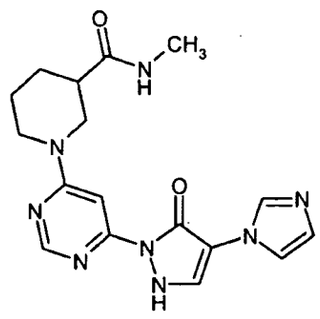
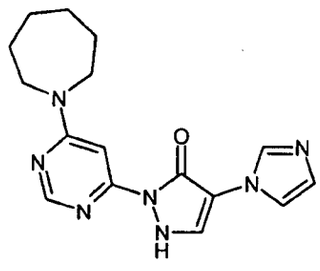
Beispiel Nr.	Struktur	Ausbeute (% d. Th.)	MS (ESI) $[M+H]^+$; LC-MS: R_t (Methode 16)
139		34%	m/z = 371; 0.30 min
140		16%	m/z = 351; 1.28 min
141		69%	m/z = 340; 1.48 min
142		10%	m/z = 312; 1.34 min

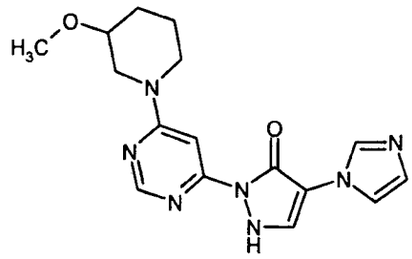
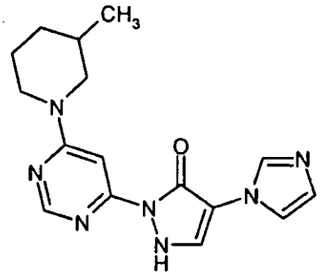
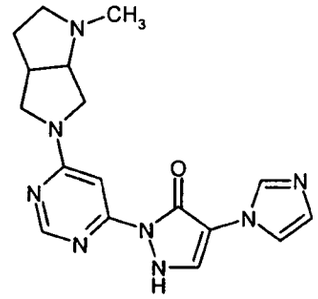
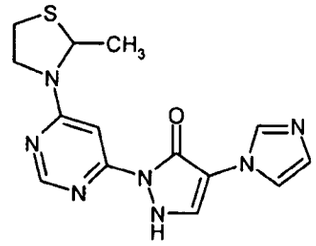
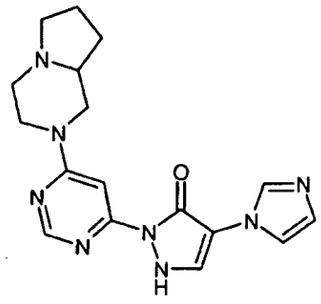
Beispiel Nr.	Struktur	Ausbeute (% d. Th.)	MS (ESI) $[M+H]^+$; LC-MS: R_t (Methode 16)
143		52%	m/z = 338; 1.45 min
144		4%	m/z = 355; 1.22 min
145		83%	m/z = 342; 1.32 min
146		13%	m/z = 295; 1.27 min
147		44%	m/z = 365; 1.07 min

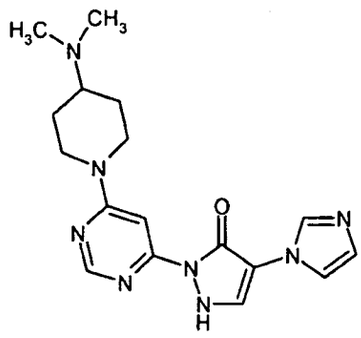
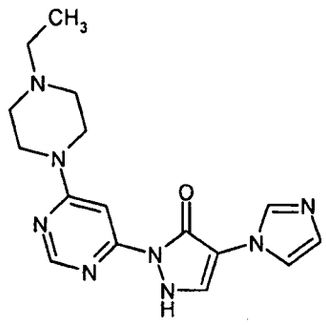
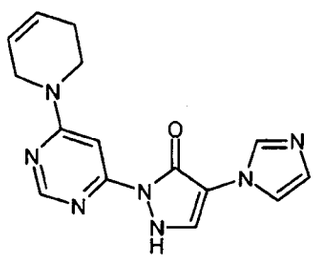
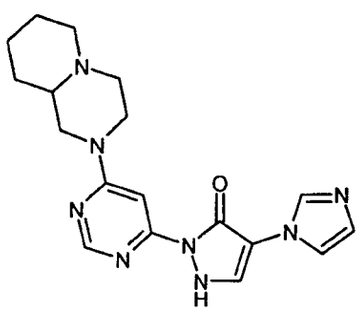
Beispiel Nr.	Struktur	Ausbeute (% d. Th.)	MS (ESI) $[M+H]^+$; LC-MS: R_t (Methode 16)
148		42%	m/z = 341; 0.30 min
149		32%	m/z = 328; 1.21 min
150		17%	m/z = 314; 1.21 min
151		33%	m/z = 340; 1.51 min
152		98%	m/z = 365; 1.63 min

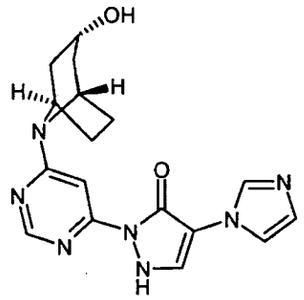
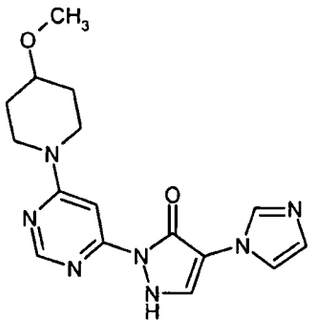
Beispiel Nr.	Struktur	Ausbeute (% d. Th.)	MS (ESI) $[M+H]^+$; LC-MS: R_t (Methode 16)
153		91%	m/z = 355; 1.05 min
154		99%	m/z = 368; 1.09 min
155		53%	m/z = 366; 1.09 min
156		38%	m/z = 353; 1.03 min

Beispiel Nr.	Struktur	Ausbeute (% d. Th.)	MS (ESI) $[M+H]^+$; LC-MS: R_t (Methode 16)
157		89%	m/z = 370; 1.46 min
158		73%	m/z = 326; 1.46 min
159		97%	m/z = 355; 1.04 min
160		41%	m/z = 371; 1.00 min

Beispiel Nr.	Struktur	Ausbeute (% d. Th.)	MS (ESI) $[M+H]^+$; LC-MS: R_t (Methode 16)
161		36%	m/z = 298; 1.27 min
162		3%	m/z = 341; 1.18 min
163		58%	m/z = 341; 1.01 min
164		33%	m/z = 369; 1.23 min
165		70%	m/z = 326; 1.41 min

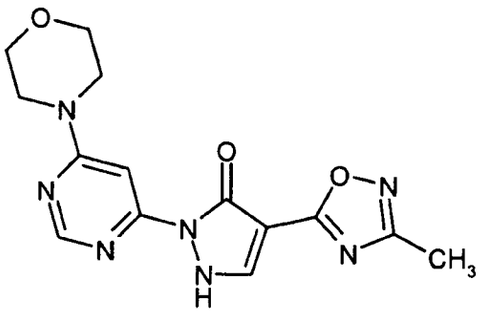
Beispiel Nr.	Struktur	Ausbeute (% d. Th.)	MS (ESI) $[M+H]^+$; LC-MS: R_t (Methode 16)
166		60%	m/z = 342; 1.30 min
167		86%	m/z = 326; 1.46 min
168		71%	m/z = 352; 1.04 min
169		6%	m/z = 330; 1.35 min
170		70%	m/z = 353; 1.00 min

Beispiel Nr.	Struktur	Ausbeute (% d. Th.)	MS (ESI) $[M+H]^+$; LC-MS: R_t (Methode 16)
171		60%	m/z = 355; 1.04 min
172		64%	m/z = 341; 1.00 min
173		67%	m/z = 310; 1.35 min
174		99%	m/z = 367; 1.05 min

Beispiel Nr.	Struktur	Ausbeute (% d. Th.)	MS (ESI) $[M+H]^+$; LC-MS: R_t (Methode 16)
175		34%	m/z = 354; 1.26 min
176		66%	m/z = 342; 1.30 min

Beispiel 177

4-(3-Methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-2-(6-morpholin-4-ylpyrimidin-4-yl)-1,2-dihydro-3*H*-pyrazol-3-on-Trifluoracetat



x CF_3COOH

22 mg (0.5 mmol, 60%-ig in Mineralöl) Natriumhydrid werden unter Argon in 1 ml DMF suspendiert. Man gibt 38 mg (0.5 mmol) 1-*N'*-Hydroxyethanimidamid ("Acetamidoxim") hinzu und erhitzt unter Rühren auf 50°C. Nach einer Stunde werden 50 mg (0.2 mmol) der Verbindung aus Beispiel 54A hinzugegeben. Man rührt das Reaktionsgemisch 2 h bei 80°C. Anschließend wird zweimal nacheinander ein Gemisch aus jeweils 22 mg (0.5 mmol, 60%-ig in Mineralöl) Natrium-

hydrid und 38 mg (0.5 mmol) 1-*N'*-Hydroxyethanimidamid in 1 ml DMF, welches zuvor 30 min unter Rühren auf 50°C erhitzt wurde, erneut hinzugegeben und die Reaktionsmischung nach jeder Zugabe für weitere 30 min bei 80°C gerührt. Man lässt den Ansatz danach abkühlen und engt ein. Der Rückstand wird in einem Gemisch von je 2 ml Wasser, Methanol und 1 N Salzsäure gelöst und über präparative HPLC (RP18-Säule; Laufmittel: Acetonitril/Wasser-Gradient unter Zusatz von 0.1% TFA) gereinigt.

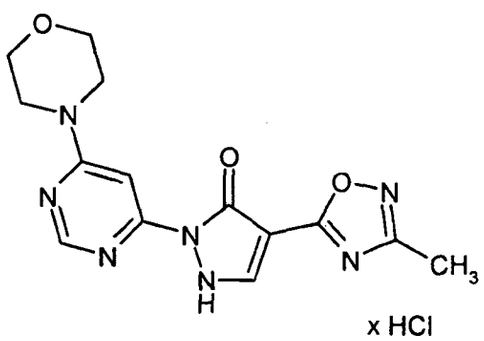
Ausbeute: 12 mg (17% d. Th.)

LC-MS (Methode 4): R_t = 1.35 min; MS (ESIpos): m/z = 330 $[M+H]^+$;

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.58 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 3.85-3.65 (m, 8H), 2.23 (s, 3H).

Beispiel 178

4-(3-Methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-2-(6-morpholin-4-ylpyrimidin-4-yl)-1,2-dihydro-3*H*-pyrazol-3-on-Hydrochlorid



x HCl

10 mg (0.02 mmol) der Verbindung aus Beispiel 177 werden 2 h bei RT mit einer 4 N Lösung von Chlorwasserstoff in Dioxan gerührt. Man dekantiert danach das Lösungsmittel ab, verrührt dreimal nacheinander in *tert.*-Butylmethylether und dekantiert jeweils ab. Der verbleibende Feststoff wird im Hochvakuum getrocknet.

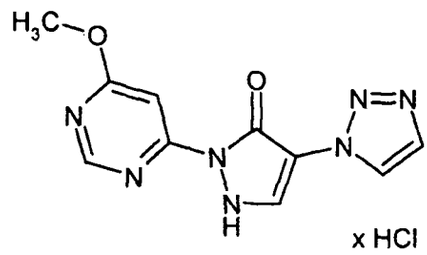
Ausbeute: 7 mg (86% d. Th.)

LC-MS (Methode 8): R_t = 1.24 min; MS (ESIpos): m/z = 330 $[M+H]^+$;

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.58 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 4.00-3.50 (m, 8H), 2.23 (s, 3H).

Beispiel 179

2-(6-Methoxypyrimidin-4-yl)-4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-1,2-dihydro-3*H*-pyrazol-3-on-Hydrochlorid



0.3 ml (6.6 mmol) Methanol werden in 15 ml Dioxan vorgelegt. Man gibt unter Rühren langsam 1.3 ml (2.7 mmol) einer 2 M Lösung der Phosphazen-Base P2-*tert.*-Butyl in THF hinzu und rührt 15 min bei RT. Anschließend gibt man 350 mg (1.3 mmol) der Verbindung aus Beispiel 52A hinzu und setzt 2 h bei 150°C in einer *single mode*-Mikrowelle (CEM Explorer) um. Man gibt dann weitere 2 ml (49.2 mmol) Methanol hinzu und setzt erneut für 2 h unter den gleichen Bedingungen in einer *single mode*-Mikrowelle (CEM Explorer) um. Nach dem Abkühlen engt man die Reaktionsmischung ein und reinigt den Rückstand über präparative HPLC (RP18-Säule; Laufmittel: Acetonitril/Wasser-Gradient unter Zusatz von 0.1% TFA). Die produkthaltigen Fraktionen werden vereinigt und am Rotationsverdampfer eingeengt. Der Rückstand wird im Hochvakuum getrocknet und anschließend mit 3 ml einer 4 N Lösung von Chlorwasserstoff in Dioxan versetzt. Man rührt 30 min bei RT, filtriert dann den Feststoff ab und trocknet im Hochvakuum.

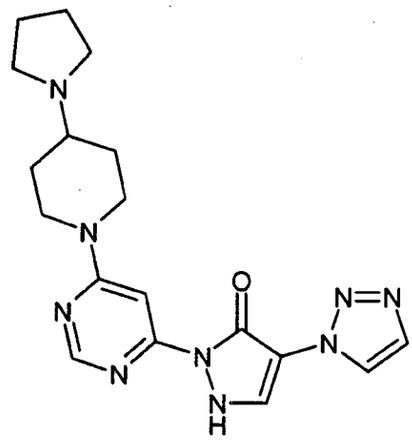
Ausbeute: 60 mg (15% d. Th.)

LC-MS (Methode 7): R_t = 0.82 min; MS (ESIpos): m/z = 260 $[M+H]^+$;

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.80 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 4.00 (s, 3H).

Beispiel 180

2-[6-(4-Pyrrolidin-1-ylpiperidin-1-yl)pyrimidin-4-yl]-4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-1,2-dihydro-3*H*-pyrazol-3-on



481 mg (2.3 mmol) der Verbindung aus Beispiel 3A, 600 mg (2.3 mmol) der Verbindung aus Beispiel 30A und 79 mg (0.5 mmol) p-Toluolsulfonsäure werden in 8 ml THF vorgelegt und 30 min bei 170°C in einer *single mode*-Mikrowelle (Emrys Optimizer) umgesetzt. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionsmischung im Vakuum aufkonzentriert und der Rückstand über präparative HPLC (Methode 17) chromatographiert. Die Produktfraktionen werden lyophilisiert und danach mit Wasser/Acetonitril (5:1) versetzt. Die Lösung wird erwärmt, mit Ultraschall behandelt und über einen Millipore-Filter (0.45 µm) filtriert. Das Filtrat wird im Vakuum bis zur Trockene eingeengt.

Ausbeute: 17 mg (2% d. Th.)

LC-MS (Methode 8): R_t = 0.94 min; MS (ESIpos): m/z = 382 $[M+H]^+$;

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.41 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 4.43-4.23 (m, 2H), 3.18-2.88 (m, 6H), 2.14-2.00 (m, 2H), 1.92-1.76 (m, 4H), 1.56-1.40 (m, 2H), 1.16 (t, 1H).

B. Bewertung der pharmakologischen Wirksamkeit

Die pharmakologischen Eigenschaften der erfindungsgemäßen Verbindungen können in folgenden Assays gezeigt werden:

Abkürzungen:

DMEM	Dulbecco's Modified Eagle Medium
FCS	Fetal Calf Serum
TMB	3,3',5,5'-Tetramethylbenzidin
Tris	Tris(hydroxymethyl)-aminomethan

1. *In vitro*-Tests zur Bestimmung der Aktivität und Selektivität von HIF-Prolyl-4-Hydroxylase-Inhibitoren

1.a) Hemmung der Aktivität von HIF-Prolylhydroxylase:

Hydroxylierter HIF bindet spezifisch an den von Hippel-Lindau Protein-Elongin B-Elongin C-Komplex (VBC-Komplex). Diese Interaktion tritt nur auf, wenn HIF an einem konservierten Prolylrest hydroxyliert ist. Sie ist die Grundlage für die biochemische Bestimmung der HIF-Prolylhydroxylase-Aktivität. Der Test wird wie beschrieben durchgeführt [Oehme F., Jonghaus W., Narouz-Ott L., Huetter J., Flamme I., *Anal. Biochem.* **330** (1), 74-80 (2004)]:

Eine klare, mit NeutrAvidin HBC beschichtete 96-Loch-Mikrotiterplatte (Fa. Pierce) wird für 30 Minuten mit Blocker-Casein inkubiert. Anschließend wird die Platte dreimal mit je 200 µl Waschpuffer (50 mM Tris, pH 7.5, 100 mM NaCl, 10% (v/v) Blocker-Casein, 0.05% (v/v) Tween 20) pro Loch gewaschen. Das Peptid Biotin-DLDLEMLAPYIPMDDDFQL (Fa. Eurogentec, 4102 Seraing, Belgien) wird in einer Konzentration von 400 nM in 100 µl Waschpuffer zugegeben. Dieses Peptid dient als Substrat für die Prolylhydroxylierung und wird an die Mikrotiterplatte gebunden. Nach 60 Minuten Inkubation wird die Platte dreimal mit Waschpuffer gewaschen, 30 Minuten mit 1 mM Biotin in Blocker-Casein inkubiert und dann erneut dreimal mit Waschpuffer gewaschen.

Zur Durchführung der Prolylhydroxylase-Reaktion wird das an die Platte gebundene Peptidsubstrat 1 bis 60 Minuten mit einem Prolylhydroxylase-haltigen Zelllysat inkubiert. Die Reaktion findet in 100 µl Reaktionspuffer (20 mM Tris, pH 7.5, 5 mM KCl, 1.5 mM $MgCl_2$, 1 µM–1 mM 2-Oxoglutarat, 10 µM $FeSO_4$, 2 mM Ascorbat) bei Raumtemperatur statt. Die Reaktionsmischung enthält außerdem den zu testenden Hemmstoff der Prolylhydroxylase in verschiedenen Konzentrationen.

Die Testsubstanz wird bevorzugt, aber nicht ausschließlich bei Konzentrationen zwischen 1 nM und 100 µM eingesetzt. Durch dreimaliges Waschen der Platte mit Waschpuffer wird die Reaktion gestoppt.

Zur quantitativen Bestimmung der Prolylhydroxylierung wird ein Fusionsprotein, das sowohl Thioredoxin aus E. coli als auch den VBC-Komplex enthält, in 80 µl Bindungspuffer (50 mM Tris, pH 7.5, 120 mM NaCl) zugegeben. Nach 15 Minuten werden 10 µl einer Lösung von polyklonalem Anti-Thioredoxin-Antikörper aus Kaninchen in Bindungspuffer zugefügt. Nach weiteren 30 Minuten setzt man 10 µl einer Lösung von mit Meerrettich-Peroxidase gekoppeltem Anti-Kaninchen-Immunglobulin in Bindungspuffer hinzu. Nach 30 Minuten Inkubation bei Raumtemperatur wird dreimal mit Waschpuffer gewaschen, um ungebundenen VBC-Komplex und Antikörper zu entfernen. Um die Menge an gebundenem VBC-Komplex zu bestimmen, wird 15 Minuten mit TMB inkubiert. Die Farbreaktion wird durch Zugabe von 100 µl 1 M Schwefelsäure beendet. Durch Messung der optischen Dichte bei 450 nm wird die Menge an gebundenem VBC-Komplex bestimmt. Sie ist proportional zur Menge an hydroxyliertem Prolin im Peptidsubstrat.

Zur Detektion der Prolylhydroxylierung kann alternativ ein mit Europium (Fa. Perkin Elmer) gekoppelter VBC-Komplex verwendet werden. In diesem Fall wird die Menge an gebundenem VBC-Komplex durch zeitaufgelöste Fluoreszenz bestimmt. Außerdem ist die Verwendung von mit [^{35}S]-Methionin markiertem VBC-Komplex möglich. Hierfür kann der radioaktiv markierte VBC-Komplex durch *in vitro*-Transkription-Translation in Retikulozytenlysat hergestellt werden.

Die Ausführungsbeispiele hemmen die Aktivität der HIF-Prolylhydroxylase in diesem Test mit einem IC_{50}-Wert von ≤ 30 µM. In der nachstehenden Tabelle 1 sind repräsentative IC_{50}-Werte zu den Ausführungsbeispielen wiedergegeben:

Tabelle 1

Beispiel Nr.	**IC_{50} [µM]**
5	1.2
7	0.34
10	0.5
12	0.75
17	0.56
43	1.8

Beispiel Nr.	IC_{50} [µM]
45	0.78
50	1.4
55	2
60	1.4
61	1.1
62	0.05
72	0.49
83	1.9
85	0.19
91	2.8
101	1.7
103	0.35
113	0.74
129	0.36
166	0.69

1.b) Zellulärer, funktioneller *in vitro*-Test:

Die Quantifizierung der Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen erfolgt mit Hilfe einer rekombinanten Zelllinie. Die Zelle leitet sich ursprünglich von einer humanen Lungencarcinom-Zelllinie ab (A549, ATCC: American Type Culture Collection, Manassas, VA 20108, USA). Die Testzelllinie wird stabil mit einem Vektor transfiziert, der das Reportergen der *Photinus pyralis*-Luciferase (im folgenden Luciferase genannt) unter der Kontrolle eines artifiziellen Minimalpromotors enthält. Der Minimalpromotor besteht aus zwei Hypoxie-responsiblen Elementen stromaufwärts einer TATA-Box [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)]. Unter Einwirkung von Hypoxie (z.B. Kultivierung in Gegenwart von 1% Sauerstoff für 24 Stunden) oder unter Einwirkung unselektiver Dioxygenase-Inhibitoren (z.B. Desferroxamin in einer Konzentration von 100 µM, Cobaltchlorid in einer Konzentration von 100 µM oder *N*-Oxalylglycindiethylester in einer Konzentration von 1 mM) produziert die Testzelllinie Luciferase, die mit Hilfe

geeigneter Biolumineszenz-Reagenzien (z.B. Steady-Glo® Luciferase Assay System, Promega Corporation, Madison, WI 53711, USA) und eines geeigneten Luminometers detektiert und quantifiziert werden kann.

Testablauf: Die Zellen werden am Tag vor dem Test in einer exakt bemessenen Menge Kulturmedium (DMEM, 10% FCS, 2 mM Glutamin) in 384- oder 1536-Loch-Mikrotiterplatten ausplattiert und in einem Zellinkubator (96% Luftfeuchtigkeit, 5% v/v CO_2, 37°C) gehalten. Am Testtag werden dem Kulturmedium die Testsubstanzen in abgestuften Konzentrationen zugesetzt. In als Negativkontrolle dienenden Ansätzen wird den Zellen keine Testsubstanz zugesetzt. Als Positivkontrolle zur Bestimmung der Empfindlichkeit der Zelle für Inhibitoren wird z.B. Desferroxamin in einer Endkonzentration von 100 µM zugesetzt. Sechs bis 24 Stunden nach Übertragung der Testsubstanzen in die Löcher der Mikrotiterplatten wird das resultierende Lichtsignal im Luminometer gemessen. Anhand der Meßwerte wird eine Dosiswirkungsbeziehung aufgestellt, die als Grundlage für die Ermittlung der halbmaximalen Wirkkonzentration (als EC_{50}-Wert bezeichnet) dient.

1.c) Zellulärer, funktioneller *in vitro*-Test zur Veränderung der Genexpression:

Um die Veränderung der Expression spezifischer mRNAs in menschlichen Zelllinien nach Behandlung mit Testsubstanzen zu untersuchen, werden folgende Zelllinien auf 6- oder 24-Lochplatten kultiviert: humane Hepatomzellen (HUH, JCRB Cell Bank, Japan), humane embryonale Nierenfibroblasten (HEK/293, ATCC, Manassas, VA 20108, USA), humane Cervixcarcinomzellen (HeLa, ATCC, Manassas, VA 20108, USA), humane Nabelschnurvenenendothelzellen (HUVEC, Cambrex, East Rutherford, New Jersey 07073, USA). 24 Stunden nach Zugabe der Testsubstanzen werden die Zellen mit Phosphat-gepufferter Saline gewaschen und aus ihnen die Gesamt-RNA unter Verwendung einer geeigneten Methode gewonnen (z.B. Trizol®-Reagenz, Invitrogen GmbH, 76131 Karlsruhe, Deutschland).

Für ein typisches Analyseexperiment wird je 1 µg der so gewonnenen Gesamt-RNA mit DNase I verdaut und unter Verwendung einer geeigneten Reversen-Transkriptase-Reaktion (ImProm-II Reverse Transcription System, Promega Corporation, Madison, WI 53711, USA) in eine komplementäre DNA (cDNA) übersetzt. 2.5% des so gewonnenen cDNA-Ansatzes werden jeweils für die Polymerase-Kettenreaktion verwendet. Das Expressionsniveau der mRNA der zu untersuchenden Gene wird mittels der *real time quantitative polymerase chain reaction* [TaqMan-PCR; Heid C.A., Stevens J., Livak K.J., Williams P.M., *Genome Res.* **6** (10), 986-94 (1996)] unter Verwendung eines ABI Prism 7700 Sequenz-Detektionsinstruments (Fa. Applied Biosystems, Inc.) untersucht. Die hierbei benutzten Primer-Sonden-Kombinationen werden mittels der Primer Express 1.5 Software (Fa. Applied Biosystems, Inc.) generiert. Im einzelnen werden die mRNAs

von Erythropoetin, Carboanhydrase IX, Lactatdehydrogenase A und vaskulärem Endothelzell-wachstumsfaktor untersucht.

Substanzen gemäß der vorliegenden Erfindung führen zu einem signifikanten, dosisabhängigen Anstieg der mRNA Hypoxie-induzierter Gene in Zellen menschlichen Ursprungs.

2. *In vivo*-Tests zum Nachweis der Wirkung im Kardiovaskularsystem

2.a) *In vivo*-Test zur Veränderung der Genexpression:

Mäusen oder Ratten werden die in geeigneten Lösungsmitteln gelösten Prüfverbindungen entweder oral durch Schlundsonden-Applikation, intraperitoneal oder intravenös verabfolgt. Typische Dosierungen sind 0.1, 0.5, 1, 5, 10, 20, 50, 100 und 300 mg Substanz pro kg Körpergewicht und Verabfolgung. Kontrolltiere erhalten nur Lösungsmittel. 4, 8 oder 24 Stunden nach Gabe der Prüfsubstanz werden die Tiere mit einer Überdosis Isofluran und anschließendem Genickbruch getötet und die zu untersuchenden Organe entnommen. Teile der Organe werden in flüssigem Stickstoff schockgefroren. Aus den Organteilen wird wie unter B.1.a) beschrieben Gesamt-RNA gewonnen und diese in eine cDNA übersetzt. Das Expressionsniveau der mRNA der zu untersuchenden Gene wird mittels der *real time quantitative polymerase chain reaction* [TaqMan-PCR; Heid C.A., Stevens J., Livak K.J., Williams P.M., *Genome Res.* 6 (10), 986-94 (1996)] unter Verwendung eines ABI Prism 7700 Sequenz-Detektionsinstruments (Fa. Applied Biosystems, Inc.) untersucht.

Substanzen gemäß der vorliegenden Erfindung führen im Vergleich mit der Placebo-Kontrolle nach oraler oder parenteraler Verabreichung zu einem signifikanten, dosisabhängigen Anstieg der mRNA des Erythropoetins in der Niere.

2.b) Bestimmung des Erythropoetin-Spiegels im Serum:

Mäusen oder Ratten wird die Prüfsubstanz in einem geeigneten Lösungsmittel entweder intraperitoneal oder oral einmal oder zweimal täglich verabreicht. Typische Dosierungen sind 0.1, 0.5, 1, 5, 10, 20, 50, 100 und 300 mg Substanz pro kg Körpergewicht und Verabfolgung. Placebo-Kontrolltiere erhalten nur Lösungsmittel. Vor der Applikation und vier Stunden nach der letzten Substanzgabe wird den Tieren in Kurznarkose aus dem retroorbitalen Venenplexus oder der Schwanzvene 50 µl Blut entnommen. Das Blut wird durch Zusatz von Lithium-Heparin ungerinnbar gemacht. Durch Zentrifugieren wird das Blutplasma gewonnen. In dem Blutplasma wird mit Hilfe eines Erythropoetin-ELISA (Quantikine® mouse Epo Immunoassay, R&D Systems, Inc., Minneapolis, USA) entsprechend der Anleitung des Herstellers der Gehalt an Erythropoetin bestimmt. Die Meßwerte werden anhand einer für Maus-Erythropoetin erhobenen Referenzmessung in pg/ml umgerechnet.

Substanzen gemäß der vorliegenden Erfindung führen nach oraler und parenteraler Verabreichung zu einem signifikanten, dosisabhängigen Anstieg des Plasma-Erythropoetins gegenüber dem Ausgangswert und der Placebo-Kontrolle.

2.c) Bestimmung der zellulären Zusammensetzung des peripheren Blutes:

Mäusen oder Ratten wird die Prüfsubstanz in einem geeigneten Lösungsmittel entweder intraperitoneal oder oral einmal oder zweimal täglich über mehrere Tage verabreicht. Typische Dosierungen sind z.B. 0.1, 0.5, 1, 5, 10, 20, 50, 100 und 300 mg Substanz pro kg Körpergewicht und Verabfolgung. Kontrolltiere erhalten nur Lösungsmittel. Am Versuchsende wird den Tieren in Kurznarkose aus dem Venenplexus des Augenwinkels oder der Schwanzvene Blut entnommen und durch Zusatz von Natriumcitrat ungerinnbar gemacht. In einem geeigneten elektronischen Messgerät werden in den Blutproben die Konzentrationen von Erythrozyten, Leukozyten und Thrombozyten bestimmt. Die Konzentration der Retikulozyten wird anhand von Blutausstrichen, die mit einer dafür geeigneten Farblösung (Fa. KABE Labortechnik, Nümbrecht) gefärbt werden, durch mikroskopische Durchmusterung von je 1000 Erythrozyten bestimmt. Für die Bestimmung des Hämatokrits wird Blut aus dem retroorbitalen Venenplexus mittels einer Hämatokritkapillare entnommen und der Hämatokritwert nach Zentrifugieren der Kapillare in einer dafür geeigneten Zentrifuge manuell abgelesen.

Substanzen gemäß der vorliegenden Erfindung führen nach oraler und parenteraler Verabreichung zu einem signifikanten, dosisabhängigen Anstieg des Hämatokrits, der Erythrozytenzahl und der Retikulozyten gegenüber dem Ausgangswert und der Placebo-Kontrolle.

3. <u>Bestimmung der Löslichkeit</u>

<u>Herstellung der Ausgangslösung (Urlösung):</u>

Mindestens 1.5 mg der Testsubstanz werden in ein Wide Mouth 10 mm Screw V-Vial (Fa. Glastechnik Gräfenroda GmbH, Art.-Nr. 8004-WM-H/V15µ) mit passender Schraubkappe und Septum genau eingewogen, mit DMSO zu einer Konzentration von 50 mg/ml versetzt und 30 Minuten mittels eines Vortexers geschüttelt.

<u>Herstellung der Kalibrierlösungen:</u>

Die notwendigen Pipettierschritte erfolgen in 1.2 ml 96er Deep Well Plate (DWP) mittels eines Liquid-Handling-Roboters. Als Lösemittel wird ein Gemisch aus Acetonitril/Wasser 8:2 verwendet.

Herstellung der Ausgangslösung für Kalibrierlösungen (Stammlösung): 10 µl der Urlösung werden mit 833 µl des Lösemittelgemisch versetzt (Konzentration = 600 µg/ml) und homogenisiert. Es werden von jeder Testsubstanz 1:100 Verdünnungen in separaten DWP's hergestellt und wiederum homogenisiert.

Kalibrierlösung 5 (600 ng/ml): 30 µl der Stammlösung werden mit 270 µl Lösemittelgemisch versetzt und homogenisiert.

Kalibrierlösung 4 (60 ng/ml): 30 µl der Kalibrierlösung 5 werden mit 270 µl Lösemittelgemisch versetzt und homogenisiert.

Kalibrierlösung 3 (12 ng/ml): 100 µl der Kalibrierlösung 4 werden mit 400 µl Lösemittelgemisch versetzt und homogenisiert.

Kalibrierlösung 2 (1.2 ng/ml): 30 µl der Kalibrierlösung 3 werden mit 270 µl Lösemittelgemisch versetzt und homogenisiert.

Kalibrierlösung 1 (0.6 ng/ml): 150 µl der Kalibrierlösung 2 werden mit 150 µl Lösemittelgemisch versetzt und homogenisiert.

Herstellung der Probenlösungen:

Die notwendigen Pipettierschritte erfolgen in 1.2 ml 96er DWP mittels eines Liquid-Handling-Roboters. 10.1 µl der Stammlösung werden mit 1000 µl PBS-Puffer pH 6.5 versetzt. (PBS-Puffer pH 6.5: 61.86 g Natriumchlorid, 39.54 g Natriumdihydrogenphosphat und 83.35 g 1 N Natronlauge werden in einen 1 Liter-Messkolben eingewogen, mit Wasser aufgefüllt und ca. 1 Stunde gerührt. Von dieser Lösung werden 500 ml in einen 5 Liter-Messkolben gegeben und mit Wasser aufgefüllt. Es wird mit 1 N Natronlauge auf pH 6.5 einstellen.)

Durchführung:

Die notwendigen Pipettierschritte erfolgen in 1.2 ml 96er DWP mittels eines Liquid-Handling-Roboters. Die so hergestellten Probenlösungen werden 24 Stunden bei 1400 rpm mittels eines temperierbaren Schüttlers bei 20°C geschüttelt. Von diesen Lösungen werden jeweils 180 µl abgenommen und in Beckman Polyallomer Centrifuge Tubes überführt. Diese Lösungen werden 1 Stunde mit ca. 223.000 x g zentrifugiert. Von jeder Probenlösung werden 100 µl des Überstandes abgenommen und 1:10 und 1:1000 mit PBS-Puffer 6.5 verdünnt.

Analytik:

Die Proben werden mittels HPLC/MS-MS analysiert. Quantifiziert wird über eine Fünf-Punkt-Kalibrationskurve der Testverbindung. Die Löslichkeit wird in mg/l ausgedrückt. Analysensequenz: 1) Blank (Lösemittelgemisch); 2) Kalibrierlösung 0.6 ng/ml; 3) Kalibrierlösung 1.2 ng/ml; 4) Kalibrierlösung 12 ng/ml; 5) Kalibrierlösung 60 ng/ml; 6) Kalibrierlösung 600 ng/ml; 7) Blank (Lösemittelgemisch); 8) Probenlösung 1:1000; 7) Probenlösung 1:10.

HPLC/MS-MSMethode

HPLC: Agilent 1100, quat. Pumpe (G1311A), Autosampler CTC HTS PAL, Degaser (G1322A) und Säulenthermostat (G1316A); Säule: Oasis HLB 20 mm x 2.1 mm, 25 µ; Temperatur: 40°C; Eluent A: Wasser + 0.5 ml Ameisensäure/l; Eluent B: Acetonitril + 0.5 ml Ameisensäure/l; Flussrate: 2.5 ml/min; Stoptime 1.5 min; Gradient: 0 min 95% A, 5% B; Rampe: 0-0.5 min 5% A, 95% B; 0.5-0.84 min 5% A, 95% B; Rampe: 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; Z-Spray API-Interface; HPLC-MS-Eingangssplitter 1:20; Messung im ESI-Mode.

C. **Ausführungsbeispiele für pharmazeutische Zusammensetzungen**

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können folgendermaßen in pharmazeutische Zubereitungen überführt werden:

Tablette:

Zusammensetzung:

100 mg der erfindungsgemäßen Verbindung, 50 mg Lactose (Monohydrat), 50 mg Maisstärke (nativ), 10 mg Polyvinylpyrrolidon (PVP 25) (Fa. BASF, Ludwigshafen, Deutschland) und 2 mg Magnesiumstearat.

Tablettengewicht 212 mg. Durchmesser 8 mm, Wölbungsradius 12 mm.

Herstellung:

Die Mischung aus erfindungsgemäßer Verbindung, Lactose und Stärke wird mit einer 5%-igen Lösung (m/m) des PVPs in Wasser granuliert. Das Granulat wird nach dem Trocknen mit dem Magnesiumstearat 5 Minuten gemischt. Diese Mischung wird mit einer üblichen Tablettenpresse verpresst (Format der Tablette siehe oben). Als Richtwert für die Verpressung wird eine Presskraft von 15 kN verwendet.

Oral applizierbare Suspension:

Zusammensetzung:

1000 mg der erfindungsgemäßen Verbindung, 1000 mg Ethanol (96%), 400 mg Rhodigel® (Xanthan gum der Fa. FMC, Pennsylvania, USA) und 99 g Wasser.

Einer Einzeldosis von 100 mg der erfindungsgemäßen Verbindung entsprechen 10 ml orale Suspension.

Herstellung:

Das Rhodigel wird in Ethanol suspendiert, die erfindungsgemäße Verbindung wird der Suspension zugefügt. Unter Rühren erfolgt die Zugabe des Wassers. Bis zum Abschluß der Quellung des Rhodigels wird ca. 6 h gerührt.

Oral applizierbare Lösung:

Zusammensetzung:

500 mg der erfindungsgemäßen Verbindung, 2.5 g Polysorbat und 97 g Polyethylenglycol 400. Einer Einzeldosis von 100 mg der erfindungsgemäßen Verbindung entsprechen 20 g orale Lösung.

Herstellung:

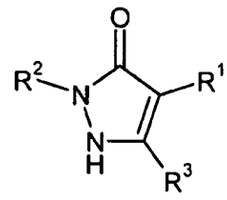
Die erfindungsgemäße Verbindung wird in der Mischung aus Polyethylenglycol und Polysorbat unter Rühren suspendiert. Der Rührvorgang wird bis zur vollständigen Auflösung der erfindungsgemäßen Verbindung fortgesetzt.

i.v.-Lösung:

Die erfindungsgemäße Verbindung wird in einer Konzentration unterhalb der Sättigungslöslichkeit in einem physiologisch verträglichen Lösungsmittel (z.B. isotonische Kochsalzlösung, Glucoselösung 5% und/oder PEG 400-Lösung 30%) gelöst. Die Lösung wird steril filtriert und in sterile und pyrogenfreie Injektionsbehältnisse abgefüllt.

Patentansprüche

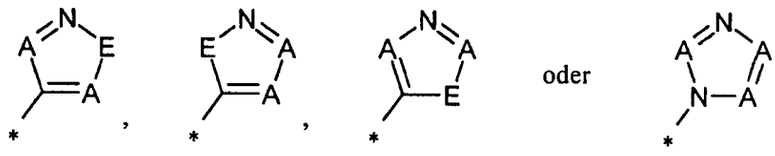
1. Verbindung der Formel (I)



(I),

in welcher

R^1 für eine Heteroaryl-Gruppe der Formel



steht, worin

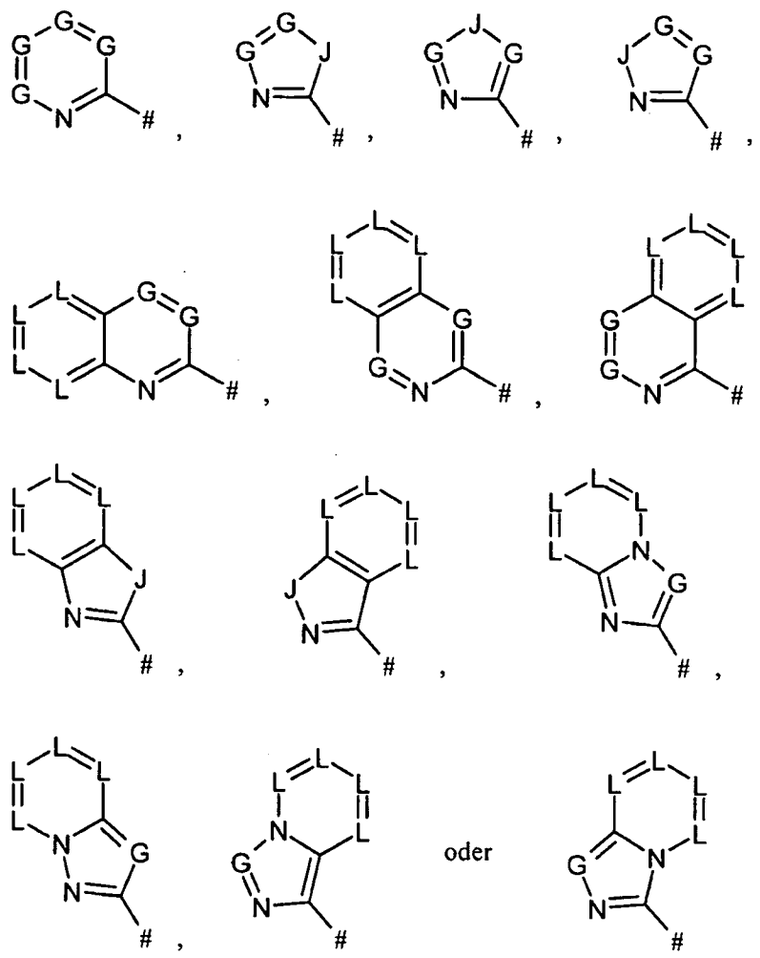
* die Verknüpfungsstelle mit dem Dihydropyrazolon-Ring bedeutet,

A bei jedem einzelnen Auftreten C-R^4 oder N bedeutet, wobei maximal zwei Ringglieder A zugleich für N stehen,

und

E O, S oder N-R^5 bedeutet,

R^2 für eine Heteroaryl-Gruppe der Formel



oder

steht, worin

die Verknüpfungsstelle mit dem Dihydropyrazolon-Ring bedeutet,

G bei jedem einzelnen Auftreten C-R^6 oder N bedeutet, wobei maximal zwei Ringglieder G zugleich für N stehen,

J O, S oder N-R^7 bedeutet

und

L bei jedem einzelnen Auftreten C-R^8 oder N bedeutet, wobei maximal zwei Ringglieder L zugleich für N stehen,

worin

R^4, R^6 und R^8 gleich oder verschieden sind und in jedem einzelnen Fall, unabhängig voneinander, für Wasserstoff oder einen Substituenten

ausgewählt aus der Reihe Halogen, Cyano, Nitro, (C_1-C_6)-Alkyl, (C_3-C_7)-Cycloalkyl, 4- bis 10-gliedriges Heterocycloalkyl, Phenyl, 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl, $-C(=O)-R^9$, $-C(=O)-OR^{10}$, $-C(=O)-NR^{11}R^{12}$, $-O-C(=O)-R^{13}$, $-O-C(=O)-NR^{14}R^{15}$, $-NR^{16}-C(=O)-R^{17}$, $-NR^{18}-C(=O)-OR^{19}$, $-NR^{20}-C(=O)-NR^{21}R^{22}$, $-NR^{23}-SO_2-R^{24}$, $-SO_2-R^{25}$, $-SO_2-NR^{26}R^{27}$, $-OR^{28}$, $-SR^{29}$ und $-NR^{30}R^{31}$ stehen, worin

(*i*) (C_1-C_6)-Alkyl seinerseits ein- bis dreifach, gleich oder verschieden, mit Resten ausgewählt aus der Reihe Halogen, Cyano, Oxo, (C_3-C_7)-Cycloalkyl, 4- bis 10-gliedriges Heterocycloalkyl, Phenyl, 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl, $-C(=O)-R^9$, $-C(=O)-OR^{10}$, $-C(=O)-NR^{11}R^{12}$, $-O-C(=O)-R^{13}$, $-O-C(=O)-NR^{14}R^{15}$, $-NR^{16}-C(=O)-R^{17}$, $-NR^{18}-C(=O)-OR^{19}$, $-NR^{20}-C(=O)-NR^{21}R^{22}$, $-NR^{23}-SO_2-R^{24}$, $-SO_2-R^{25}$, $-SO_2-NR^{26}R^{27}$, $-OR^{28}$, $-SR^{29}$ und $-NR^{30}R^{31}$ substituiert sein kann,

wobei die zuletzt genannten Cycloalkyl-, Heterocycloalkyl-, Phenyl- und Heteroaryl-Reste ihrerseits jeweils bis zu dreifach, gleich oder verschieden, mit Halogen, Cyano, (C_1-C_4)-Alkyl, Trifluormethyl, Hydroxy, (C_1-C_4)-Alkoxy, Trifluormethoxy, Oxo, Amino, Mono-(C_1-C_4)-alkylamino, Di-(C_1-C_4)-alkylamino, Hydroxycarbonyl und/oder (C_1-C_4)-Alkoxycarbonyl substituiert sein können,

(*ii*) (C_3-C_7)-Cycloalkyl, 4- bis 10-gliedriges Heterocycloalkyl, Phenyl und 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl ihrerseits jeweils ein- bis dreifach, gleich oder verschieden, mit Resten ausgewählt aus der Reihe (C_1-C_6)-Alkyl, Halogen, Cyano, Oxo, $-C(=O)-R^9$, $-C(=O)-OR^{10}$, $-C(=O)-NR^{11}R^{12}$, $-O-C(=O)-R^{13}$, $-O-C(=O)-NR^{14}R^{15}$, $-NR^{16}-C(=O)-R^{17}$, $-NR^{18}-C(=O)-OR^{19}$, $-NR^{20}-C(=O)-NR^{21}R^{22}$, $-NR^{23}-SO_2-R^{24}$, $-SO_2-R^{25}$, $-SO_2-NR^{26}R^{27}$, $-OR^{28}$, $-SR^{29}$ und $-NR^{30}R^{31}$ substituiert sein können,

wobei der letztgenannte Alkyl-Rest seinerseits bis zu dreifach, gleich oder verschieden, mit Halogen, Cyano, Hydroxy, Trifluormethoxy, (C_1-C_4)-Alkoxy, Amino, Mono-(C_1-C_4)-alkylamino, Di-(C_1-C_4)-alkylamino, Hydroxycarbonyl, (C_1-C_4)-Alkoxycarbonyl, (C_3-C_7)-Cycloalkyl, 4- bis 7-gliedrigem

Heterocycloalkyl, Phenyl und/oder 5- oder 6-gliedrigem Heteroaryl substituiert sein kann,

(*iii*) R^9, R^{10}, R^{11}, R^{13}, R^{14}, R^{17}, R^{19}, R^{21}, R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{28}, R^{29} und R^{30} unabhängig voneinander bei jedem einzelnen Auftreten für einen Rest ausgewählt aus der Reihe Wasserstoff, (C_1-C_6)-Alkyl, (C_3-C_7)-Cycloalkyl, 4- bis 10-gliedriges Heterocycloalkyl, Phenyl und 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl stehen, wobei

(C_3-C_7)-Cycloalkyl, 4- bis 10-gliedriges Heterocycloalkyl, Phenyl und 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl ihrerseits jeweils bis zu dreifach, gleich oder verschieden, mit Halogen, Cyano, (C_1-C_4)-Alkyl, Trifluormethyl, Hydroxy, (C_1-C_4)-Alkoxy, Trifluormethoxy, Oxo, Amino, Mono-(C_1-C_4)-alkylamino, Di-(C_1-C_4)-alkylamino, Hydroxycarbonyl und/oder (C_1-C_4)-Alkoxycarbonyl substituiert sein können

und

(C_1-C_6)-Alkyl ein- bis dreifach, gleich oder verschieden, mit Halogen, Cyano, Hydroxy, Trifluormethoxy, (C_1-C_4)-Alkoxy, Amino, Mono-(C_1-C_4)-alkylamino, Di-(C_1-C_4)-alkylamino, Hydroxycarbonyl, (C_1-C_4)-Alkoxycarbonyl, (C_3-C_7)-Cycloalkyl, 4- bis 7-gliedrigem Heterocycloalkyl, Phenyl und/oder 5- oder 6-gliedrigem Heteroaryl substituiert sein kann,

(*iv*) R^{12}, R^{15}, R^{16}, R^{18}, R^{20}, R^{22}, R^{23}, R^{27} und R^{31} unabhängig voneinander bei jedem einzelnen Auftreten für einen Rest ausgewählt aus der Reihe Wasserstoff und (C_1-C_6)-Alkyl stehen,

wobei (C_1-C_6)-Alkyl ein- bis dreifach, gleich oder verschieden, mit Halogen, Cyano, Hydroxy, Trifluormethoxy, (C_1-C_4)-Alkoxy, Amino, Mono-(C_1-C_4)-alkylamino, Di-(C_1-C_4)-alkylamino, Hydroxycarbonyl und/oder (C_1-C_4)-Alkoxycarbonyl substituiert sein kann,

und/oder worin

(*v*) R^{11} und R^{12}, R^{14} und R^{15}, R^{16} und R^{17}, R^{18} und R^{19}, R^{20} und R^{21}, R^{21} und R^{22}, R^{23} und R^{24}, R^{26} und R^{27} sowie R^{30} und R^{31} jeweils paarweise zusammen mit den Atomen, an die sie gebunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen Heterocycloalkyl-Ring bilden können, welcher ein- bis dreifach, gleich oder verschieden, mit Halogen, Cyano, $(C_1$-$C_4)$-Alkyl, Trifluormethyl, Hydroxy, $(C_1$-$C_4)$-Alkoxy, Trifluormethoxy, Oxo, Amino, Mono-$(C_1$-$C_4)$-alkylamino, Di-$(C_1$-$C_4)$-alkylamino, Hydroxycarbonyl und/oder $(C_1$-$C_4)$-Alkoxycarbonyl substituiert sein kann,

und

R^5 und R^7 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für Wasserstoff oder einen Substituenten ausgewählt aus der Reihe $(C_1$-$C_6)$-Alkyl, $(C_3$-$C_7)$-Cycloalkyl, 4- bis 7-gliedriges Heterocycloalkyl, Phenyl und 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl stehen, worin

(*i*) $(C_1$-$C_6)$-Alkyl seinerseits ein- bis dreifach, gleich oder verschieden, mit Resten ausgewählt aus der Reihe Halogen, Cyano, Oxo, $(C_3$-$C_7)$-Cycloalkyl, 4- bis 7-gliedriges Heterocycloalkyl, Phenyl, 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl, -C(=O)-R^9, -C(=O)-OR^{10}, -C(=O)-$NR^{11}R^{12}$, -O-C(=O)-R^{13}, -O-C(=O)-$NR^{14}R^{15}$, -NR^{16}-C(=O)-R^{17}, -NR^{18}-C(=O)-OR^{19}, -NR^{20}-C(=O)-$NR^{21}R^{22}$, -NR^{23}-SO_2-R^{24}, -SO_2-R^{25}, -SO_2-$NR^{26}R^{27}$, -OR^{28}, -SR^{29} und -$NR^{30}R^{31}$ substituiert sein kann,

wobei die zuletzt genannten Cycloalkyl-, Heterocycloalkyl-, Phenyl- und Heteroaryl-Reste ihrerseits jeweils bis zu dreifach, gleich oder verschieden, mit Halogen, Cyano, $(C_1$-$C_4)$-Alkyl, Trifluormethyl, Hydroxy, $(C_1$-$C_4)$-Alkoxy, Trifluormethoxy, Oxo, Amino, Mono-$(C_1$-$C_4)$-alkylamino, Di-$(C_1$-$C_4)$-alkylamino, Hydroxycarbonyl und/oder $(C_1$-$C_4)$-Alkoxycarbonyl substituiert sein können,

und

(*ii*) (C_3-C_7)-Cycloalkyl, 4- bis 7-gliedriges Heterocycloalkyl, Phenyl und 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl ihrerseits jeweils ein- bis dreifach, gleich oder verschieden, mit Resten ausgewählt aus der Reihe (C_1-C_6)-Alkyl, Halogen, Cyano, Oxo, -C(=O)-R^9, -C(=O)-OR^{10}, -C(=O)-$NR^{11}R^{12}$, -O-C(=O)-R^{13}, -O-C(=O)-$NR^{14}R^{15}$, -NR^{16}-C(=O)-R^{17}, -NR^{18}-C(=O)-OR^{19}, -NR^{20}-C(=O)-$NR^{21}R^{22}$, -NR^{23}-SO_2-R^{24}, -SO_2-R^{25}, -SO_2-$NR^{26}R^{27}$, -OR^{28}, -SR^{29} und -$NR^{30}R^{31}$ substituiert sein können,

wobei der letztgenannte Alkyl-Rest seinerseits bis zu dreifach, gleich oder verschieden, mit Halogen, Cyano, Hydroxy, Trifluormethoxy, (C_1-C_4)-Alkoxy, Amino, Mono-(C_1-C_4)-alkylamino, Di-(C_1-C_4)-alkylamino, Hydroxycarbonyl, (C_1-C_4)-Alkoxycarbonyl, (C_3-C_7)-Cycloalkyl, 4- bis 7-gliedrigem Heterocycloalkyl, Phenyl und/oder 5- oder 6-gliedrigem Heteroaryl substituiert sein kann,

worin

(*a*) R^9, R^{10}, R^{11}, R^{13}, R^{14}, R^{17}, R^{19}, R^{21}, R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{28}, R^{29} und R^{30} unabhängig voneinander bei jedem einzelnen Auftreten für einen Rest ausgewählt aus der Reihe Wasserstoff, (C_1-C_6)-Alkyl, (C_3-C_7)-Cycloalkyl, 4- bis 7-gliedriges Heterocycloalkyl, Phenyl und 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl stehen, wobei

(C_3-C_7)-Cycloalkyl, 4- bis 7-gliedriges Heterocycloalkyl, Phenyl und 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl ihrerseits jeweils bis zu dreifach, gleich oder verschieden, mit Halogen, Cyano, (C_1-C_4)-Alkyl, Trifluormethyl, Hydroxy, (C_1-C_4)-Alkoxy, Trifluormethoxy, Oxo, Amino, Mono-(C_1-C_4)-alkylamino, Di-(C_1-C_4)-alkylamino, Hydroxycarbonyl und/oder (C_1-C_4)-Alkoxycarbonyl substituiert sein können

und

(C_1-C_6)-Alkyl ein- bis dreifach, gleich oder verschieden, mit Halogen, Cyano, Hydroxy, Trifluormethoxy, (C_1-C_4)-Alkoxy,

Amino, Mono-(C_1-C_4)-alkylamino, Di-(C_1-C_4)-alkylamino, Hydroxycarbonyl, (C_1-C_4)-Alkoxycarbonyl, (C_3-C_7)-Cycloalkyl, 4- bis 7-gliedrigem Heterocycloalkyl, Phenyl und/oder 5- oder 6-gliedrigem Heteroaryl substituiert sein kann,

(*b*) R^{12}, R^{15}, R^{16}, R^{18}, R^{20}, R^{22}, R^{23}, R^{27} und R^{31} unabhängig voneinander bei jedem einzelnen Auftreten für einen Rest ausgewählt aus der Reihe Wasserstoff und (C_1-C_6)-Alkyl stehen,

wobei (C_1-C_6)-Alkyl ein- bis dreifach, gleich oder verschieden, mit Halogen, Cyano, Hydroxy, Trifluormethoxy, (C_1-C_4)-Alkoxy, Amino, Mono-(C_1-C_4)-alkylamino, Di-(C_1-C_4)-alkylamino, Hydroxycarbonyl und/oder (C_1-C_4)-Alkoxycarbonyl substituiert sein kann,

und/oder

(*c*) R^{11} und R^{12}, R^{14} und R^{15}, R^{16} und R^{17}, R^{18} und R^{19}, R^{20} und R^{21}, R^{21} und R^{22}, R^{23} und R^{24}, R^{26} und R^{27} sowie R^{30} und R^{31} jeweils paarweise zusammen mit den Atomen, an die sie gebunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen Heterocycloalkyl-Ring bilden können, welcher ein- bis dreifach, gleich oder verschieden, mit Halogen, Cyano, (C_1-C_4)-Alkyl, Trifluormethyl, Hydroxy, (C_1-C_4)-Alkoxy, Trifluormethoxy, Oxo, Amino, Mono-(C_1-C_4)-alkylamino, Di-(C_1-C_4)-alkylamino, Hydroxycarbonyl und/oder (C_1-C_4)-Alkoxycarbonyl substituiert sein kann,

und

R^3 für Wasserstoff, (C_1-C_6)-Alkyl oder (C_3-C_7)-Cycloalkyl steht,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze,

mit Ausnahme der Verbindungen

3-Methyl-1-(pyridin-2-yl)-4-(1-pyridin-2-yl-3-methyl-1*H*-pyrazol-5-yl)-2*H*-3-pyrazolin-5(1*H*)-on,

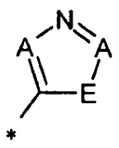
3',5-Dimethyl-2-phenyl-1'-(4-phenyl-1,3-thiazol-2-yl)-1'*H*,2*H*-3,4'-bipyrazol-5'-ol,

3',5-Dimethyl-2-phenyl-1'-(4-thiophen-2-yl-1,3-thiazol-2-yl)-1'*H*,2*H*-3,4'-bipyrazol-5'-ol,

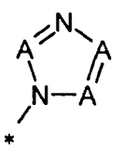
3',5-Dimethyl-1'-(4-methyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-phenyl-1'*H*,2*H*-3,4'-bipyrazol-5'-ol,
2-(4-Chlorphenyl)-3',5-dimethyl-1'-(4-phenyl-1,3-thiazol-2-yl)-1'*H*,2*H*-3,4'-bipyrazol-5'-ol
und
2-*tert*.-Butyl-1'-[4-(4-chlorphenyl)-1,3-thiazol-2-yl]-3',5-dimethyl-1'*H*,2*H*-3,4'-bipyrazol-5'-ol.

2. Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 1, in welcher

R^1 für eine Heteroaryl-Gruppe der Formel



oder



steht, worin

* die Verknüpfungsstelle mit dem Dihydropyrazolon-Ring bedeutet,

A bei jedem einzelnen Auftreten C-R^4 oder N bedeutet, wobei maximal zwei Ringglieder A zugleich für N stehen, worin

R^4 in jedem einzelnen Fall, unabhängig voneinander, für Wasserstoff oder einen Substituenten ausgewählt aus der Reihe Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Nitro, (C_1-C_6)-Alkyl, Hydroxy, (C_1-C_6)-Alkoxy, Trifluormethoxy, Amino, Mono-(C_1-C_6)-alkylamino, Di-(C_1-C_6)-alkylamino, Hydroxycarbonyl und (C_1-C_6)-Alkoxycarbonyl steht,

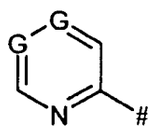
wobei der genannte (C_1-C_6)-Alkyl-Rest seinerseits bis zu dreifach, gleich oder verschieden, mit Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Hydroxy, Trifluormethoxy, (C_1-C_4)-Alkoxy, Amino, Mono-(C_1-C_4)-alkylamino, Di-(C_1-C_4)-alkylamino, Hydroxycarbonyl und/oder (C_1-C_4)-Alkoxycarbonyl substituiert sein kann,

und

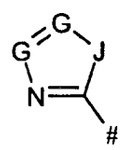
E O, S oder N-R^5 bedeutet, worin

R^5 für Wasserstoff oder (C_1-C_6)-Alkyl steht,

R^2 für eine Heteroaryl-Gruppe der Formel



oder



steht, worin

die Verknüpfungsstelle mit dem Dihydropyrazolon-Ring bedeutet,

G jeweils C-R^6 oder N bedeutet, wobei nicht mehr als eines der beiden Ringglieder G für N steht, worin

R^6 in jedem einzelnen Fall, unabhängig voneinander, für Wasserstoff oder einen Substituenten ausgewählt aus der Reihe Fluor, Chlor, Brom, Cyano, (C_1-C_6)-Alkyl, (C_3-C_6)-Cycloalkyl, 4- bis 6-gliedriges Heterocycloalkyl, Phenyl, 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl, -C(=O)-OR^{10}, -C(=O)-$NR^{11}R^{12}$, -O-C(=O)-R^{13}, -O-C(=O)-$NR^{14}R^{15}$, -NR^{16}-C(=O)-R^{17}, -NR^{18}-C(=O)-OR^{19}, -NR^{20}-C(=O)-$NR^{21}R^{22}$, -NR^{23}-SO_2-R^{24}, -OR^{28} und -$NR^{30}R^{31}$ steht, worin

(*i*) (C_1-C_6)-Alkyl seinerseits ein- bis dreifach, gleich oder verschieden, mit Resten ausgewählt aus der Reihe Fluor, Chlor, Brom, Cyano, (C_3-C_6)-Cycloalkyl, 4- bis 6-gliedriges Heterocycloalkyl, Phenyl, 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl, -C(=O)-OR^{10}, -C(=O)-$NR^{11}R^{12}$, -O-C(=O)-R^{13}, -O-C(=O)-$NR^{14}R^{15}$, -NR^{16}-C(=O)-R^{17}, -NR^{18}-C(=O)-OR^{19}, -NR^{20}-C(=O)-$NR^{21}R^{22}$, -NR^{23}-SO_2-R^{24}, -OR^{28} und -$NR^{30}R^{31}$ substituiert sein kann,

wobei die zuletzt genannten Cycloalkyl-, Heterocycloalkyl-, Phenyl- und Heteroaryl-Reste ihrerseits jeweils bis zu zweifach, gleich oder verschieden, mit Fluor, Chlor, Brom, Cyano, (C_1-C_4)-Alkyl, Trifluormethyl, Hydroxy, (C_1-C_4)-Alkoxy, Trifluormethoxy, Oxo, Amino, Mono-(C_1-C_4)-alkylamino, Di-(C_1-C_4)-alkylamino, Hydroxycarbonyl und/oder (C_1-C_4)-Alkoxycarbonyl substituiert sein können,

(*ii*) (C_3-C_6)-Cycloalkyl, 4- bis 6-gliedriges Heterocycloalkyl, Phenyl und 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl ihrerseits jeweils ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, mit Fluor, Chlor,

Brom, Cyano, (C_1-C_4)-Alkyl, Trifluormethyl, Hydroxy, (C_1-C_4)-Alkoxy, Trifluormethoxy, Oxo, Amino, Mono-(C_1-C_4)-alkylamino, Di-(C_1-C_4)-alkylamino, Hydroxycarbonyl und/oder (C_1-C_4)-Alkoxycarbonyl substituiert sein können,

(*iii*) R^{10}, R^{11}, R^{13}, R^{14}, R^{17}, R^{19}, R^{21}, R^{24}, R^{28} und R^{30} unabhängig voneinander bei jedem einzelnen Auftreten für einen Rest ausgewählt aus der Reihe Wasserstoff, (C_1-C_6)-Alkyl, (C_3-C_6)-Cycloalkyl, 4- bis 6-gliedriges Heterocycloalkyl, Phenyl und 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl stehen, wobei

(C_3-C_6)-Cycloalkyl, 4- bis 6-gliedriges Heterocycloalkyl, Phenyl und 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl ihrerseits jeweils bis zu dreifach, gleich oder verschieden, mit Fluor, Chlor, Brom, Cyano, (C_1-C_4)-Alkyl, Trifluormethyl, Hydroxy, (C_1-C_4)-Alkoxy, Trifluormethoxy, Oxo, Amino, Mono-(C_1-C_4)-alkylamino, Di-(C_1-C_4)-alkylamino, Hydroxycarbonyl und/oder (C_1-C_4)-Alkoxycarbonyl substituiert sein können

und

(C_1-C_6)-Alkyl ein- bis dreifach, gleich oder verschieden, mit Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Hydroxy, Trifluormethoxy, (C_1-C_4)-Alkoxy, Amino, Mono-(C_1-C_4)-alkylamino, Di-(C_1-C_4)-alkylamino, Hydroxycarbonyl, (C_1-C_4)-Alkoxycarbonyl, (C_3-C_6)-Cycloalkyl, 4- bis 6-gliedrigem Heterocycloalkyl, Phenyl und/oder 5- oder 6-gliedrigem Heteroaryl substituiert sein kann,

(*iv*) R^{12}, R^{15}, R^{16}, R^{18}, R^{20}, R^{22}, R^{23} und R^{31} unabhängig voneinander bei jedem einzelnen Auftreten für einen Rest ausgewählt aus der Reihe Wasserstoff und (C_1-C_6)-Alkyl stehen,

wobei (C_1-C_6)-Alkyl ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, mit Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Hydroxy, Trifluormethoxy, (C_1-C_4)-Alkoxy, Amino, Mono-(C_1-C_4)-alkylamino, Di-(C_1-C_4)-alkylamino, Hydroxycarbonyl und/oder (C_1-C_4)-Alkoxycarbonyl substituiert sein kann,

und/oder worin

(v) R^{11} und R^{12}, R^{14} und R^{15}, R^{16} und R^{17}, R^{18} und R^{19}, R^{20} und R^{21}, R^{21} und R^{22}, R^{23} und R^{24} sowie R^{30} und R^{31} jeweils paarweise zusammen mit den Atomen, an die sie gebunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen Heterocycloalkyl-Ring bilden können, welcher ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, mit Fluor, Chlor, Brom, Cyano, $(C_1$-$C_4)$-Alkyl, Trifluormethyl, Hydroxy, $(C_1$-$C_4)$-Alkoxy, Trifluormethoxy, Oxo, Amino, Mono-$(C_1$-$C_4)$-alkylamino, Di-$(C_1$-$C_4)$-alkylamino, Hydroxycarbonyl und/oder $(C_1$-$C_4)$-Alkoxycarbonyl substituiert sein kann,

und

J O oder S bedeutet,

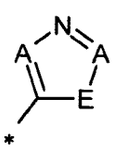
und

R^3 für Wasserstoff oder Methyl steht,

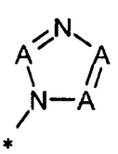
sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

3. Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 1, in welcher

R^1 für eine Heteroaryl-Gruppe der Formel



oder



steht, worin

* die Verknüpfungsstelle mit dem Dihydropyrazolon-Ring bedeutet,

A bei jedem einzelnen Auftreten C-R^4 oder N bedeutet, wobei maximal eines der Ringglieder A für N steht, worin

R^4 in jedem einzelnen Fall, unabhängig voneinander, für Wasserstoff oder einen Substituenten ausgewählt aus der Reihe Fluor, Chlor,

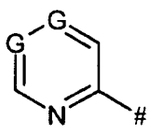
Brom, Cyano, Nitro, (C_1-C_6)-Alkyl, Hydroxy, (C_1-C_6)-Alkoxy, Trifluormethoxy, Amino, Mono-(C_1-C_6)-alkylamino, Di-(C_1-C_6)-alkylamino, Hydroxycarbonyl und (C_1-C_6)-Alkoxycarbonyl steht,

wobei der genannte (C_1-C_6)-Alkyl-Rest seinerseits bis zu dreifach, gleich oder verschieden, mit Fluor, Hydroxy, Trifluormethoxy, (C_1-C_4)-Alkoxy, Amino, Mono-(C_1-C_4)-alkylamino, Di-(C_1-C_4)-alkylamino, Hydroxycarbonyl und/oder (C_1-C_4)-Alkoxycarbonyl substituiert sein kann,

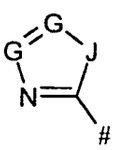
und

E O oder S bedeutet,

R^2 für eine Heteroaryl-Gruppe der Formel



oder



steht, worin

die Verknüpfungsstelle mit dem Dihydropyrazolon-Ring bedeutet,

G jeweils C-R^6 oder N bedeutet, wobei nicht mehr als eines der beiden Ringglieder G für N steht, worin

R^6 in jedem einzelnen Fall, unabhängig voneinander, für Wasserstoff oder einen Substituenten ausgewählt aus der Reihe Fluor, Chlor, Brom, Cyano, (C_1-C_6)-Alkyl, (C_3-C_6)-Cycloalkyl, 4- bis 6-gliedriges Heterocycloalkyl, Phenyl, 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl, -C(=O)-OR^{10}, -C(=O)-$NR^{11}R^{12}$, -NR^{16}-C(=O)-R^{17}, -NR^{18}-C(=O)-OR^{19}, -OR^{28} und -$NR^{30}R^{31}$ steht, worin

(*i*) (C_1-C_6)-Alkyl seinerseits ein- bis dreifach, gleich oder verschieden, mit Resten ausgewählt aus der Reihe Fluor, (C_3-C_6)-Cycloalkyl, 4- bis 6-gliedriges Heterocycloalkyl, 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl, -C(=O)-OR^{10}, -C(=O)-$NR^{11}R^{12}$,

$-NR^{16}-C(=O)-R^{17}$, $-NR^{18}-C(=O)-OR^{19}$, $-OR^{28}$ und $-NR^{30}R^{31}$ substituiert sein kann,

wobei die letztgenannten Cycloalkyl-, Heterocycloalkyl- und Heteroaryl-Reste ihrerseits jeweils bis zu zweifach, gleich oder verschieden, mit Fluor, Chlor, Brom, Cyano, (C_1-C_4)-Alkyl, Trifluormethyl, Hydroxy, (C_1-C_4)-Alkoxy, Trifluormethoxy, Oxo, Amino, Mono-(C_1-C_4)-alkylamino, Di-(C_1-C_4)-alkylamino, Hydroxycarbonyl und/oder (C_1-C_4)-Alkoxycarbonyl substituiert sein können,

(*ii*) (C_3-C_6)-Cycloalkyl, 4- bis 6-gliedriges Heterocycloalkyl, Phenyl und 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl ihrerseits jeweils ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, mit Fluor, Chlor, Brom, Cyano, (C_1-C_6)-Alkyl, Hydroxy, (C_1-C_4)-Alkoxy, Trifluormethoxy, Oxo, Amino, Mono-(C_1-C_4)-alkylamino, Di-(C_1-C_4)-alkylamino, Hydroxycarbonyl und/oder (C_1-C_4)-Alkoxycarbonyl substituiert sein können,

wobei (C_1-C_6)-Alkyl seinerseits bis zu dreifach, gleich oder verschieden, mit Fluor, Hydroxy, (C_1-C_4)-Alkoxy, Amino, Mono-(C_1-C_4)-alkylamino, Di-(C_1-C_4)-alkylamino, Hydroxycarbonyl, (C_1-C_4)-Alkoxycarbonyl, (C_3-C_6)-Cycloalkyl, 4- bis 6-gliedrigem Heterocycloalkyl, Phenyl und/oder 5- oder 6-gliedrigem Heteroaryl substituiert sein kann,

(*iii*) R^{10}, R^{11}, R^{17}, R^{19}, R^{28} und R^{30} unabhängig voneinander bei jedem einzelnen Auftreten für einen Rest ausgewählt aus der Reihe Wasserstoff, (C_1-C_6)-Alkyl, (C_3-C_6)-Cycloalkyl und 4- bis 6-gliedriges Heterocycloalkyl stehen, wobei

(C_3-C_6)-Cycloalkyl und 4- bis 6-gliedriges Heterocycloalkyl ihrerseits jeweils bis zu dreifach, gleich oder verschieden, mit Fluor, (C_1-C_4)-Alkyl, Trifluormethyl, Hydroxy, (C_1-C_4)-Alkoxy, Oxo, Amino, Mono-(C_1-C_4)-alkylamino, Di-(C_1-C_4)-alkylamino, Hydroxycarbonyl und/oder (C_1-C_4)-Alkoxycarbonyl substituiert sein können

und

(C_1-C_6)-Alkyl ein- bis dreifach, gleich oder verschieden, mit Fluor, Hydroxy, (C_1-C_4)-Alkoxy, Amino, Mono-(C_1-C_4)-alkylamino, Di-(C_1-C_4)-alkylamino, Hydroxycarbonyl, (C_1-C_4)-Alkoxycarbonyl, (C_3-C_6)-Cycloalkyl, 4- bis 6-gliedrigem Heterocycloalkyl, Phenyl und/oder 5- oder 6-gliedrigem Heteroaryl substituiert sein kann,

(*iv*) R^{12}, R^{16}, R^{18} und R^{31} unabhängig voneinander bei jedem einzelnen Auftreten für einen Rest ausgewählt aus der Reihe Wasserstoff und (C_1-C_6)-Alkyl stehen,

wobei (C_1-C_6)-Alkyl ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, mit Fluor, Hydroxy, (C_1-C_4)-Alkoxy, Amino, Mono-(C_1-C_4)-alkylamino, Di-(C_1-C_4)-alkylamino, Hydroxycarbonyl und/oder (C_1-C_4)-Alkoxycarbonyl substituiert sein kann,

und/oder worin

(*v*) R^{11} und R^{12}, R^{16} und R^{17}, R^{18} und R^{19} sowie R^{30} und R^{31} jeweils paarweise zusammen mit den Atomen, an die sie gebunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen Heterocycloalkyl-Ring bilden können, welcher ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, mit Fluor, (C_1-C_4)-Alkyl, Trifluormethyl, Hydroxy, (C_1-C_4)-Alkoxy, Oxo, Amino, Mono-(C_1-C_4)-alkylamino, Di-(C_1-C_4)-alkylamino, Hydroxycarbonyl und/oder (C_1-C_4)-Alkoxycarbonyl substituiert sein kann,

und

J O oder S bedeutet,

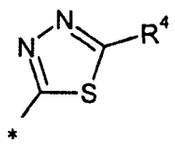
und

R^3 für Wasserstoff steht,

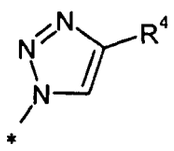
sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

4. Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 1, 2 oder 3, in welcher

R^1 für eine Heteroaryl-Gruppe der Formel



oder



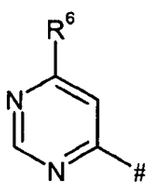
steht, worin

* die Verknüpfungsstelle mit dem Dihydropyrazolon-Ring bedeutet

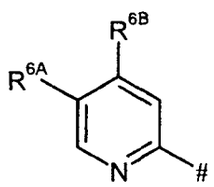
und

R^4 Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Cyano, $(C_1\text{-}C_4)$-Alkyl, Trifluormethyl, Hydroxymethyl, $(C_1\text{-}C_4)$-Alkoxy, Trifluormethoxy, Hydroxycarbonyl oder $(C_1\text{-}C_4)$-Alkoxycarbonyl bedeutet,

R^2 für eine Heteroaryl-Gruppe der Formel



oder



steht, worin

\# die Verknüpfungsstelle mit dem Dihydropyrazolon-Ring bedeutet

und

R^6, R^{6A} und R^{6B} gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff oder einen Substituenten ausgewählt aus der Reihe Fluor, Chlor, Brom, Cyano, $(C_1\text{-}C_6)$-Alkyl, Trifluormethyl, Hydroxy, $(C_1\text{-}C_6)$-Alkoxy, Trifluormethoxy, Amino, Mono-$(C_1\text{-}C_4)$-alkylamino, Di-$(C_1\text{-}C_4)$-alkylamino, Hydroxycarbonyl, $(C_1\text{-}C_4)$-Alkoxycarbonyl, 4- bis 6-gliedriges Heterocycloalkyl, Phenyl und 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl bedeuten, wobei

$(C_1\text{-}C_6)$-Alkyl seinerseits mit Hydroxy, $(C_1\text{-}C_4)$-Alkoxy oder Amino

und

4- bis 6-gliedriges Heterocycloalkyl, Phenyl und 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl ihrerseits jeweils ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, mit Fluor, Chlor, Brom, Cyano, (C_1-C_4)-Alkyl, Trifluormethyl, Hydroxy, (C_1-C_4)-Alkoxy, Trifluormethoxy, Oxo, Amino, Mono-(C_1-C_4)-alkylamino, Di-(C_1-C_4)-alkylamino, Hydroxycarbonyl und/oder (C_1-C_4)-Alkoxycarbonyl

substituiert sein können,

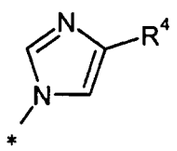
und

R^3 für Wasserstoff steht,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

5. Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 1, 2 oder 3, in welcher

R^1 für eine Heteroaryl-Gruppe der Formel



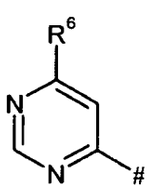
steht, worin

* die Verknüpfungsstelle mit dem Dihydropyrazolon-Ring bedeutet

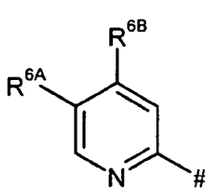
und

R^4 Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Cyano, (C_1-C_4)-Alkyl, Trifluormethyl, Hydroxymethyl, (C_1-C_4)-Alkoxy, Trifluormethoxy, Hydroxycarbonyl oder (C_1-C_4)-Alkoxycarbonyl bedeutet,

R^2 für eine Heteroaryl-Gruppe der Formel



oder



steht, worin

die Verknüpfungsstelle mit dem Dihydropyrazolon-Ring bedeutet

und

R^6, R^{6A} und R^{6B} gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff oder einen Substituenten ausgewählt aus der Reihe Fluor, Chlor, Brom, Cyano, (C_1-C_6)-Alkyl, Trifluormethyl, Hydroxy, (C_1-C_6)-Alkoxy, Trifluormethoxy, Amino, Mono-(C_1-C_4)-alkylamino, Di-(C_1-C_4)-alkylamino, Hydroxycarbonyl, (C_1-C_4)-Alkoxycarbonyl und 4- bis 6-gliedriges Heterocycloalkyl bedeuten, wobei

(C_1-C_6)-Alkyl seinerseits mit Hydroxy, (C_1-C_4)-Alkoxy oder Amino

und

4- bis 6-gliedriges Heterocycloalkyl seinerseits ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, mit Fluor, Cyano, (C_1-C_4)-Alkyl, Trifluormethyl, Hydroxy, (C_1-C_4)-Alkoxy, Oxo, Amino, Mono-(C_1-C_4)-alkylamino, Di-(C_1-C_4)-alkylamino, Hydroxycarbonyl und/oder (C_1-C_4)-Alkoxycarbonyl

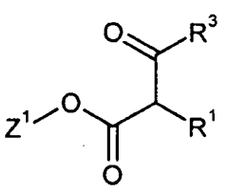
substituiert sein kann,

und

R^3 für Wasserstoff steht,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

6. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I), wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel (II)

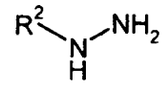


(II),

in welcher R^1 und R^3 die in den Ansprüchen 1 bis 5 angegebenen Bedeutungen aufweisen und

Z^1 für Methyl oder Ethyl steht,

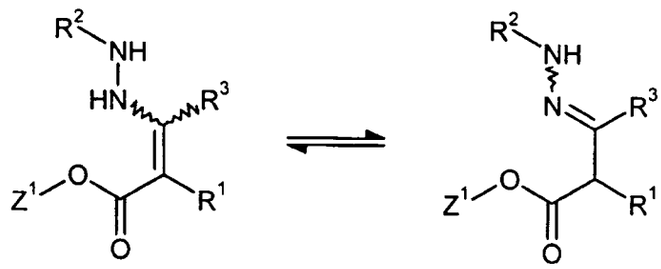
in einem inerten Lösungsmittel gegebenenfalls in Gegenwart einer Säure mit einer Verbindung der Formel (III)



(III),

in welcher R^2 die in den Ansprüchen 1 bis 5 angegebene Bedeutung aufweist,

zu Verbindungen der Formel (IV)



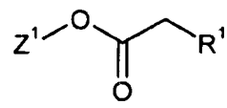
(IV)

in welcher Z^1, R^1, R^2 und R^3 die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen,

umsetzt, welche bereits unter diesen Reaktionsbedingungen oder in einem nachfolgenden Reaktionsschritt unter dem Einfluss einer Base zu den Verbindungen der Formel (I) cyclisieren,

und die Verbindungen der Formel (I) gegebenenfalls mit den entsprechenden (i) Lösungsmitteln und/oder (ii) Basen oder Säuren in ihre Solvate, Salze und/oder Solvate der Salze überführt.

7. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I), wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert, in welcher R^3 Wasserstoff bedeutet, dadurch gekennzeichnet, dass man zunächst eine Verbindung der Formel (V)

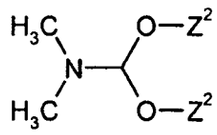


(V),

in welcher R^1 die in den Ansprüchen 1 bis 5 angegebene Bedeutung aufweist und

Z^1 für Methyl oder Ethyl steht,

mit einer Verbindung der Formel (VI)

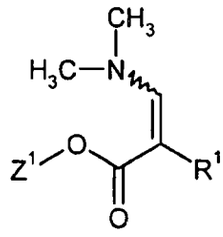


(VI),

in welcher

Z^2 für Methyl oder Ethyl steht,

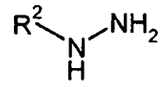
zu Verbindungen der Formel (VII)



(VII),

in welcher Z^1 und R^1 die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen,

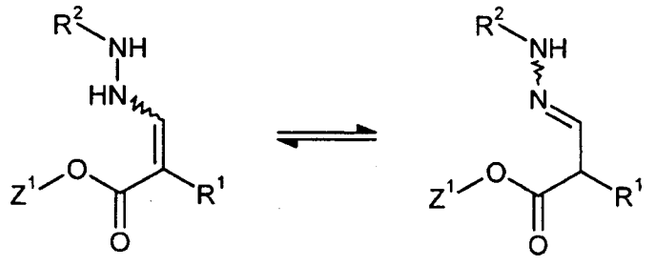
kondensiert und anschließend in Gegenwart einer Säure mit einer Verbindung der Formel (III)



(III),

in welcher R^2 die in den Ansprüchen 1 bis 5 angegebene Bedeutung aufweist,

zu Verbindungen der Formel (IV-A)



(IV-A)

in welcher Z^1, R^1 und R^2 die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen,

umsetzt, welche bereits unter diesen Reaktionsbedingungen oder in einem nachfolgenden Reaktionsschritt unter dem Einfluss einer Base zu den Verbindungen der Formel (I), worin R^3 für Wasserstoff steht, cyclisieren.

8. Verbindung, wie in einem der Ansprüche 1 bis 5 definiert, zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten.

9. Verwendung einer Verbindung, wie in einem der Ansprüche 1 bis 5 definiert, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Herzinsuffizienz, Anämie, chronischen Nierenerkrankungen und Niereninsuffizienz.

10. Arzneimittel enthaltend eine Verbindung, wie in einem der Ansprüche 1 bis 5 definiert, in Kombination mit einem inerten, nicht-toxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoff.

11. Arzneimittel enthaltend eine Verbindung, wie in einem der Ansprüche 1 bis 5 definiert, in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoffen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus ACE-Inhibitoren, Angiotensin II-Rezeptor-Antagonisten, Beta-Rezeptor-Blocker, Calcium-Antagonisten, PDE-Inhibitoren, Mineralocorticoid-Rezeptor-Antagonisten, Diuretika, Aspirin, Eisen-Supplements, Vitamin B12- und Folsäure-Supplements, Statine, Digitalis (Digoxin)-Derivate, Tumor-Chemotherapeutika und Antibiotika.

12. Arzneimittel nach Anspruch 10 oder 11 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Herzinsuffizienz, Anämie, chronischen Nierenerkrankungen und Niereninsuffizienz.

13. Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Herzinsuffizienz, Anämie, chronischen Nierenerkrankungen und Niereninsuffizienz in Menschen und Tieren unter Verwendung einer wirksamen Menge mindestens einer Verbindung, wie in einem der Ansprüche 1 bis 5 definiert, oder eines Arzneimittels, wie in einem der Ansprüche 10 bis 12 definiert.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2007/008877

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D401/14 C07D403/14 C07D413/14 C07D417/14 A61K31/41
A61K31/435 A61K31/495 A61P7/00 A61P9/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2005/030121 A (BIZBIOTECH CO LTD [KR]; PARK JONG-WAN [KR]; CHUN YANG-SOOK [KR]; BAIR) 7 April 2005 (2005-04-07) the whole document	1-13
P,A	WO 2006/114213 A (BAYER HEALTHCARE AG [DE]; FLAMME INGO [DE]; ERGUEDEN JENS-KERIM [DE];) 2 November 2006 (2006-11-02) the whole document	1-13

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
4 Dezember 2007	12/12/2007

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31–70) 340–2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31–70) 340–3016	Fritz, Martin

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2007/008877

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. [X] Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claim 13 relates to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out and was based on the stated effects of the claimed compounds.

2. [ ] Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. [ ] Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. [ ] As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. [ ] As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. [ ] As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. [ ] No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

[ ] No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2007/008877

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005030121 A	07-04-2005	AU 2004275694 A1	07-04-2005
		CA 2530679 A1	07-04-2005
		EP 1646382 A2	19-04-2006
		KR 20060110741 A	25-10-2006
WO 2006114213 A	02-11-2006	DE 102005019712 A1	09-11-2006

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2007/008877

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
INV. C07D401/14 C07D403/14 C07D413/14 C07D417/14 A61K31/41
A61K31/435 A61K31/495 A61P7/00 A61P9/00

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
C07D A61K A61P

Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)
EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 2005/030121 A (BIZBIOTECH CO LTD [KR]; PARK JONG-WAN [KR]; CHUN YANG-SOOK [KR]; BAIR) 7. April 2005 (2005-04-07) das ganze Dokument	1-13
P,A	WO 2006/114213 A (BAYER HEALTHCARE AG [DE]; FLAMME INGO [DE]; ERGUEDEN JENS-KERIM [DE];) 2. November 2006 (2006-11-02) das ganze Dokument	1-13

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen ☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* *Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen* :
"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
"T" *Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum* oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
4. Dezember 2007	12/12/2007

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde	Bevollmächtigter Bediensteter
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31–70) 340–2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31–70) 340–3016	Fritz, Martin

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2007/008877

Feld Nr. II Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein internationaler Recherchenbericht erstellt:

1. [X] Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche diese Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich

Obwohl der Anspruch 13 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers bezieht, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der beanspruchten Verbindungen.

2. [ ] Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, dass eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich

3. [ ] Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefasst sind.

Feld Nr. III Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Diese Internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, dass diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. [ ] Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.

2. [ ] Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung solcher Gebühren aufgefordert.

3. [ ] Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.

4. [ ] Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Dieser internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfasst:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

[ ] Der Anmelder hat die zusätzlichen Recherchengebühren unter Widerspruch entrichtet und die gegebenenfalls erforderliche Widerspruchsgebühr gezahlt.

[ ] Die zusätzlichen Recherchengebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt, jedoch wurde die entsprechende Widerspruchsgebühr nicht innerhalb der in der Aufforderung angegebenen Frist entrichtet.

[ ] Die Zahlung der zusätzlicher Recherchengebühren erfolgte ohne Widerspruch.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2007/008877

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 2005030121 A	07-04-2005	AU 2004275694 A1	07-04-2005
		CA 2530679 A1	07-04-2005
		EP 1646382 A2	19-04-2006
		KR 20060110741 A	25-10-2006
WO 2006114213 A	02-11-2006	DE 102005019712 A1	09-11-2006

PATENT COOPERATION TREATY PCT/EP2007/008877

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92*bis*.1 and Administrative Instructions, Section 422)

To:

BAYER SCHERING PHARMA
AKTIENGESELLSCHAFT
Law and Patents
Patents and Licensing
Building Q18
51368 Leverkusen
ALLEMAGNE

Date of mailing *(day/month/year)*
08 April 2009 (08.04.2009)

Applicant's or agent's file reference
BHC061163-WO

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/EP2007/008877

International filing date *(day/month/year)*
12 October 2007 (12.10.2007)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address
BAYER HEALTHCARE AG
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:
The above change is to be recorded also in respect of the common representative, as indicated in the addressee box at the top of this form.

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office
☐ the International Searching Authority
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search
☐ the International Preliminary Examining Authority
☒ the designated Offices concerned
☐ the elected Offices concerned
☐ other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. +41 22 338 82 70

Authorized officer
Blanc Veronique
e-mail PT06.PCT@WIPO.INT
Telephone No. +41 22 338 74 06

DIHIDROPIRAZOLONAS SUSTITUIDAS PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES Y HEMATOLÓGICAS

La presente solicitud se refiere a nuevos derivados de dihidropirazolonas sustituidas, a procedimientos para su preparación, a su uso para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, así como a su uso para la preparación de medicamentos para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, particularmente de enfermedades cardiovasculares y hematológicas, de enfermedades renales, así como para la potenciación de la curación de heridas.

Un suministro insuficiente de oxígeno al organismo humano o sus partes que perjudique por su duración y/o su magnitud un funcionamiento regular del organismo o sus partes, o que paralice completamente su funcionamiento, se designa como hipoxia. Puede causarse una hipoxia mediante una reducción del oxígeno disponible en el aire respirable (por ejemplo, en estancias a gran altura), mediante alteraciones de la respiración externa (por ejemplo, como resultado de un funcionamiento alterado de los pulmones o desplazamiento del tracto respiratorio), mediante una reducción del volumen de gasto cardiaco (por ejemplo, en una insuficiencia cardiaca, una sobrecarga aguda del corazón derecho en embolia pulmonar), mediante una baja capacidad de transporte de oxígeno de la sangre (por ejemplo, como resultado de una anemia o intoxicación, por ejemplo con monóxido de carbono), localmente limitada por un flujo sanguíneo reducido como resultado de oclusiones vasculares (estados de isquemia, típicamente por ejemplo del corazón, de las extremidades inferiores o del cerebro, macroangiopatía y microangiopatía diabéticas) o también mediante una demanda de oxígeno elevada del tejido (por ejemplo, como resultado de un

trabajo muscular elevado o inflamaciones locales) [Eder, Gedigk (Ed.) "Allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie", 33ª ed., Springer Verlag, Berlín, 1990].

El organismo humano es limitadamente capaz de adaptarse a situaciones agudas y crónicas de suministro de oxígeno reducido. Además de una respuesta inmediata, que incluye entre otros un aumento del volumen de gasto cardiaco y del volumen de gasto respiratorio mediante mecanismos de control vegetativo-nervioso, así como un ensanchamiento local de los vasos sanguíneos, la hipoxia lleva tras de sí una alteración de la transcripción de numerosos genes. La función de los productos génicos sirve de este modo para la compensación de la falta de oxígeno. Así, se expresan amplificadamente varias enzimas de la glicólisis y el transportador de glucosa 1, con lo que aumenta la obtención de ATP anaeróbico y se posibilita la supervivencia a la falta de oxígeno [Schmidt, Thews (Ed.), "Physiologie des Menschen", 27ª ed., Springer Verlag, Berlín, 1997; Löffler, Petrides (Ed.), "Biochemie und Pathobiochemie", 7ª ed., Springer Verlag, Berlín, 2003].

Además, la hipoxia conduce a una expresión amplificada del factor de crecimiento de células endoteliales vasculares, VEGF, con lo que se estimula la regeneración de vasos sanguíneos (angiogénesis) en tejidos hipóxicos. De este modo, se mejora a largo plazo la circulación sanguínea de tejidos isquémicos. En distintas enfermedades cardiocirculatorias y enfermedades de oclusión de vasos, se realiza esta contrarregulación aparentemente sólo muy insuficientemente [revisión en: Simons y Ware, "Therapeutic angiogenesis in cardiovascular disease", Nat. Rev. Drug Discov. 2(11), 863-871 (2003)].

Además, en la hipoxia sistémica se expresa amplificadamente la

hormona peptídica eritropoyetina formada predominantemente en los fibroblastos intersticiales de los riñones. De este modo, se estimula la formación de eritrocitos en la médula ósea y por tanto aumenta la capacidad de transporte de oxígeno de la sangre. Este efecto se ha empleado y lo emplean deportistas de competición en el denominado entrenamiento en altura. Una reducción de la capacidad de transporte de oxígeno de la sangre, por ejemplo como resultado de una anemia sanguínea, causa normalmente un aumento de la producción de eritropoyetina en los riñones. En determinadas formas de anemia, este mecanismo regulador puede estar alterado o estar ajustado más bajo su valor de referencia. Así, por ejemplo en pacientes que padecen una insuficiencia renal, la eritropoyetina se produce ciertamente en el parénquima renal, pero en cantidades claramente reducidas respecto a la capacidad de transporte de oxígeno de la sangre, lo que tiene como resultado la denominada anemia renal. Particularmente, la anemia renal, pero también las anemias causadas por tumores e infección por VIH, se tratan habitualmente mediante la administración parenteral de eritropoyetina humana recombinante (rhEPO). Actualmente no existe ninguna terapia alternativa a esta costosa terapia con un medicamento disponible por vía oral [revisiones en: Eckardt, "The potential of erythropoietin and related strategies to stimulate erythropoiesis", Curr. Opin. Investig. Drugs 2(8), 1081-1085 (2001); Berns, "Should the target hemoglobin for patients with chronic kidney disease treated with erythropoietic replacement therapy be changed?", Semin. Dial. 18(1), 22-29 (2005)]. Investigaciones anteriores han reseñado que la eritropoyetina ejerce, además de su efecto aumentador de la eritropoyesis, también un efecto independiente del mismo protector (antiapoptótico) de tejidos hipóxicos, particularmente de corazón y

cerebro. Además, una terapia con eritropoyetina reduce el grado medio de morbilidad-gravedad según nuevos estudios en pacientes con insuficiencia cardiaca [revisiones en: Caiola y Cheng, "Use of erythropoietin in heart failure management", Ann. Pharmacother. 38(12), 2145-2149 (2004); Katz, "Mechanisms and treatment of anemia in chronic heart failure", Congest. Heart Fail. 10(5), 243-247 (2004)].

En los genes inducidos por hipoxia anteriormente descritos, es común que el aumento de su expresión bajo hipoxia esté causado por el denominado factor de transcripción inducible por hipoxia (HIF). En HIF, se trata de un factor de transcripción heterodimérico que está compuesto por una subunidad alfa y una beta. Se han descrito tres isoformas de HIF-alfa, de las que HIF-1 alfa y HIF-2 alfa son altamente homólogas y de importancia para la expresión génica inducida por hipoxia. Aunque la subunidad beta también designada como ARNT (translocador nuclear de receptor de arilhidrocarburo) (de la que se han descrito dos isoformas) se expresa constitutivamente, la expresión de la subunidad alfa depende del contenido de oxígeno en las células. Bajo normoxia, se poliubiquitiniza la proteína HIF-alfa y a continuación se degrada proteosómicamente. Bajo hipoxia, se inhibe esta degradación, de modo que HF-alfa dimeriza con ARNT y puede activar su gen diana. El dímero de HIF se une a este respecto a los denominados elementos responsables de la hipoxia (HRE) en las secuencias reguladoras de su gen diana. Los HRE se definen mediante una secuencia consenso. Se han detectado HRE funcionales en los elementos reguladores de numerosos genes inducidos por hipoxia [revisiones en: Semenza, "Hypoxia-inducible factor 1: oxygen homeostasis and disease pathophysiology", Trends Mol. Med. 7(8): 345-350 (2001); Wenger y

Gassmann, "Oxygen(es) and the hypoxia-inducible factor-1", J. Biol. Chem. 378(7), 609-616 (1997)].

El mecanismo molecular en que se basa esta regulación de HIF-alfa se ha aclarado por el trabajo de varios grupos de investigación independientes entre sí. El mecanismo está conservado entre especies: la HIF-alfa se hidroxila por una subclase de prolil-4-hidroxilasas dependientes de oxígeno designada como PHD o EGLN en dos restos prolilo específicos (P402 y P564 de la subunidad HIF-1 alfa humana). En las HIF-propil-4-hidroxilasas, se trata de dioxigenasas de reacción con 2-oxoglutarato dependientes de hierro [Epstein *et al.*, "C. elegans EGL-9 and mammalian homologs define a family of dioxygenases that regulate HIF by prolyl hydroxylation", Cell 107(1), 43-54 (2001); Bruick y McKnight, "A conserved family of prolyl-4-hydroxylases that modify HIF", Science 294 (5545), 1337-1340 (2001); Ivan *et al.*, "Biochemical purification and pharmacological inhibition of a mammalian prolyl hydroxylase acting on hypoxia-inducible factor", Proc. Natl. Acad. Sci. USA 99(21), 13459-13464 (2002)]. Las enzimas se apuntaron en primer lugar en 2001 como prolilhidroxilasas [Aravind y Koonin, "The DNA-repair protein AlkB, EGL-9 and leprecan define new families of 2-oxoglutarate- and iron-dependent dioxygenases", Genome Biol. 2(3), research0007.1-0007.9, Epub 19 de feb de 2001].

Se une a la subunidad HIF-alfa prolilhidroxilada la proteína supresora tumoral pVHL que, junto con elongina B y C, forma el denominado complejo VBC, que adapta la subunidad HIF-alfa en una ubiquitina-ligasa E3. Ya que la prolil-4-hidroxilación de la subunidad HIF-alfa y su posterior degradación se realizan dependiendo de la concentración intracelular de oxígeno, se han

designado también las HIF-prolil-4-hidroxilasas como sensores de oxígeno celulares. Se ha identificado tres isoformas de esta enzima: EGLN1/PHD2, EGLN2/PHD1 y EGLN3/PHD3. Dos de estas enzimas (EGLN2/PHD1 y EGLN3/PHD3) se inducen transcripcionalmente ellas mismas bajo hipoxia y son posiblemente responsables de la reducción del nivel de HIF-alfa observada bajo hipoxia crónica (revisión en: Schofield y Ratcliffe, "Oxygen sensing by HIF hydroxylases", Nat. Rev. Mol. Cell. Biol. 5(5): 343-354 (2004)].

Una inhibición farmacológica selectiva de las HIF-4-prolilhidroxilasas lleva tras de sí el aumento de la expresión génica del gen diana dependiente de HIF, y es por tanto de utilidad para la terapia de numerosos cuadros patológicos. Particularmente en enfermedades del sistema cardiocirculatorio, ha de esperarse una mejora del curso de la enfermedad por la inducción de nuevos vasos sanguíneos así como por la modificación de la situación metabólica en órganos sistémicos de obtención de ATP aeróbica a anaeróbica. Una mejora de la vascularización de heridas crónicas potencia el proceso de curación, particularmente en úlceras de la pierna de difícil curación y otras heridas cutáneas crónicas. La inducción de eritropoyetina endógena en determinadas variantes patológicas, particularmente en pacientes con anemia renal, es igualmente un objetivo terapéutico a perseguir.

Los inhibidores de HIF-prolil-4-hidroxilasa descritos hasta ahora en la bibliografía científica no satisfacen los requisitos exigidos a un medicamento. Se trata en este sentido de análogos competitivos de oxoglutarato (como, por ejemplo, *N*-oxalilglicina), que se caracterizan por su muy baja potencia y por tanto no han mostrado hasta ahora en modelos *in vivo* ningún efecto en el sentido de una inducción de genes diana de HIF. O bien se trata de formadores

de complejo de hierro (quelantes) como desferroxamina, que actúan como inhibidores inespecíficos de dioxigenasas que contienen hierro y, aunque originan una inducción del gen diana *in vivo*, como por ejemplo eritropoyetina, contrarrestan aparentemente la eritropoyesis mediante la complejación del hierro disponible.

Es objetivo de la presente invención la provisión de nuevos compuestos que pueden utilizarse para el tratamiento de enfermedades, particularmente enfermedades cardiovasculares y hematológicas.

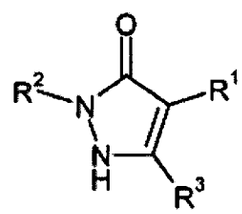
En el marco de la presente invención, se describen en adelante compuestos que actúan como inhibidores específicos de HIF-prolil-4-hidroxilasas y que, a causa de este mecanismo de acción específico, originan *in vivo,* después de administración parenteral u oral, la inducción de genes diana de HIF como, por ejemplo, eritropoyetina, y de los procesos biológicos causados por la misma como, por ejemplo, eritropoyesis.

Se dan a conocer 2-heteroaril-4-aril-1,2-dihidropirazolonas con efecto bactericida y/o fungicida en los documentos EP 165.448 y EP 212.281. Se reivindica el uso de 2-heteroaril-4-aril-1,2-dihidropirazolonas como inhibidores de lipooxigenasa para el tratamiento de enfermedades del tracto respiratorio, cardiocirculatorias e inflamatorias en el documento EP 183.159. Se describen 2,4-difenil-1,2-dihidropirazolonas con actividad herbicida en el documento DE 2.651.008. Se informa de la preparación y propiedades farmacológicas de determinadas 2-piridil-1,2-dihidropirazolonas en Helv. Chim. Acta 49(1), 272-280 (1966). En los documentos WO 96/12706, WO 00/51989 y WO 03/074550, se reivindican compuestos con estructura parcial de dihidropirazolona para el tratamiento de distintas enfermedades, y en el documento WO 2006/101903 se

dan a conocer bipirazoles sustituidos con hidroxi o alcoxi para el tratamiento de enfermedades neuropsiquiátricas. Además, se describen en los documentos WO 03/051833 y WO 2004/089303 derivados de pirazol sustituidos con heteroarilo para el tratamiento de dolor y distintas enfermedades del SNC. Mientras tanto, se han dado a conocer en el documento WO 2006/114213 2,4-dipiridil-1,2-dihidropirazolonas como inhibidores de HIF-propil-4-hidroxilasas.

Se informa sobre la estructura de cristal de 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 (otra referencia: 5,5'-dimetil-2,2'-dipiridin-2-il-1',2'-dihidro-2*H*,3'*H*-3,4'-bipirazol-3'-ona) en Acta Crystallogr., section E: Structure Reports Online E57 (11) o1126-o1127 (2001) [Chem. Abstr. 2001: 796190]. Se describe la síntesis de determinados derivados de 3',5-dimetil-2-fenil-1'-(1,3-tiazol-2-il)-1'*H*,2*H*-3,4'-bipirazol-5'-ol en Indian J. Heterocycl. Chem. 3(1), 5-8 (1993) [Chem. Abstr. 1994: 323362]. Se informa sobre la preparación y tautomería de derivados individuales de 4-(pirazol-5-il)pirazolin-5-ona en J. Heterocycl. Chem. 27(4), 865-870 (1990) [Chem. Abstr. 1991: 428557]. No se ha descrito hasta ahora una aplicación terapéutica para los compuestos citados en estas publicaciones. En el documento WO 2007/008541, se indica 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 como ejemplo de ensayo.

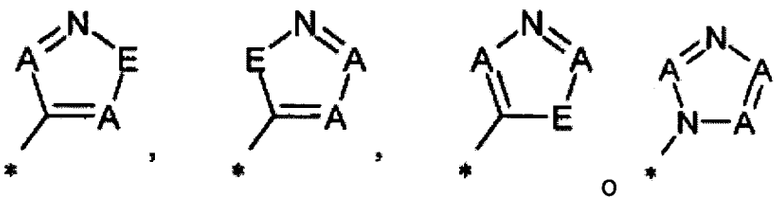
Son objeto de la presente invención compuestos de fórmula general (I)



(I),

en la que

R^1 representa un grupo heteroarilo de fórmulas



en las que

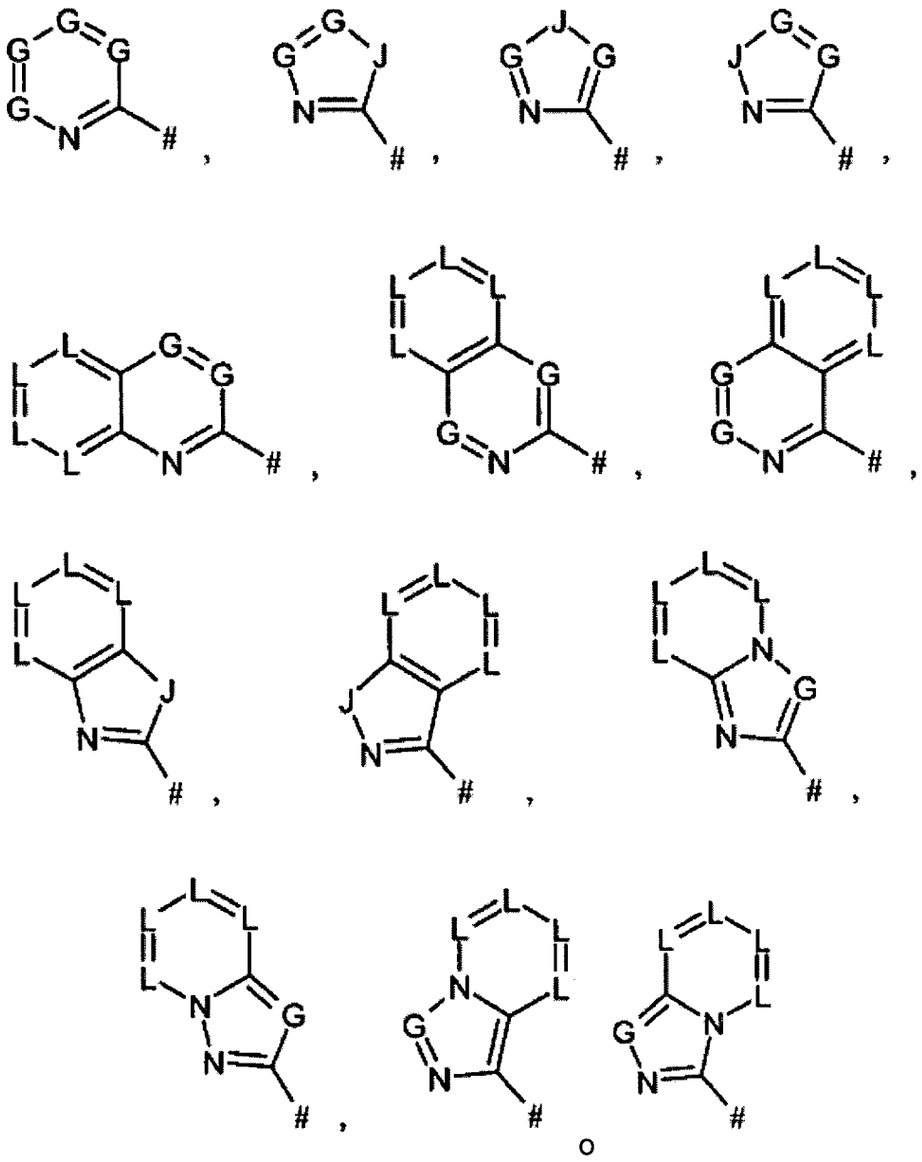
* significa el sitio de unión con el anillo de dihidropirazolona,

A significa en cada aparición individual C-R^4 o N, representando como máximo dos miembros de anillo A simultáneamente N,

y

E significa O, S o N-R^5,

R^2 representa un grupo heteroarilo de fórmulas



en las que

significa el sitio de unión con el anillo de dihidropirazolona,

G significa en cada aparición individual C-R^6 o N, representando como máximo dos miembros de anillo G simultáneamente N,

J significa O, S o N-R^7,

y

L significa en cada aparición individual C-R^8 o N, representando como máximo dos miembros de anillo L simultáneamente N,

en las que

R^4, R^6 y R^8 son iguales o distintos y representan en cada caso individual, independientemente entre sí, hidrógeno o un sustituyente seleccionado de la serie de halógeno, ciano, nitro, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_7, heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, fenilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros, -C(=O)-R^9, -C(=O)-OR^{10}, -C(=O)-$NR^{11}R^{12}$, -O-C(=O)-R^{13}, -O-C(=O)-$NR^{14}R^{15}$, -NR^{16}-(C=O)-R^{17}, -NR^{18}-C(=O)-OR^{19}, -NR^{20}-C(=O)-$NR^{21}R^{22}$, -NR^{23}-SO_2-R^{24}, -SO_2-R^{25}, -SO_2-$NR^{26}R^{27}$, -OR^{28}, -SR^{29} y –$NR^{30}R^{31}$, en los que

(i) alquilo C_1-C_6 puede estar sustituido a su vez una a tres veces, de forma igual o distinta, con restos seleccionados de la serie de halógeno, ciano, oxo, cicloalquilo C_3-C_7, heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, fenilo, heteroarilo de 5 ó 6 miembros, -C(=O)-R^9, -C(=O)-OR^{10}, -C(=O)-$NR^{11}R^{12}$, -O-C(=O)-R^{13}, -O-C(=O)-$NR^{14}R^{15}$, -NR^{16}-(C=O)-R^{17}, -NR^{18}-C(=O)-OR^{19}, -NR^{20}-C(=O)-$NR^{21}R^{22}$, -NR^{23}-SO_2-R^{24}, -SO_2-R^{25}, -SO_2-$NR^{26}R^{27}$, -OR^{28}, -SR^{29} y –$NR^{30}R^{31}$, en los que los restos cicloalquilo, heterocicloalquilo, fenilo y heteroarilo citados en último lugar pueden estar sustituidos a su vez respectivamente hasta tres veces, de forma igual o distinta, con halógeno, ciano,

alquilo C_1-C_4, trifluorometilo, hidroxi, alcoxi C_1-C_4, trifluorometoxi, oxo, amino, monoalquil C_1-C_4-amino, dialquil C_1-C_4-amino, hidroxicarbonilo y/o alcoxi C_1-C_4-carbonilo,

(ii) cicloalquilo C_3-C_7, heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, fenilo y heteroarilo de 5 ó 6 miembros pueden estar sustituidos a su vez respectivamente una a tres veces, de forma igual o distinta, con restos seleccionados de la serie de alquilo C_1-C_6, halógeno, ciano, oxo, -C(=O)-R^9, -C(=O)-OR^{10}, -C(=O)-$NR^{11}R^{12}$, -O-C(=O)-R^{13}, -O-C(=O)-$NR^{14}R^{15}$, -NR^{16}-(C=O)-R^{17}, -NR^{18}-C(=O)-OR^{19}, -NR^{20}-C(=O)-$NR^{21}R^{22}$, -NR^{23}-SO_2-R^{24}, -SO_2-R^{25}, -SO_2-$NR^{26}R^{27}$, -OR^{28}, -SR^{29} y –$NR^{30}R^{31}$,

en los que el resto alquilo citado en último lugar puede estar sustituido a su vez hasta tres veces, de forma igual o distinta, con halógeno, ciano, hidroxi, trifluorometoxi, alcoxi C_1-C_4, amino, monoalquil C_1-C_4-amino, dialquil C_1-C_4-amino, hidroxicarbonilo, alcoxi C_1-C_4-carbonilo, cicloalquilo C_3-C_7, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, fenilo y/o heteroarilo de 5 ó 6 miembros,

(iii) R^9, R^{10}, R^{11}, R^{13}, R^{14}, R^{17}, R^{19}, R^{21}, R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{28}, R^{29} y R^{30} representan independientemente entre sí en cada aparición individual un resto seleccionado

de la serie de hidrógeno, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_7, heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, fenilo y heteroarilo de 5 ó 6 miembros, en los que

cicloalquilo C_3-C_7, heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, fenilo y heteroarilo de 5 ó 6 miembros pueden estar sustituidos a su vez respectivamente hasta tres veces, de forma igual o distinta, con halógeno, ciano, alquilo C_1-C_4, trifluorometilo, hidroxi, alcoxi C_1-C_4, trifluorometoxi, oxo, amino, monoalquil C_1-C_4-amino, dialquil C_1-C_4-amino, hidroxicarbonilo y/o alcoxi C_1-C_4-carbonilo,

y

alquilo C_1-C_6 puede estar sustituido una a tres veces, de forma igual o distinta, con halógeno, ciano, hidroxi, trifluorometoxi, alcoxi C_1-C_4, amino, monoalquil C_1-C_4-amino, dialquil C1-C_4-amino, hidroxicarbonilo, alcoxi C_1-C_4-carbonilo, cicloalquilo C_3-C_7, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, fenilo y/o heteroarilo de 5 ó 6 miembros,

(iv) R^{12}, R^{15}, R^{16}, R^{18}, R^{20}, R^{22}, R^{23}, R^{27} y R^{31} representan independientemente entre sí en cada aparición individual un resto seleccionado de la serie de hidrógeno y alquilo C_1-C_4,

en los que alquilo C_1-C_6 puede estar sustituido una a tres veces, de forma igual o distinta, con halógeno,

ciano, hidroxi, trifluorometoxi, alcoxi C_1-C_4, amino, monoalquil C_1-C_4-amino, dialquil C_1-C_4-amino, hidroxicarbonilo y/o alcoxi C_1-C_4-carbonilo,

y/o en los que

(v) R^{11} y R^{12}, R^{14} y R^{15}, R^{16} y R^{17}, R^{18} y R^{19}, R^{20} y R^{21}, R^{21} y R^{22}, R^{23} y R^{24}, R^{26} y R^{27}, así como R^{30} y R^{31} pueden formar respectivamente por pares junto con los átomos a los que están unidos un anillo heterocicloalquilo de 5 ó 6 miembros, que puede estar sustituido una a tres veces, de forma igual o distinta, con halógeno, ciano, alquilo C_1-C_4, trifluorometilo, hidroxi, alcoxi C_1-C_4, trifluorometoxi, oxo, amino, monoalquil C_1-C_4-amino, dialquil C_1-C_4-amino, hidroxicarbonilo y/o alcoxi C_1-C_4-carbonilo,

y

R^5 y R^7 son iguales o distintos y representan independientemente entre sí hidrógeno o un sustituyente seleccionado de la serie de alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_7, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros, en los que

(i) alquilo C_1-C_6 puede estar sustituido a su vez una a tres veces, de forma igual o distinta, con restos seleccionados de la serie de halógeno, ciano, oxo, cicloalquilo C_3-C_7, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, fenilo, heteroarilo de 5 ó 6 miembros, -

$C(=O)-R^9$, $-C(=O)-OR^{10}$, $-C(=O)-NR^{11}R^{12}$, $-O-C(=O)-R^{13}$, $-O-C(=O)-NR^{14}R^{15}$, $-NR^{16}-(C=O)-R^{17}$, $-NR^{18}-C(=O)-OR^{19}$, $-NR^{20}-C(=O)-NR^{21}R^{22}$, $-NR^{23}-SO_2-R^{24}$, $-SO_2-R^{25}$, $-SO_2-NR^{26}R^{27}$, $-OR^{28}$, $-SR^{29}$ y $-NR^{30}R^{31}$,

en los que los restos cicloalquilo, heterocicloalquilo, fenilo y heteroarilo citados en último lugar pueden estar sustituidos a su vez respectivamente hasta tres veces, de forma igual o distinta, con halógeno, ciano, alquilo C_1-C_4, trifluorometilo, hidroxi, alcoxi C_1-C_4, trifluorometoxi, oxo, amino, monoalquil C_1-C_4-amino, dialquil C_1-C_4-amino, hidroxicarbonilo y/o alcoxi C_1-C_4-carbonilo,

y

(ii) cicloalquilo C_3-C_7, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, fenilo y heteroarilo de 5 ó 6 miembros pueden estar sustituidos a su vez respectivamente una a tres veces, de forma igual o distinta, con restos seleccionados de la serie de alquilo C_1-C_6, halógeno, ciano, oxo, $-C(=O)-R^9$, $-C(=O)-OR^{10}$, $-C(=O)-NR^{11}R^{12}$, $-O-C(=O)-R^{13}$, $-O-C(=O)-NR^{14}R^{15}$, $-NR^{16}-(C=O)-R^{17}$, $-NR^{18}-C(=O)-OR^{19}$, $-NR^{20}-C(=O)-NR^{21}R^{22}$, $-NR^{23}-SO_2-R^{24}$, $-SO_2-R^{25}$, $-SO_2-NR^{26}R^{27}$, $-OR^{28}$, $-SR^{29}$ y $-NR^{30}R^{31}$,

en los que el resto alquilo citado en último lugar puede estar sustituido a su vez hasta tres veces, de

forma igual o distinta, con halógeno, ciano, hidroxi, trifluorometoxi, alcoxi C_1-C_4, amino, monoalquil C_1-C_4-amino, dialquil C_1-C_4-amino, hidroxicarbonilo, alcoxi C_1-C_4-carbonilo, cicloalquilo C_3-C_7, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, fenilo y/o heteroarilo de 5 ó 6 miembros,

en los que

(a) R^9, R^{10}, R^{11}, R^{13}, R^{14}, R^{17}, R^{19}, R^{21}, R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{28}, R^{29} y R^{30} representan independientemente entre sí en cada aparición individual un resto seleccionado de la serie de hidrógeno, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_7, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, fenilo y heteroarilo de 5 ó 6 miembros, en los que

cicloalquilo C_3-C_7, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, fenilo y heteroarilo de 5 ó 6 miembros pueden estar sustituidos a su vez respectivamente hasta tres veces, de forma igual o distinta, con halógeno, ciano, alquilo C_1-C_4, trifluorometilo, hidroxi, alcoxi C_1-C_4, trifluorometoxi, oxo, amino, monoalquil C_1-C_4-amino, dialquil C_1-C_4-amino, hidroxicarbonilo y/o alcoxi C_1-C_4-carbonilo,

y

alquilo C_1-C_6 puede estar sustituido una a tres veces, de forma igual o distinta, con halógeno, ciano, hidroxi, trifluorometoxi, alcoxi C_1-C_4, amino,

monoalquil C_1-C_4-amino, dialquil C_1-C_4-amino, hidroxicarbonilo, alcoxi C_1-C_4-carbonilo, cicloalquilo C_3-C_7, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, fenilo y/o heteroarilo de 5 ó 6 miembros,

(b) R^{12}, R^{15}, R^{16}, R^{18}, R^{20}, R^{22}, R^{23}, R^{27} y R^{31} representan independientemente entre sí en cada aparición individual un resto seleccionado de la serie de hidrógeno y alquilo C_1-C_6,

en los que alquilo C_1-C_6 puede estar sustituido una a tres veces, de forma igual o distinta, con halógeno, ciano, hidroxi, trifluorometoxi, alcoxi C_1-C_4, amino, monoalquil C_1-C_4-amino, dialquil C_1-C_4-amino, hidroxicarbonilo y/o alcoxi C_1-C_4-carbonilo,

y/o

(c) R^{11} y R^{12}, R^{14} y R^{15}, R^{16} y R^{17}, R^{18} y R^{19}, R^{20} y R^{21}, R^{21} y R^{22}, R^{23} y R^{24}, R^{26} y R^{27}, así como R^{30} y R^{31} pueden formar respectivamente por pares junto con los átomos a los que están unidos un anillo heterocicloalquilo de 5 ó 6 miembros, que puede estar sustituido una a tres veces, de forma igual o distinta, con halógeno, ciano, alquilo C_1-C_4, trifluorometilo, hidroxi, alcoxi C_1-C_4, trifluorometoxi, oxo, amino, monoalquil C_1-C_4-amino, dialquil C_1-C_4-amino, hidroxicarbonilo y/o alcoxi C_1-C_4-carbonilo,

y

R^3 representa hidrógeno, alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_7,

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

con excepción de los compuestos

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,

3',5-dimetil-2-fenil-1'-(4-fenil-1,3-tiazol-2-il)-1'*H*,2*H*-3,4'-bipirazol-5'-ol,

3',5-dimetil-2-fenil-1'-(4-tiofen-2-il-1,3-tiazol-2-il)-1'*H*-2*H*-3,4'-bipirazol-5'-ol,

3',5-dimetil-1'-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-2-fenil-1'*H*,2*H*-3,4'-bipirazol-5'-ol,

2-(4-clorofenil)-3',5-dimetil-1'-(4-fenil-1,3-tiazol-2-il)-1'*H*,2*H*-3,4'-bipirazol-5'-ol y

2-*terc*-butil-1'-[4-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-2-il]-3',5-dimetil-1'*H*,2*H*-3,4'-bipirazol-5'-ol.

Son compuestos según la invención los compuestos de fórmula (I) y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, los compuestos comprendidos en la fórmula (I) de las fórmulas citadas a continuación y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, así como los compuestos citados a continuación como ejemplos de realización comprendidos en la fórmula (I) y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, a menos que se trate ya en los compuestos citados a continuación comprendidos en la fórmula (I) de sales, solvatos y solvatos de las sales.

Los compuestos según la invención pueden existir dependiendo de su estructura en formas estereoisoméricas (enantiómeros, diastereómeros). La invención comprende por tanto los enantiómeros o diastereómeros y sus respectivas mezclas. A partir de dichas mezclas de enantiómeros y/o

diastereómeros, pueden aislarse los componentes individuales estereoisoméricos de modo conocido.

En caso de poder presentarse los compuestos según la invención en formas tautoméricas, la presente invención comprende todas las formas tautoméricas.

Como sales se prefieren en el marco de la presente invención sales fisiológicamente inocuas de los compuestos según la invención. Se comprenden también sales que no son adecuadas por sí mismas para aplicaciones farmacéuticas, pero que pueden usarse por ejemplo para el aislamiento o purificación de los compuestos según la invención.

Las sales fisiológicamente inocuas de los compuestos según la invención comprenden sales de adición de ácido de ácidos minerales, ácidos carboxílicos y ácidos sulfónicos, por ejemplo, sales de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido naftalenodisulfónico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico y ácido benzoico.

Las sales fisiológicamente inocuas de los compuestos según la invención comprenden también sales de bases habituales como, por ejemplo y preferiblemente, sales de metales alcalinos (por ejemplo, sales de sodio y potasio), sales de alcalinotérreos (por ejemplo, sales de calcio y magnesio) y sales de amonio, derivadas de amoniaco o aminas orgánicas de 1 a 16 átomos de C como, por ejemplo y preferiblemente, etilamina, dietilamina, trietilamina, etildiisopropilamina, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina,

diciclohexilamina, dimetilaminoetanol, procaína, dibencilamina, *N*-metilmorfolina, arginina, lisina, etilendiamina y *N*-metilpiperidina.

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

Además, la presente invención comprende también profármacos de los compuestos según la invención. El término "profármacos" comprende compuestos que pueden ser biológicamente activos o inactivos por sí mismos, pero que durante su tiempo de residencia en el cuerpo reaccionan para dar compuestos según la invención (por ejemplo, metabólica o hidrolíticamente).

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

Alquilo C_1-C_6 y alquilo C_1-C_4 representan en el marco de la invención un resto alquilo de cadena lineal o ramificada de 1 a 6 ó 1 a 4 átomos de carbono. Se prefiere un resto alquilo de cadena lineal o ramificada de 1 a 4 átomos de carbono. Se citan, como ejemplos y preferiblemente: metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, 1-etilpropilo, n-pentilo y n-hexilo.

Alcoxi C_1-C_6 y alcoxi C_1-C_4 representan en el marco de la invención un resto alcoxi de cadena lineal o ramificada de 1 a 6 ó 1 a 4 átomos de carbono. Se prefiere un resto alcoxi de cadena lineal o ramificada de 1 a 4 átomos de carbono. Se citan, como ejemplos y preferiblemente: metoxi, etoxi, n-propoxi,

isopropoxi, n-butoxi, *terc*-butoxi, n-pentoxi y n-hexoxi.

Monoalquil C_1-C_6-amino y monoalquil C_1-C_4-amino representan en el marco de la invención un grupo amino con un sustituyente alquilo de cadena lineal o ramificada que presenta 1 a 6 ó 1 a 4 átomos de carbono. Se prefiere un resto monoalquiloamino de cadena lineal o ramificada de 1 a 4 átomos de carbono. Se citan, como ejemplos y preferiblemente: metilamino, etilamino, n-propilamino, isopropilamino, n-butilamino, *terc*-butilamino, n-pentilamino y n-hexilamino.

Dialquil C_1-C_6-amino y dialquil C_1-C_4-amino representan en el marco de la invención un grupo amino con dos sustituyentes alquilo iguales o distintos de cadena lineal o ramificada que presentan respectivamente 1 a 6 ó 1 a 4 átomos de carbono. Se prefieren restos dialquilamino de cadena lineal o ramificada respectivamente de 1 a 4 átomos de carbono. Se citan, como ejemplos y preferiblemente: *N,N*-dimetilamino, *N,N*-dietilamino, *N*-etil-*N*-metilamino, *N*-metil-*N*-n-propilamino, *N*-isopropil-*N*-n-propilamino, *N,N*-diisopropilamino, *N*-n-butil-*N*-metilamino, *N*-*terc*-butil-*N*-metilamino, *N*-metil-*N*-n-pentilamino y *N*-n-hexil-*N*-metilamino.

Alcoxi C_1-C_6-carbonilo y alcoxi C_1-C_4-carbonilo representan en el marco de la invención un resto alcoxi de cadena lineal o ramificada de 1 a 6 ó 1 a 4 átomos de carbono que está unido por un grupo carbonilo. Se prefiere un resto alcoxicarbonilo de cadena lineal o ramificada de 1 a 4 átomos de carbono en el grupo alcoxi. Se citan, como ejemplos y preferiblemente: metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, n-propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, n-butoxicarbonilo y *terc*-butoxicarbonilo.

Cicloalquilo C_3-C_7 y cicloalquilo C_3-C_6 representan en el marco de la

invención un carbociclo saturado monocíclico de 3 a 7 ó 3 a 6 átomos de carbono de anillo. Se citan como ejemplos y preferiblemente: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

Heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros representa en el marco de la invención un heterociclo monocíclico o eventualmente bicíclico, saturado o que contiene un doble enlace de 4 a 10 átomos de anillo en total, que contiene uno o dos heteroátomos de anillo de la serie de N, O y/o S y que está unido por un átomo de carbono de anillo o eventualmente un átomo de nitrógeno de anillo. Se citan como ejemplos: azetidinilo, oxetanilo, tietanilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, pirazolidinilo, dihidropirazolilo, tetrahidrofuranilo, tiolanilo, 1,3-oxazolidinilo, 1,3-tiazolidinilo, piperidinilo, tetrahidropiridilo, piperazinilo, tetrahidropiranilo, dihidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, 1,3-dioxanilo, 1,4-dioxanilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, hexahidroazepinilo, hexahidro-1,4-diazepinilo, octahidroazocinilo, octahidropirrolo[3,4-*b*]pirrolilo, octahidroisoindolilo, octahidropirrolo[3,4-*b*]piridilo, hexahidropirrolo[3,4-*c*]piridilo, octahidropirrolo[1,2-*a*]pirazinilo, decahidroisoquinolinilo, octahidropirido[1,2-*a*]pirazinilo, 7-azabiciclo[2.2.1]heptanilo, 3-azabiciclo[3.2.0]heptanilo, 3-azabiciclo[3.2.1]octanilo, 8-azabiciclo[3.2.1]octanilo, 8-oxa-3-azabiciclo[3.2.1]octanilo. Se prefiere en el marco de la invención un resto heterocicloalquilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros con 4 a 7 átomos de anillo en total, que contiene uno o dos heteroátomos de anillo de la serie de N, O y/o S y que está unido por un átomo de anillo de carbono o eventualmente un átomo de anillo de nitrógeno. Se citan como ejemplos: azetidinilo, oxetanilo, tietanilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, tetrahidrofuranilo, tiolanilo, 1,3-oxazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, 1,3-dioxanilo,

1,4-dioxanilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, hexahidroazepinilo, hexahidro-1,4-diazepinilo. Se prefiere especialmente un resto heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros con 4 a 6 átomos de anillo en total, que contiene uno o dos heteroátomos de anillo de la serie de N y/u O como, por ejemplo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidropiranilo y morfolinilo.

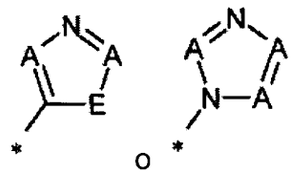
Heteroarilo de 5 ó 6 miembros representa en el marco de la invención un heterociclo aromático (heteroaromático) de 5 ó 6 átomos de anillo en total, que contiene hasta 4 heteroátomos de anillo iguales o distintos de la serie de N, O y/o S y que está unido por un átomo de anillo de carbono o eventualmente por un átomo de anillo de nitrógeno. Se citan como ejemplos: furilo, pirrolilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo. Se prefieren restos heteroarilo de 5 ó 6 miembros de hasta tres heteroátomos de anillo de la serie de N, O y/o S como, por ejemplo, furilo, tienilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo.

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

Si los restos en los compuestos según la invención están sustituidos, los restos pueden estar sustituidos, a menos que se especifique otra cosa, una o varias veces. En el marco de la presente invención, es válido que, para todos los restos que aparecen varias veces, su significado es independiente entre sí. Se prefiere una sustitución con uno, dos o tres sustituyentes iguales o distintos. Se prefiere especialmente la sustitución con uno o dos sustituyentes iguales o distintos.

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

R^1 representa un grupo heteroarilo de fórmulas



en las que

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

A significa en cada aparición individual C-R^4 o N, representando como máximo dos miembros de anillo A simultáneamente N, en las que

R^4 representa en cada caso individual, independientemente entre sí, hidrógeno o un sustituyente seleccionado de la serie de flúor, cloro, bromo, ciano, nitro, alquilo C_1-C_6, hidroxi, alcoxi C_1-C_6, trifluorometoxi, amino, monoalquil C_1-C_6-amino, dialquil C_1-C_6-amino, hidroxicarbonilo y alcoxi C_1-C_6-carbonilo,

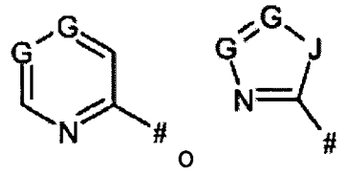
en los que el resto alquilo C_1-C_6 citado puede estar sustituido a su vez hasta tres veces, de forma igual o distinta, con flúor, cloro, bromo, ciano, hidroxi, trifluorometoxi, alcoxi C_1-C_4, amino, monoalquil C_1-C_4-amino, dialquil C_1-C_4-amino, hidroxicarbonilo y/o alcoxi C_1-C_4-carbonilo,

y

E significa O, S o N-R^5, en los que

R^5 representa hidrógeno o alquilo C_1-C_6,

R^2 representa un grupo heteroarilo de fórmulas



en las que

significa el sitio de unión con el anillo de dihidropirazolona,

G significa respectivamente C-R^6 o N, representando N no más de uno de ambos miembros de anillo G, en las que

R^6 representa en cada caso individual, independientemente entre sí, hidrógeno o un sustituyente seleccionado de la serie de flúor, cloro, bromo, ciano, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, fenilo, heteroarilo de 5 ó 6 miembros, -C(=O)-OR^{10}, -C(=O)-$NR^{11}R^{12}$, -O-C(=O)-R^{13}, -O-C(=O)-$NR^{14}R^{15}$, -NR^{16}-(C=O)-R^{17}, -NR^{18}-C(=O)-OR^{19}, -NR^{20}-C(=O)-$NR^{21}R^{22}$, -NR^{23}-SO_2-R^{24}, -OR^{28} y –$NR^{30}R^{31}$, en los que

(i) alquilo C_1-C_6 puede estar sustituido a su vez una a tres veces, de forma igual o distinta, con restos seleccionados de la serie de flúor, cloro, bromo, ciano, cicloalquilo C_3-C_6, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, fenilo, heteroarilo de 5 ó 6 miembros, -C(=O)-OR^{10}, -C(=O)-$NR^{11}R^{12}$, -O-C(=O)-R^{13}, -O-C(=O)-$NR^{14}R^{15}$, -NR^{16}-(C=O)-R^{17}, -NR^{18}-C(=O)-OR^{19}, -NR^{20}-C(=O)-$NR^{21}R^{22}$, -NR^{23}-SO_2-R^{24}, -OR^{28} y

$-NR^{30}R^{31}$,

en los que los restos cicloalquilo, heterocicloalquilo, fenilo y heteroarilo citados en último lugar pueden estar sustituidos a su vez respectivamente hasta dos veces, de forma igual o distinta, con flúor, cloro, bromo, ciano, alquilo C_1-C_4, trifluorometilo, hidroxi, alcoxi C_1-C_4, trifluorometoxi, oxo, amino, monoalquil C_1-C_4-amino, dialquil C_1-C_4-amino, hidroxicarbonilo y/o alcoxi C_1-C_4-carbonilo,

(ii) cicloalquilo C_3-C_6, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, fenilo y heteroarilo de 5 ó 6 miembros pueden estar sustituidos a su vez respectivamente una o dos veces, de forma igual o distinta, con flúor, cloro, bromo, ciano, alquilo C_1-C_4, trifluorometilo, hidroxi, alcoxi C_1-C_4, trifluorometoxi, oxo, amino, monoalquil C_1-C_4-amino, dialquil C_1-C_4-amino, hidroxicarbonilo y/o alcoxi C_1-C_4-carbonilo,

(iii) R^9, R^{10}, R^{11}, R^{13}, R^{14}, R^{17}, R^{19}, R^{21}, R^{24}, R^{28} y R^{30} representan independientemente entre sí en cada aparición individual un resto seleccionado de la serie de hidrógeno, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, fenilo y heteroarilo de 5 ó 6 miembros, en los que

cicloalquilo C_3-C_6, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, fenilo y heteroarilo de 5 ó 6 miembros

pueden estar sustituidos a su vez respectivamente hasta tres veces, de forma igual o distinta, con flúor, cloro, bromo, ciano, alquilo C_1-C_4, trifluorometilo, hidroxi, alcoxi C_1-C_4, trifluorometoxi, oxo, amino, monoalquil C_1-C_4-amino, dialquil C_1-C_4-amino, hidroxicarbonilo y/o alcoxi C_1-C_4-carbonilo,

y

alquilo C_1-C_6 puede estar sustituido una a tres veces, de forma igual o distinta, con flúor, cloro, bromo, ciano, hidroxi, trifluorometoxi, alcoxi C_1-C_4, amino, monoalquil C_1-C_4-amino, dialquil C_1-C_4-amino, hidroxicarbonilo, alcoxi C_1-C_4-carbonilo, cicloalquilo C_3-C_6, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, fenilo y/o heteroarilo de 5 ó 6 miembros,

(iv) R^{12}, R^{15}, R^{16}, R^{18}, R^{20}, R^{22}, R^{23} y R^{31} representan independientemente entre sí en cada aparición individual un resto seleccionado de la serie de hidrógeno y alquilo C_1-C_6,

en los que alquilo C_1-C_6 puede estar sustituido una o dos veces, de forma igual o distinta, con flúor, cloro, bromo, ciano, hidroxi, trifluorometoxi, alcoxi C_1-C_4, amino, monoalquil C_1-C_4-amino, dialquil C_1-C_4-amino, hidroxicarbonilo y/o alcoxi C_1-C_4-carbonilo,

y/o en los que

(v) R^{11} y R^{12}, R^{14} y R^{15}, R^{16} y R^{17}, R^{18} y R^{19}, R^{20} y R^{21},

R^{21} y R^{22}, R^{23} y R^{24}, así como R^{30} y R^{31} pueden formar respectivamente por pares junto con los átomos a los que están unidos un anillo heterocicloalquilo de 5 ó 6 miembros, que puede estar sustituido una o dos veces, de forma igual o distinta, con flúor, cloro, bromo, ciano, alquilo C_1-C_4, trifluorometilo, hidroxi, alcoxi C_1-C_4, trifluorometoxi, oxo, amino, monoalquil C_1-C_4-amino, dialquil C_1-C_4-amino, hidroxicarbonilo y/o alcoxi C_1-C_4-carbonilo,

y

J significa O o S,

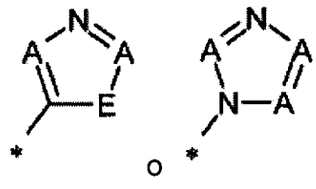
y

R^3 significa hidrógeno o metilo,

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

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

R^1 representa un grupo heteroarilo de fórmulas



en las que

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

A significa en cada aparición individual C-R^4 o N, representando N como máximo uno de los miembros de anillo A, en las que

R^4 representa en cada caso individual, independientemente

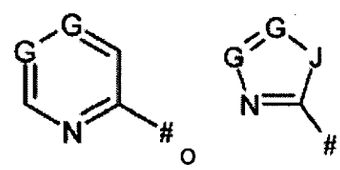
entre sí, hidrógeno o un sustituyente seleccionado de la serie de flúor, cloro, bromo, ciano, nitro, alquilo C_1-C_6, hidroxi, alcoxi C_1-C_6, trifluorometoxi, amino, monoalquil C_1-C_6-amino, dialquil C_1-C_6-amino, hidroxicarbonilo y alcoxi C_1-C_6-carbonilo,

en los que el resto alquilo C_1-C_6 puede estar sustituido a su vez hasta tres veces, de forma igual o distinta, con flúor, hidroxi, trifluorometoxi, alcoxi C_1-C_4, amino, monoalquil C_1-C_4-amino, dialquil C_1-C_4-amino, hidroxicarbonilo y/o alcoxi C_1-C_4-carbonilo,

y

E significa O o S,

R^2 representa un grupo heteroarilo de fórmulas



en las que

\# significa el sitio de unión con el anillo de dihidropirazolona,

G significa respectivamente C-R^6 o N, representando N no más de uno de ambos miembros de anillo G, en las que

R^6 representa en cada caso individual, independientemente entre sí, hidrógeno o un sustituyente seleccionado de la serie de flúor, cloro, bromo, ciano, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, fenilo, heteroarilo de 5 ó 6 miembros, -C(=O)-OR^{10}, -C(=O)-

$NR^{11}R^{12}$, $-NR^{16}-(C=O)-R^{17}$, $-NR^{18}-C(=O)-OR^{19}$, $-OR^{28}$ y $-NR^{30}R^{31}$, en los que

(i) alquilo C_1-C_6 puede estar sustituido a su vez una a tres veces, de forma igual o distinta, con restos seleccionados de la serie de flúor, cicloalquilo C_3-C_6, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, heteroarilo de 5 ó 6 miembros, $-C(=O)-OR^{10}$, $-C(=O)-NR^{11}R^{12}$, $-NR^{16}-(C=O)-R^{17}$, $-NR^{18}-C(=O)-OR^{19}$, $-OR^{28}$ y $-NR^{30}R^{31}$,

en los que los restos cicloalquilo, heterocicloalquilo y heteroarilo citados en último lugar pueden estar sustituidos a su vez respectivamente hasta dos veces, de forma igual o distinta, con flúor, cloro, bromo, ciano, alquilo C_1-C_4, trifluorometilo, hidroxi, alcoxi C_1-C_4, trifluorometoxi, oxo, amino, monoalquil C_1-C_4-amino, dialquil C_1-C_4-amino, hidroxicarbonilo y/o alcoxi C_1-C_4-carbonilo,

(ii) cicloalquilo C_3-C_6, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, fenilo y heteroarilo de 5 ó 6 miembros pueden estar sustituidos a su vez respectivamente una o dos veces, de forma igual o distinta, con flúor, cloro, bromo, ciano, alquilo C_1-C_6, hidroxi, alcoxi C_1-C_4, trifluorometoxi, oxo, amino, monoalquil C_1-C_4-amino, dialquil C_1-C_4-amino, hidroxicarbonilo y/o alcoxi C_1-C_4-carbonilo,

en los que alquilo C_1-C_6 puede estar sustituido a su vez hasta tres veces, de forma igual o distinta, con flúor, hidroxi, alcoxi C_1-C_4, amino, monoalquil C_1-C_4-amino, dialquil C_1-C_4-amino, hidroxicarbonilo, alcoxi C_1-C_4-carbonilo, cicloalquilo C_3-C_6, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, fenilo y/o heteroarilo de 5 ó 6 miembros,

(iii) R^{10}, R^{11}, R^{17}, R^{19}, R^{28} y R^{30} representan independientemente entre sí en cada aparición individual un resto seleccionado de la serie de hidrógeno, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6 y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, en los que cicloalquilo C_3-C_6 y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros pueden estar sustituidos a su vez respectivamente hasta tres veces, de forma igual o distinta, con flúor, alquilo C_1-C_4, trifluorometilo, hidroxi, alcoxi C_1-C_4, oxo, amino, monoalquil C_1-C_4-amino, dialquil C_1-C_4-amino, hidroxicarbonilo y/o alcoxi C_1-C_4-carbonilo,

y

alquilo C_1-C_6 puede estar sustituido una a tres veces, de forma igual o distinta, con flúor, hidroxi, alcoxi C_1-C_4, amino, monoalquil C_1-C_4-amino, dialquil C_1-C_4-amino, hidroxicarbonilo, alcoxi C_1-C_4-carbonilo, cicloalquilo C_3-C_6, heterocicloalquilo de 4

a 6 miembros, fenilo y/o heteroarilo de 5 ó 6 miembros,

(iv) R^{12}, R^{16}, R^{18} y R^{31} representan independientemente entre sí en cada aparición individual un resto seleccionado de la serie de hidrógeno y alquilo C_1-C_6,

en los que alquilo C_1-C_6 puede estar sustituido una o dos veces, de forma igual o distinta, con flúor, hidroxi, alcoxi C_1-C_4, amino, monoalquil C_1-C_4-amino, dialquil C_1-C_4-amino, hidroxicarbonilo y/o alcoxi C_1-C_4-carbonilo,

y/o en los que

(v) R^{11} y R^{12}, R^{16} y R^{17}, R^{18} y R^{19}, así como R^{30} y R^{31} pueden formar respectivamente por pares junto con los átomos a los que están unidos un anillo heterocicloalquilo de 5 ó 6 miembros, que puede estar sustituido una o dos veces, de forma igual o distinta, con flúor, alquilo C_1-C_4, trifluorometilo, hidroxi, alcoxi C_1-C_4, oxo, amino, monoalquil C_1-C_4-amino, dialquil C_1-C_4-amino, hidroxicarbonilo y/o alcoxi C_1-C_4-carbonilo,

y

J significa O o S,

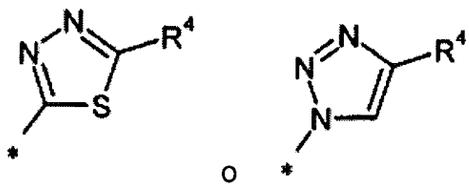
y

R^3 significa hidrógeno,

así como sus sales y solvatos de las sales.

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

R^1 representa un grupo heteroarilo de fórmulas



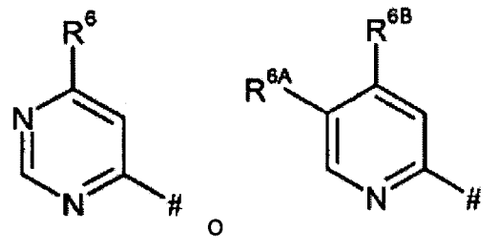
en las que

* significa el sitio de unión con el anillo de dihidropirazolona

y

R^4 significa hidrógeno, flúor, cloro, bromo, ciano, alquilo C_1-C_4, trifluorometilo, hidroximetilo, alcoxi C_1-C_4, trifluorometoxi, hidroxicarbonilo o alcoxi C_1-C_4-carbonilo,

R^2 representa un grupo heteroarilo de fórmulas



en las que

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

y

R^6, R^{6A} y R^{6B} son iguales o distintos y significan independientemente entre sí hidrógeno o un sustituyente seleccionado de la serie de flúor, cloro, bromo, ciano, alquilo C_1-C_6, trifluorometilo, hidroxi,

alcoxi C_1-C_6, trifluorometoxi, amino, monoalquil C_1-C_4-amino, dialquil C_1-C_4-amino, hidroxicarbonilo, alcoxi C_1-C_4-carbonilo, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, fenilo y heteroarilo de 5 ó 6 miembros, en los que

alquilo C_1-C_6 puede estar sustituido a su vez con hidroxi, alcoxi C_1-C_4 o amino

y

heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, fenilo y heteroarilo de 5 ó 6 miembros pueden estar sustituidos a su vez respectivamente una o dos veces, de forma igual o distinta, con flúor, cloro, bromo, ciano, alquilo C_1-C_4, trifluorometilo, hidroxi, alcoxi C_1-C_4, trifluorometoxi, oxo, amino, monoalquil C_1-C_4-amino, dialquil C_1-C_4-amino, hidroxicarbonilo y/o alcoxi C_1-C_4-carbonilo,

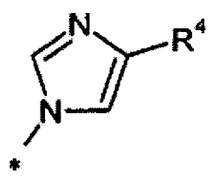
y

R^3 representa hidrógeno,

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

Son igualmente especialmente preferidos en el marco de la presente invención compuestos de fórmula (I) en la que

R^1 representa un grupo heteroarilo de fórmula



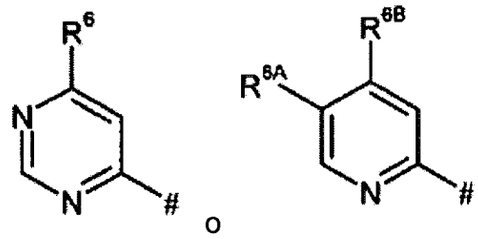
en la que

* significa el sitio de unión con el anillo de dihidropirazolona

y

R^4 significa hidrógeno, flúor, cloro, bromo, ciano, alquilo C_1-C_4, trifluorometilo, hidroximetilo, alcoxi C_1-C_4, trifluorometoxi, hidroxicarbonilo o alcoxi C_1-C_4-carbonilo,

R^2 representa un grupo heteroarilo de fórmulas



o

en las que

significa el sitio de unión con el anillo de dihidropirazolona

y

R^6, R^{6A} y R^{6B} son iguales o distintos y significan independientemente entre sí hidrógeno o un sustituyente seleccionado de la serie de flúor, cloro, bromo, ciano, alquilo C_1-C_6, trifluorometilo, hidroxi, alcoxi C_1-C_6, trifluorometoxi, amino, monoalquil C_1-C_4-amino, dialquil C_1-C_4-amino, hidroxicarbonilo, alcoxi C_1-C_4-carbonilo y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, en los que

alquilo C_1-C_6 puede estar sustituido a su vez con hidroxi, alcoxi C_1-C_4 o amino

y

heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros puede estar sustituido a su vez una o dos veces, de forma igual o distinta, con flúor, ciano, alquilo C_1-C_4, trifluorometilo, hidroxi, alcoxi C_1-C_4, oxo, amino, monoalquil C_1-C_4-amino, dialquil C_1-C_4-amino, hidroxicarbonilo y/o alcoxi C_1-C_4-carbonilo,

y

R^3 representa hidrógeno,

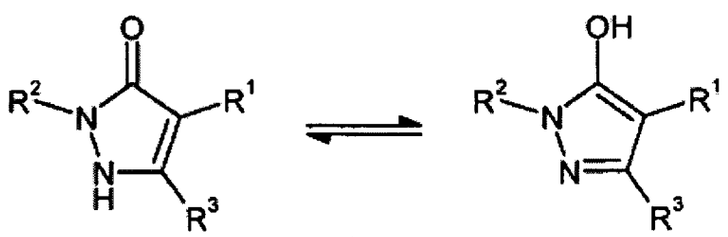
así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Las definiciones de restos individuales dadas en las respectivas combinaciones o combinaciones preferidas de restos se sustituyen también a voluntad, dependiendo de las combinaciones de restos dadas respectivamente, por definiciones de restos de otras combinaciones.

Son muy especialmente preferidas combinaciones de dos o más de los intervalos preferidos anteriormente citados.

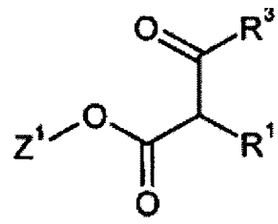
Los derivados de 1,2-dihidropirazol-3-ona de fórmula (I) según la invención pueden presentarse también en la forma tautomérica 1*H*-pirazol-5-ol (I') (véase el siguiente esquema 1); ambas formas tautoméricas están comprendidas expresamente en la presente invención.

Esquema 1



(I) (I')

Es un objeto adicional de la invención un procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula (I) según la invención, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula (II)

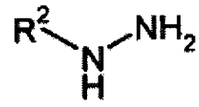


(II),

en la que R^1 y R^3 presentan los significados anteriormente dados y

Z^1 representa metilo o etilo,

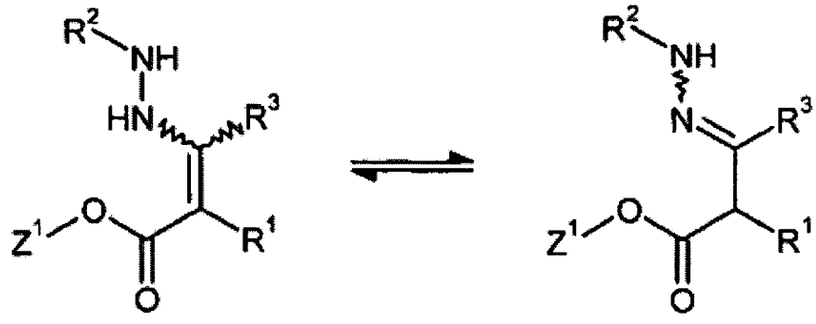
en un disolvente inerte, eventualmente en presencia de un ácido, con un compuesto de fórmula (III)



(III),

en la que R^2 presenta el significado anteriormente dado,

para dar compuestos de fórmula (IV)



(IV)

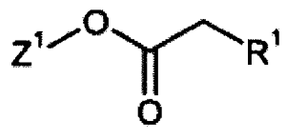
en la que Z^1, R^1, R^2 y R^3 presentan los significados anteriormente dados,

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

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

y/o solvatos de las sales.

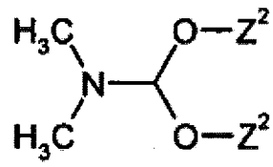
Los compuestos de fórmula (I) según la invención, en los que R^3 significa hidrógeno, pueden prepararse también condensando en primer lugar un compuesto de fórmula (V)



(V),

en la que Z^1 y R^1 presentan los significados anteriormente dados,

con un compuesto de fórmula (VI)

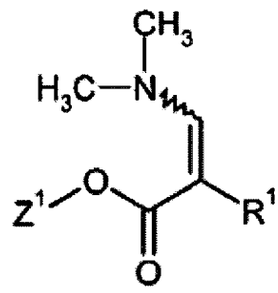


(VI),

en la que

Z^2 representa metilo o etilo,

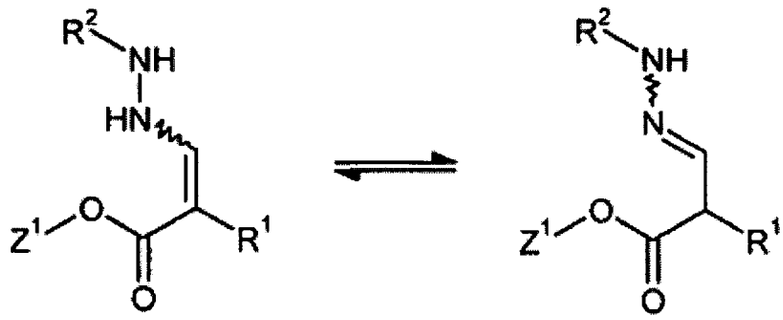
para dar compuestos de fórmula (VII)



(VII),

en la que Z^1 y R^1 presentan los significados anteriormente dados,

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



(IV-A)

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

que ya en estas condiciones de reacción o en una etapa de reacción posterior se ciclan bajo la influencia de una base para dar los compuestos de fórmula (I), en la que R^3 representa hidrógeno.

Pueden prepararse eventualmente también otros compuestos según la invención mediante la conversión de grupos funcionales de sustituyentes individuales, particularmente los indicados por R^1 y R^2, a partir de los compuestos de fórmula (I) obtenidos según el procedimiento anterior. Estas conversiones se llevan a cabo según procedimientos habituales conocidos por el experto y comprenden, por ejemplo, reacciones como sustitución nucleofílica o electrofílica, oxidación, reducción, hidrogenación, reacciones de acoplamiento catalizadas por metal de transición, alquilación, acilación, aminación, esterificación, escisión de éster, eterificación, escisión de éter, formación de carbonamidas, sulfonamidas, carbamatos y ureas, así como la introducción y eliminación de grupos protectores temporales.

Como disolventes inertes para las etapas de procedimiento (II) + (III) → (IV), (IV) → (I), (VII) + (III) → (IV-A) y (IV-A) → (I), son particularmente adecuados éteres como dietiléter, metil-*terc*-butiléter, 1,2-dimetoxietano,

tetrahidrofurano y dioxano, o alcoholes como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol y *terc*-butanol. Se prefieren utilizar metanol, etanol, tetrahidrofurano o mezclas de estos disolventes.

La etapa de procedimiento (V) + (VI) → (VII) se lleva a cabo preferiblemente en dimetilformamida como disolvente o también en presencia de un exceso de (VI) sin disolvente adicional. Eventualmente, la reacción puede realizarse también ventajosamente con irradiación de microondas. La reacción sucede en general en un intervalo de temperatura de +20°C a +150°C, preferiblemente a +80°C a +120°C [véase también J.P. Bazureau *et al.*, Synthesis 1998, 967; ibid. 2001(4), 581].

Las etapas de procedimiento (II) + (III) → (IV) y (VII) + (III) → (IV-A) pueden llevarse a cabo eventualmente ventajosamente con la adición de un ácido. Para ello, son adecuados ácidos inorgánicos u orgánicos habituales como, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico o ácido canfo-10-sulfónico. Se usan preferiblemente ácido acético o particularmente ácido canfo-10-sulfónico o ácido p-toluenosulfónico.

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

Las secuencias de reacción (II) + (III) → (IV) → (I) y (VII) + (III) → (IV-A) → (I) pueden llevarse a cabo con un procedimiento de reacción de dos etapas o también como reacción de un recipiente, sin aislamiento del producto intermedio (IV) o (IV-A). Para la última variante, es particularmente adecuada la

reacción de los componentes con irradiación de microondas; la reacción se realiza a este respecto en general en un intervalo de temperatura de +50°C a +200°C, preferiblemente a +100°C a +180°C.

Aparece parcialmente también un cierre de anillo hasta (I) ya en la preparación de (IV) o (IV-A); la ciclación puede completarse entonces eventualmente mediante el tratamiento *in situ* de la mezcla de reacción con una base.

Como base para una de dichas etapas de ciclación separadas (IV) → (I) o (IV-A) → (I), son adecuadas bases inorgánicas u orgánicas habituales. Pertenecen a ellas particularmente hidróxidos alcalinos como, por ejemplo, hidróxido de sodio o potasio, carbonatos alcalinos o alcalinotérreos como carbonato de sodio, potasio, calcio o cesio, alcoholatos alcalinos como metanolato de sodio o potasio, etanolato de sodio o potasio o *terc*-butilato de sodio o potasio, o hidruros alcalinos como hidruro de sodio. Se prefieren usar metanolato o etanolato de sodio.

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

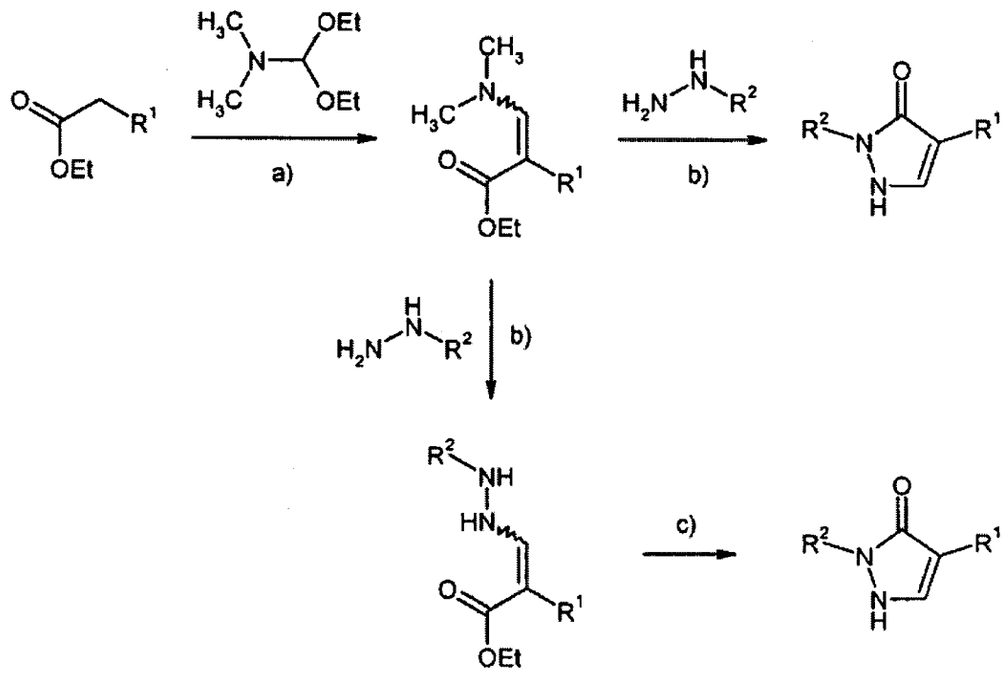
Todas las etapas de procedimiento pueden llevarse a cabo a presión normal, elevada o reducida (por ejemplo, de 50 a 500 kPa). En general, se trabaja a presión normal.

Los compuestos de fórmula (II) pueden prepararse según procedimientos habituales en la bibliografía para la C-acilación de ésteres de ácido carboxílico a partir de compuestos de fórmula (V). Los compuestos de fórmulas (III), (V) y (VI) son comercialmente obtenibles, conocidos en la

bibliografía o pueden prepararse análogamente a procedimientos descritos en la bibliografía.

La preparación de los compuestos según la invención puede ilustrarse mediante el siguiente esquema de reacción:

Esquema 2



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

Los compuestos según la invención muestran un espectro de acción farmacológica valioso impredecible. Son por tanto adecuados para uso como medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades en seres humanos y animales.

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

Los compuestos según la invención pueden utilizarse debido a sus propiedades farmacológicos para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades cardiovasculares, particularmente de insuficiencia cardiaca, enfermedad cardiaca coronaria, angina de pecho, infarto de miocardio, apoplejía, arteriosclerosis, hipertonía esencial, pulmonar y maligna, así como enfermedad oclusiva arterial periférica.

Los compuestos según la invención son adecuados además para el tratamiento y/o la profilaxis de alteraciones de la formación de sangre como, por ejemplo, anemias idiopáticas, anemias renales y anemias acompañantes de una enfermedad tumoral (particularmente una anemia inducida por quimioterapia), una infección (particularmente infección por VIH) u otra enfermedad inflamatoria como, por ejemplo, artritis reumatoide. Los compuestos según la invención son adecuados además para el tratamiento de apoyo de anemias como resultado de la pérdida de sangre, anemia por falta de hierro, anemia por falta de vitamina (por ejemplo, como resultado de la falta de vitamina B12 o como resultado de la falta de ácido fólico), anemia hipoplásica y aplásica, anemia hemolítica o para el tratamiento de apoyo de anemias como resultado de alteraciones en la utilización de hierro (anemia sideroacréstica) o anemias como resultado de alteraciones endocrinas (por ejemplo, hipotireosis).

Los compuestos son adecuados además para el aumento del hematocrito con el objetivo de obtención de sangre para autodonaciones antes de operaciones.

Los compuestos según la invención pueden usarse además para el tratamiento y/o la profilaxis de estados isquémicos causados por operaciones y sus secuelas después de intervenciones quirúrgicas, particularmente

intervenciones de corazón usando un dispositivo cardiopulmonar (por ejemplo, operaciones de derivación, implantes de válvula cardiaca), intervenciones en la carótida, intervenciones en la aorta e intervenciones con apertura instrumental o penetración de la calota craneal. Los compuestos son adecuados además para el tratamiento y/o la profilaxis general en intervenciones quirúrgicas con el objetivo de aceleración de la curación de heridas y acortamiento del tiempo de convalecencia.

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

Los compuestos pueden utilizarse además para el tratamiento y/o la profilaxis de cáncer y para el tratamiento y/o la profilaxis de un perjuicio del estado de salud que aparece en el transcurso del tratamiento de cáncer, particularmente después de terapia con citostáticos, antibióticos e irradiación.

Los compuestos son adecuados además para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades de la categoría reumática y otras de las categorías asignadas a enfermedades autoinmunitarias, y particularmente para el tratamiento y/o la profilaxis de un perjuicio del estado de salud que aparece en el transcurso del tratamiento medicamentoso de dichas enfermedades.

Además, los compuestos según la invención pueden utilizarse para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades de los ojos (por ejemplo, glaucoma), del cerebro (por ejemplo, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, demencia, sensaciones dolorosas crónicas), de enfermedades renales crónicas, insuficiencia renal e insuficiencia renal aguda, así como para la potenciación de la curación de heridas.

Además, los compuestos son adecuados para el tratamiento y/o la profilaxis de una debilidad corporal general que aparece particularmente a avanzada edad hasta llegar a caquexia.

Además, los compuestos son adecuados para el tratamiento y/o la profilaxis de disfunción sexual.

Además, los compuestos son adecuados para el tratamiento y/o la profilaxis de diabetes mellitus y sus secuelas como, por ejemplo, macroangiopatía y microangiopatía, nefropatía y neuropatía diabéticas.

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

Los compuestos según la invención son particularmente adecuados también para la profilaxis y el tratamiento de retinopatía del prematuro.

Es un objeto adicional de la presente invención el uso de los compuestos según la invención para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, particularmente de las enfermedades anteriormente citadas.

Es objeto adicional de la presente invención el uso de los compuestos según la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, particularmente de las enfermedades anteriormente citadas.

Es un objeto adicional de la presente invención un procedimiento para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, particularmente de las enfermedades anteriormente citadas, usando una cantidad eficaz de al menos uno de los compuestos según la invención.

Los compuestos según la invención pueden utilizarse solos o en caso

necesario en combinación con otros principios activos. Son objeto adicional de la presente invención medicamentos que contienen al menos uno de los compuestos según la invención y uno o más de otros principios activos, particularmente para el tratamiento y/o la prevención de las enfermedades anteriormente citadas. Como principios activos de combinación adecuados se citan, como ejemplos y preferiblemente: inhibidores de ACE, antagonistas de receptor de angiotensina II, bloqueantes de receptor beta, antagonistas de calcio, inhibidores de PDE, antagonistas de receptor de mineralocorticoide, diuréticos, aspirina, suplementos de hierro, suplementos de vitamina B12 y ácido fólico, estatinas, derivados de digital (digoxina), agentes quimioterapéuticos de tumores, así como antibióticos.

En una forma de realización preferida de la invención, se administran los compuestos según la invención en combinación con un inhibidor de ACE como, por ejemplo y preferiblemente, enalapril, captopril, lisinopril, ramipril, delapril, fosinopril, quinopril, perindopril o trandopril.

En una forma de realización preferida de la invención, se administran los compuestos según la invención en combinación con un antagonista de angiotensina AII como, por ejemplo y preferiblemente, losartán, candesartán, valsartán, telmisartán o embusartán.

En una forma de realización preferida de la invención, se administran los compuestos según la invención en combinación con un bloqueante de receptores beta como, por ejemplo y preferiblemente, propanolol, atenolol, timolol, pindolol, alprenolol, oxprenolol, penbutolol, bupranolol, metipranolol, nadolol, mepindolol, carazolol, sotalol, metoprolol, betaxolol, celiprolol, bisoprolol, carteolol, esmolol, labetalol, carvedilol, adaprolol, landiolol, nebivolol,

epanolol o bucindolol.

En una forma de realización preferida de la invención, se administran los compuestos según la invención en combinación con un antagonista de calcio como, por ejemplo y preferiblemente, nifedipina, amlodipina, verapamilo o diltiazem.

En una forma de realización preferida de la invención, se administran los compuestos según la invención en combinación con un inhibidor de fosfodiesterasa (PDE) como, por ejemplo y preferiblemente, milrinona, amrinona, pimobendán, cilostazol, sildenafilo, vardenafilo o tadalafilo.

En una forma de realización preferida de la invención, se administran los compuestos según la invención en combinación con un antagonista de receptor de mineralocorticoide como, por ejemplo y preferiblemente, espironolactona, epleronona, canrenona o canreonato de potasio.

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

En una forma de realización preferida de la invención, se administran los compuestos según la invención en combinación con un inhibidor de HMG-CoA reductasa de la clase de estatinas como, por ejemplo y preferiblemente, lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, rosuvastatina, cerivastatina o pitavastatina.

Nov
RGF

Organizacion y
Digitalizacion CSA Ltda

Patente de invención

09-41439

2/2

En una forma de realización preferida de la invención, se administran los compuestos según la invención en combinación con un agente quimioterapéutico de tumores, por ejemplo y preferiblemente, del grupo de complejos de platino como, por ejemplo, cisplatino y carboplatino, de los alquilantes como, por ejemplo, ciclofosfamida y clorambucilo, de los antimetabolitos como, por ejemplo, 5-fluorouracilo y metotrexato, de los inhibidores de topoisomerasa como, por ejemplo, etopósido y camptotecina, de los antibióticos como, por ejemplo, doxorubicina y daunorubicina, o de los inhibidores de cinasa como, por ejemplo, sorafenib y sunitinib.

En una forma de realización preferida de la invención, se administran los compuestos según la invención en combinación con un antibiótico, por ejemplo y preferiblemente, del grupo de penicilinas, cefalosporinas o quinolonas como, por ejemplo, ciprofloxacina y moxifloxacina.

Son objeto adicional de la presente invención medicamentos que contienen al menos un compuesto según la invención, habitualmente junto con uno o varios coadyuvantes inertes no tóxicos farmacéuticamente adecuados, así como su uso con los fines anteriormente citados.

Los compuestos según la invención pueden actuar sistémica y/o localmente. Con este fin, pueden administrarse de modo adecuado como, por ejemplo, por vía oral, parenteral, pulmonar, nasal, sublingual, lingual, bucal, rectal, dérmica, transdérmica, conjuntiva, ótica o como implante o prótesis endovascular.

Para estos modos de administración, pueden administrarse los compuestos según la invención en forma de administración adecuadas.

Para administración oral, son adecuadas formas de administración

funcionales según el estado de la técnica que liberan los compuestos según la invención de forma rápida y/o modificada, que contienen los compuestos según la invención en forma cristalina y/o amorfa y/o disuelta como, por ejemplo, comprimidos (comprimidos no recubiertos o recubiertos, por ejemplo con recubrimientos gastrorresistentes o de liberación retardada o insolubles que controlan la liberación del compuesto según la invención), comprimidos o películas/obleas de degradación rápida en la cavidad bucal, películas/liofilizados, cápsulas (por ejemplo, cápsulas de gelatina dura o blanda), grageas, gránulos, aglomerados, polvos, emulsiones, suspensiones, aerosoles o soluciones.

La administración parenteral puede efectuarse evitando una etapa de resorción (por ejemplo, por vía intravenosa, intraarterial, intracardiaca, intraespinal o intralumbar) o incluyendo una resorción (por ejemplo, por vía intramuscular, subcutánea, intracutánea, percutánea o intraperitoneal). Para la administración parenteral, son adecuadas como formas de administración, entre otras, preparados de inyección e infusión en forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, liofilizados o polvos estériles.

Para los otros modos de administración son adecuadas, por ejemplo, formas farmacéuticas de inhalación (entre otras, inhaladores de polvo, nebulizadores), gotas, soluciones o pulverizadores nasales, comprimidos, películas/obleas o cápsulas de administración lingual, sublingual o bucal, supositorios, preparaciones auriculares u oculares, cápsulas vaginales, suspensiones acuosas (lociones, mezclas para agitar), suspensiones lipófilas, pomadas, cremas, sistemas terapéuticos transdérmicos (por ejemplo, apósitos), leches, pastas, espumas, polvos finos, implantes o prótesis

endovasculares.

Se prefiere la administración oral o parenteral, particularmente la administración oral e intravenosa.

Los compuestos según la invención pueden transformarse en las formas de administración mencionadas. Esto puede efectuarse de modo conocido mediante mezclado con coadyuvantes inertes no tóxicos farmacéuticamente adecuados. Entre estos coadyuvantes se cuentan, entre otros, portadores (por ejemplo, celulosa microcristalina, lactosa, manitol), disolventes (por ejemplo, polietilenglicoles líquidos), emulsionantes y dispersantes o humectantes (por ejemplo, dodecilsulfato de sodio, oleato de polioxisorbitán), aglutinantes (por ejemplo, polivinilpirrolidona), polímeros sintéticos y naturales (por ejemplo, albúmina), estabilizadores (por ejemplo, antioxidantes como, por ejemplo, ácido ascórbico), colorantes (por ejemplo, pigmentos inorgánicos como, por ejemplo, óxidos de hierro) y correctores del sabor y/u olor.

En general, se ha mostrado ventajoso administrar en administración parenteral cantidades de aproximadamente 0,001 a 1 mg/kg, preferiblemente de aproximadamente 0,01 a 0,5 mg/kg de peso corporal para conseguir resultados eficaces. En la administración oral, la dosificación asciende aproximadamente a 0,01 a 100 mg/kg, preferiblemente a aproximadamente 0,01 a 20 mg/kg y con muy especial preferencia a 0,1 a 10 mg/kg de peso corporal.

A pesar de ello, puede ser necesario desviarse de las cantidades citadas, ciertamente dependiendo del peso corporal, modo de administración, comportamiento individual frente al principio activo, tipo de preparado y momento o intervalo en que se realiza la administración. Así, puede ser

suficiente en algunos casos con menos de la cantidad mínima anteriormente citada, mientras que en otros casos deben superarse los límites superiores citados. En caso de administración de cantidades grandes, puede ser recomendable dividir éstas en varias tomas individuales a lo largo del día.

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

Los datos porcentuales en los siguientes ensayos y ejemplos son porcentajes en peso, a menos que se indique otra cosa; las partes son partes en peso. Las relaciones de disolvente, relaciones de dilución y datos de concentración de soluciones líquido/líquido se refieren respectivamente al volumen.

A. <u>Ejemplos</u>

Abreviaturas y acrónimos

ac.	solución acuosa
cat.	catalítico
d	día(s)
DCI	ionización química directa (en EM)
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
d.t.	del teórico (en rendimiento)
EI	ionización por choque de electrones (en EM)
ESI	ionización por electropulverización (en EM)
Et	etilo
CG-EM	cromatografía de gases-espectroscopía de masas acopladas
h	hora(s)

HPLC	cromatografía líquida de alta presión, alta resolución
conc.	concentrado
CL-EM	cromatografía líquida-espectroscopía de masas acopladas
Proc.	Procedimiento
min	minuto(s)
EM	espectroscopía de masas
RMN	espectroscopía de resonancia nuclear
T_R	tiempo de retención (en HPLC)
TA	temperatura ambiente
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano

Procedimientos de CL-EM, CG-EM y HPLC:

Procedimiento 1 (CL-EM):

Instrumento: Micromass Platform LCZ con HPLC Agilent Serie 1100; columna: Thermo Hypersil GOLD 3 µ, 20 mm x 4 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%; gradiente: 0,0 min a 100% de A → 0,2 min a 100% de A → 2,9 min a 30% de A → 3,1 min a 10% de A → 5,5 min a 10% de A; estufa: 50°C; flujo: 0,8 ml/min; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 2 (CL-EM):

Tipo de dispositivo de EM: Micromass ZQ; tipo de dispositivo de HPLC: HP 1100 Series; UV DAD; columna: Phenomenex Gemini 3µ de 30 mm x 3,00 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%; gradiente: 0,0 min a 90% de A → 2,5 min a 30% de A → 3,0 min a 5% de A → 4,5 min a 5% de A; flujo: 0,0

min a 1 ml/min → 2,5 min/3,0 min/4,5 min a 2 ml/min; estufa: 50ºC; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 3 (CL-EM):

Instrumento: Micromass Quattro LCZ con HPLC Agilent Serie 1100; columna: Phenomenex Synergi 2µ, Hydro-RP Mercury de 20 mm x 4 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%; gradiente: 0,0 min a 90% de A → 2,5 min a 30% de A → 3,0 min a 5% de A → 4,5 min a 5% de A; flujo: 0,0 min a 1 ml/min → 2,5 min/3,0 min/4,5 min a 2 ml/min; estufa: 50ºC; detección UV: 208-400 nm.

Procedimiento 4 (CL-EM):

Tipo de dispositivo de EM: Micromass ZQ; tipo de dispositivo de HPLC: Waters Alliance 2795; columna; Phenomenex Synergi 2µ Hydro-RP Mercury de 20 mm x 4 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%; gradiente: 0,0 min a 90% de A → 2,5 min a 30% de A → 3,0 min a 5% de A → 4,5 min a 5% de A; flujo: 0,0 min a 1 ml/min → 2,5 min/3,0 min/4,5 min a 2 ml/min; estufa: 50ºC; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 5 (CL-EM):

Tipo de dispositivo de EM: Micromass ZQ; tipo de dispositivo de HPLC: HP 1100 Series; UV DAD; columna: Phenomenex Synergi 2µ Hydro-RP Mercury de 20 mm x 4 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%; gradiente: 0,0 min a 90% de A → 2,5 min a 30% de A → 3,0 min a 5% de A → 4,5 min a 5% de A; flujo: 0,0 min a 1 ml/min → 2,5 min/3,0 min/4,5 min a 2 ml/min; estufa:

50ºC; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 6 (CL-EM):

Tipo de dispositivo de EM: Waters ZQ; tipo de dispositivo de HPLC: Agilent 1100 Series; UV DAD; columna: Thermo Hypersil GOLD 3µ de 20 mm x 4 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%; gradiente: 0,0 min a 100% de A → 3,0 min a 10% de A → 4,0 min a 10% de A → 4,1 min a 100% de A; flujo: 2,5 ml/min; estufa: 55ºC; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 7 (CL-EM):

Tipo de dispositivo de EM: Micromass ZQ; tipo de dispositivo de HPLC: Waters Alliance 2795; columna: Phenomenex Synergi 2,5 µ MAX-RP 100A Mercury de 20 mm x 4 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%; gradiente: 0,0 min a 90% de A → 0,1 min a 90% de A → 3,0 min a 5% de A → 4,0 min a 5% de A → 4,01 min a 90% de A; flujo: 2 ml/min; estufa: 50ºC; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 8 (CL-EM):

Instrumento: Micromass Quattro Micro MS con HPLC Agilent Serie 1100; columna: Thermo Hypersil GOLD 3µ de 20 mm x 4 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%; gradiente: 0,0 min a 100% de A → 3,0 min a 10% de A → 4,0 min a 10% de A → 4,01 min a 100% de A (flujo 2,5 ml/min) → 5,00 min a 100% de A; estufa: 50ºC; flujo: 2 ml/min; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 9 (CL-EM):

Instrumento: Micromass Quattro LCZ con HPLC Agilent Serie 1100;

columna; Phenomenex Synergi 2,5µ con MAX-RP 100A Mercury de 20 mm x 4 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%; gradiente: 0,0 min a 90% de A → 0,1 min a 90% de A → 3,0 min a 5% de A → 4,0 min a 50% de A → 4,1 min a 90% de A; flujo; 2 ml/min; estufa: 50ºC; detección UV: 208-400 nm.

Procedimiento 10 (CL-EM):

Instrumento: Micromass QuattroPremier con Waters UPLC Acquity; columna: Thermo Hypersil GOLD 1,9µ de 50 mm x 1 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%; gradiente: 0,0 min a 90% de A → 0,1 min a 90% de A → 1,5 min a 10% de A → 2,2 min a 10% de A; flujo: 0,33 ml/min; estufa: 50ºC; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 11 (HPLC):

Instrumento: HP 1100 con detección DAD; columna: Kromasil 100 RP-18 de 60 mm x 2,1 mm, 3,5 µm; eluyente A: 5 ml de $HClO_4$ (al 70%)/litro de agua, eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0 min a 2% de B → 0,5 min a 2% de B → 4,5 min a 90% de B → 6,5 min a 90% de B → 6,7 min a 2% de B → 7,5 min a 2% de B; flujo: 0,75 ml/min; temperatura de columna: 30ºC; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 12 (HPLC):

Columna: Kromasil 100 C18 5 µm de 250 mm x 20 mm; eluyente A: ácido trifluoroacético al 0,2%, eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0,0 min a 95% de A → 10 min a 5% de A → 15 min a 5% de A → 15,1 min a 95% de A → 20 min a 95% de A; estufa: 30ºC; flujo: 25 ml/min; detección UV: 240 nm.

Procedimiento 13 (CL-EM):

Instrumento: Micromass Quattro LCZ con HPLC Agilent Serie 1100;

columna: Phenomenex Onyx Monolithic C18 de 100 mm x 3 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%; gradiente: 0,0 min a 90% de A → 2 min a 65% de A → 4,5 min a 5% de A → 6 min a 5% de A; flujo: 2 ml/min; estufa: 40°C; detección UV: 208-400 nm.

Procedimiento 14 (CG-EM):

Instrumento: Micromass GCT, GC6890; columna: Restek RTX-35 de 15 m x 200 µm x 0,33 µm; flujo constante con helio: 0,88 ml/min; estufa: 70°C; entrada: 250°C; gradiente: 70°C, 30°C/min → 310°C (mantener 3 min).

Procedimiento 15 (HPLC preparativa):

Columna: Chromatorex C18 5 µm de 250 mm x 20 mm; eluyente A: solución acuosa de diisopropiletilamina al 0,1%, eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0,0 min a 60% de A → 4 min a 60% de A; estufa: 30°C; flujo: 25 ml/min; detección UV: 260 nm.

Procedimiento 16 (CL-EM preparativo):

Instrumento de EM: Waters ZQ 2000; instrumento de HPLC: Agilent 1100, conexión de dos columnas; automuestreador: HTC PAL; columna: YMC-ODS-AQ de 50 mm x 4,6 mm, 3,0 µm; eluyente A: agua + ácido fórmico al 0,1%, eluyente B: acetonitrilo + ácido fórmico al 0,1%; gradiente: 0,0 min a 100% de A → 0,2 min a 95% de A → 1,8 min a 25% de A → 1,9 min a 10% de A → 2,0 min a 5% de A → 3,2 min a 5% de A → 3,21 min a 100% de A → 3,35 min a 100% de A; estufa: 40°C; flujo: 3,0 ml/min; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 17 (HPLC preparativa):

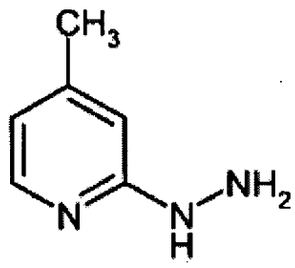
Columna: Kromasil 100 C18 5 µm de 250 mm x 20 mm; eluyente A: solución acuosa de diisopropiletilamina al 0,1%, eluyente B: acetonitrilo;

gradiente: 0,0 min a 95% de A → 10 min a 65% de A → 10,1 min a 95% de A → 15 min a 95% de A; estufa: 40ºC; flujo: 25 ml/min; detección UV: 210 nm.

Compuestos de partida e intermedios

Ejemplo 1A

2-Hidrazino-4-metilpiridina



Se disponen 3,33 g (30,0 mmol) de 2-fluoro-4-metilpiridina en 40 ml de 2-etoxietanol, se mezcla la solución con 14,6 ml (15,0 g, 300 mmol) de hidrato de hidrazina y se agita la preparación a ebullición (150ºC de temperatura de baño) durante 16 h. Se concentra después la solución de reacción en rotavapor, se añade el residuo a 100 ml de agua y se extrae con acetato de etilo (tres veces con 100 ml cada vez). Se secan las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran. Se seca el residuo obtenido a vacío.

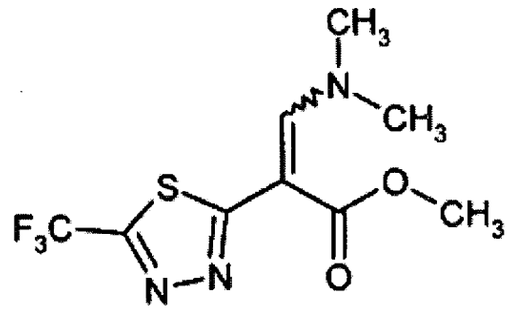
Rendimiento: 1,90 g (5% d.t.).

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ= 7,83 (d, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,38 (d, 1H), 4,04 (s, 2H), 2,17 (s, 3H).

CL-EM (procedimiento 1): T_R= 0,80 min; EM (ESIpos): m/z= 124 $[M+H]^+$.

Ejemplo 2A

Éster metílico del ácido 3-(dimetilamino)-2-[5-(trifluorometil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]acrílico



Se calientan 3,05 g (13,5 mmol) de éster metílico del ácido 5-(trifluorometil)-1,3,4-tiadiazol-2-ilacético [para la preparación, véase el documento DE 4240168-A1] en 6,9 ml (40,5 mmol) de dimetilformamida-dietilacetal a 100ºC durante una noche. Después de enfriar, se concentra y se purifica el residuo mediante HPLC preparativa (columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua).

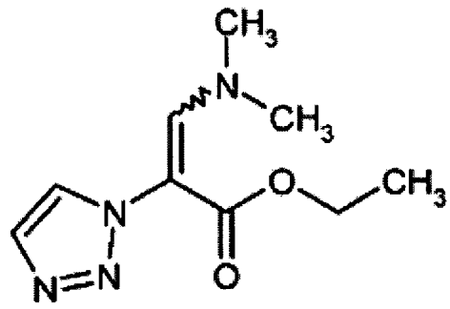
Rendimiento: 2,8 g (74% d.t.).

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ= 8,28 (s, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,32 (s, 6H).

CL-EM (procedimiento 4): T_R= 1,88 min; EM (ESIpos): m/z= 282 $[M+H]^+$.

Ejemplo 3A

Éster etílico del ácido 3-(dimetilamino)-2-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)acrílico



Se realiza la síntesis del compuesto del título análogamente al ejemplo 2A, a partir de 1,00 g (6,45 mmol) de éster etílico del ácido 2-(1*H*-1,2,3-triazol-

1-il)acético.

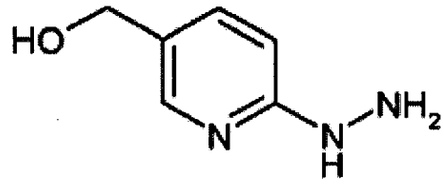
Rendimiento: 1,4 g (100% d.t.).

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ= 8,10 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,65 (s, 1H), 4,03 (c, 2H), 3,06 (s a, 3H), 2,10 (s a, 3H), 1,12 (t, 3H).

CL-EM (procedimiento 5): T_R= 1,40 min; EM (ESIpos): m/z= 211 $[M+H]^+$.

Ejemplo 4A

(6-Hidrazinopiridin-3-il)metanol



Se disponen 220,0 g (1,5 mol) de (6-cloropiridin-3-il)metanol [Evans *et al.*, Organic Letters 2001, 19, 3009-3012] en 746 ml (767,1 g, 15,3 mol) de hidrato de hidrazina y se agita a una temperatura de baño de 150ºC durante 5 h. Se concentra la mezcla de reacción a vacío, se recoge el residuo con 500 ml de agua y se añaden 86,0 g (1,5 mol) de hidróxido de potasio. Se agita durante 15 min, se elimina entonces el agua en rotavapor casi completamente y se destila azeotrópicamente el resto de agua varias veces con tolueno. Se agita el residuo oleoso en etanol, se enfría a aproximadamente 10ºC, se separa por filtración el cloruro de potasio precipitado, se concentra el filtrado, se mezcla el residuo con dietiléter y se agita. A continuación, se separa por filtración el producto, se lava la torta de filtrado con dietiléter y se secan los cristales a vacío.

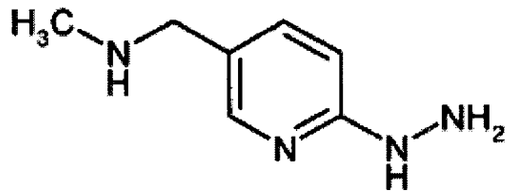
Rendimiento: 149,0 g (68% d.t.).

CL-EM (procedimiento 1): T_R= 0,46 min; EM (ESIpos): m/z= 140 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ= 7,91 (d, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,29 (s, 1H), 6,66 (d, 1H), 4,94 (s a, 1H), 4,34-4,28 (m, 2H), 4,04 (s a, 2H).

Ejemplo 5A

1-(6-Hidrazinopiridin-3-il)-*N*-metilmetanamina

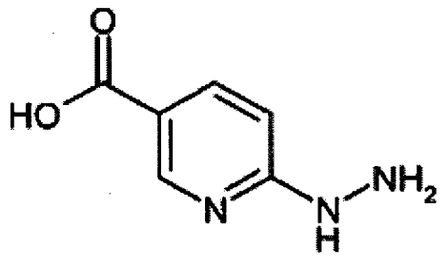


Se disponen 1,0 g (6,4 mmol) de 1-(6-cloropiridin-3-il)-*N*-metilmetanamina [para la preparación, véase el documento EP 0556684-A1] en 1,5 ml (1,6 g, 31,9 mmol) de hidrato de hidrazina y se agita durante 12 h a ebullición a una temperatura de baño de 150ºC. Se concentra la solución de reacción enfriada y se seca el residuo a vacío. Se obtienen 1,1 g del compuesto del título, que se utiliza sin purificación adicional.

CL-EM (procedimiento 1): T_R= 0,52 min; EM (ESIpos): m/z= 153 $[M+H]^+$.

Ejemplo 6A

Ácido 6-hidrazinonicotínico



Se disponen 5,0 g (31,7 mmol) de ácido 6-cloronicotínico y 30,9 ml (31,8 g, 634,7 mmol) de hidrato de hidrazina en 10 ml de etanol y se agita durante 16 h a ebullición a 100ºC de temperatura de baño. Se separan por destilación el

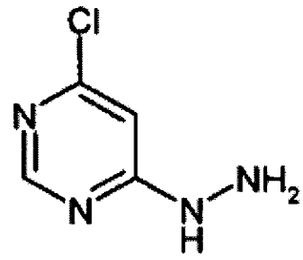
disolvente y el hidrato de hidrazina en exceso en rotavapor, se recoge el residuo en agua, a continuación se mezcla con 1,8 g (31,7 mmol) de hidróxido de potasio y se agita durante 15 min. Se elimina completamente el disolvente en rotavapor, se seca el residuo a vacío y se obtienen 7,5 g de producto bruto, que se hace reaccionar adicionalmente como tal.

CL-EM (procedimiento 1): T_R= 0,48 min; EM (ESIpos): m/z 154 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ= 8,49 (d, 1H), 7,89 (s a, 1H), 7,84 (dd, 1H), 6,63 (d, 1H), 5,37 (s a, 2H).

Ejemplo 7A

4-Cloro-6-hidrazinopirimidina



Se añaden gota a gota con agitación 11,8 ml (12,1 g, 241,6 mmol) de hidrato de hidrazina a TA a una solución de 20,0 g (134,3 mmol) de 4,6-dicloropirimidina en 300 ml de etanol. Si aparece turbidez de la solución durante la dosificación del hidrato de hidrazina, se añade etanol adicional (aprox. 400 ml). Se agita después la solución de reacción durante 12 h a TA. Para el procesamiento, se separa por filtración el sólido precipitado, se lava la torta de filtrado dos veces con 150 ml de agua cada vez y dos veces con 100 ml de dietiléter cada vez y se seca el producto a vacío. Se obtiene a partir de las aguas madre concentradas una fracción de producto cristalino adicional.

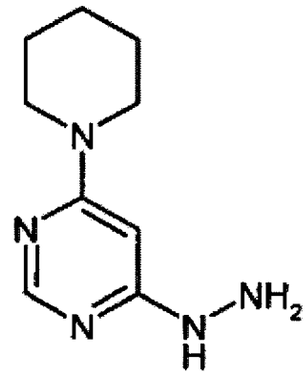
Rendimiento: 16,8 g (87% d.t.).

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

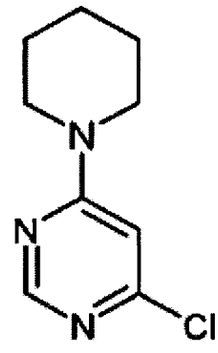
^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ= 8,81 (s, 1H), 8,17 (s a, 1H), 6,75 (s, 1H), 4,48 (s a, 2H).

Ejemplo 8A

4-Hidrazino-6-piperidin-1-ilpirimidina



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



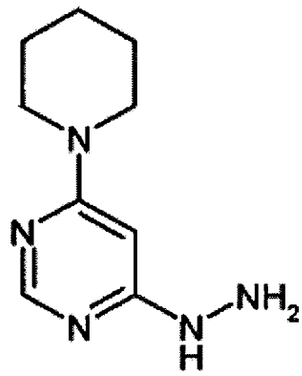
Se agita una mezcla de 10,0 g (67,1 mmol) de 4,6-dicloropirimidina y 5,7 g (67,1 mmol) de piperidina en 100 ml de agua durante 16 h a una temperatura de baño de 115ºC. Después de enfriar a TA, se separa por filtración el sedimento, se lava con agua y se seca a vacío.

Rendimiento: 6,4 g (47% d.t.).

CL-EM (procedimiento 4): T_R= 2,16 min; EM (ESIpos): m/z= 198 $[M+H]^+$.

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

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



Se añaden gota a gota con agitación 17,7 ml (18,2 g, 364,2 mmol) de hidrato de hidrazina a TA a una solución de 6,0 g (30,4 mmol) de 4-cloro-6-piperidin-1-ilpirimidina en 50 ml de etanol. Se agita después la solución de reacción durante 16 h a 80ºC. Para el procesamiento, se concentra a vacío, se agita el residuo en agua, se separa por filtración el sólido precipitado, se lava la torta de filtrado dos veces con 150 ml de agua cada vez y dos veces con 100 ml de dietiléter cada vez, y se seca el producto a vacío.

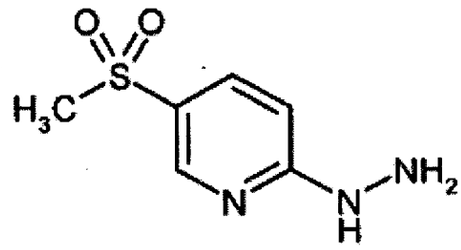
Rendimiento: 4,0 g (69% d.t.).

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

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

Ejemplo 9A

2-Hidrazino-5-(metilsulfonil)piridina



Se mezclan 2,0 g (8,5 mmol) de 2,5-bis(metilsulfonil)piridina [Woods *et al.*, J. Heterocycl. Chem. 1984, 21, 97-101] en 15 ml de etanol con 1,7 ml (1,7 g, 34,0 mmol) de hidrato de hidrazina y se agita a reflujo durante 4 h. Para el procesamiento, se enfría la solución de reacción a 15°C, se separa por filtración el sólido precipitado, se lava la torta de filtrado con etanol y dietiléter y se seca el producto a vacío.

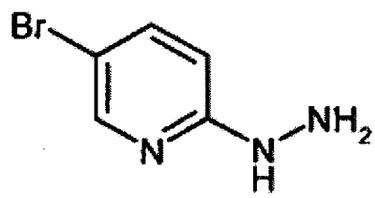
Rendimiento: 1,4 g (89% d.t.).

CL-EM (procedimiento 1): T_R= 0,51 min; EM (ESIpos): m/z= 188 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ= 8,56 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 7,81 (dd, 1H), 6,79 (d, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,11 (s, 3H).

Ejemplo 10A

5-Bromo-2-hidrazinopiridina



Se mezcla una solución de 1,8 g (9,5 mmol) de 5-bromo-2-cloropiridina en 25 ml de etanol a TA con agitación con 9,3 ml (9,5 g, 190,2 mmol) de hidrato de hidrazina y se agita entonces durante 46 h a 90°C. Después de concentrar la mezcla de reacción a vacío, se agita el residuo en agua, se separa por filtración el sólido, se lava con agua y dietiléter y se seca a vacío.

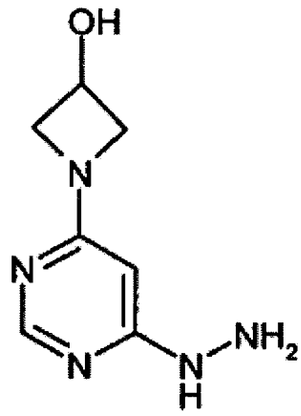
Rendimiento: 0,8 g (44% d.t.).

CL-EM (procedimiento 8): T_R= 0,50 min; EM (ESIpos): m/z= 188 $[M+H]^+$.

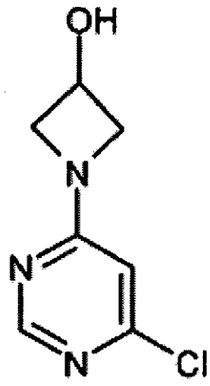
^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ= 8,02 (d, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,58 (dd, 1H), 6,69 (d, 1H), 4,16 (s, 2H).

Ejemplo 11A

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



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



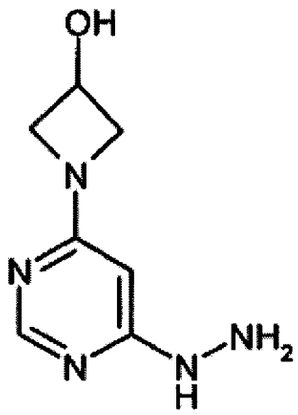
Se disponen 7,2 g (48,7 mmol) de 2,4-dicloropirimidina en 140 ml de agua. Se añaden 5,3 g (48,7 mmol) de clorhidrato de 3-hidroxiazetidina y 48,7 ml de lejía de sosa 1 N y se calienta durante 72 h a 90ºC (siendo observable la

2,4-dicloropirimidina como volátil y sedimentando cristalina en el enfriador). Se elimina el disolvente a vacío, se seca el residuo y se obtienen 10,4 g del producto bruto, que se hace reaccionar sin purificación adicional.

CL-EM (procedimiento 10): T_R= 0,36 min; EM (ESIpos): m/z= 186 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ= 8,29 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 4,63-4,57 (m, 1H), 4,26 (t, 2H), 3,82-3,75 (m, 2H).

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



Se disponen 960 mg (5,2 mmol) de 1-(6-cloropirimidin-4-il)azetidin-3-ol y 2,5 ml (51,7 mmol) de hidrato de hidrazina en una mezcla de 10 ml de etanol y 10 ml de THF. Se hacen reaccionar durante 1 h a 130ºC en un microondas en modo sencillo (CEM Explorer). Se concentra la mezcla aproximadamente a 20-50% del volumen líquido original y se deja reposar durante 48 h a TA. Se decanta el sobrenadante del sólido formado y se lava el sólido tres veces respectivamente con 1,5 ml de etanol frío. Se seca a alto vacío.

Rendimiento: 300 mg (32% d.t.).

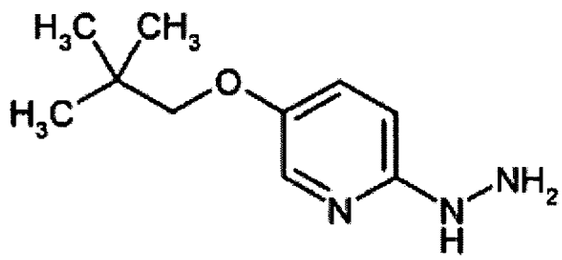
CL-EM (procedimiento 8): T_R= 0,23 min; EM (ESIpos): m/z= 182 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ= 7,88 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 5,68 (s a,

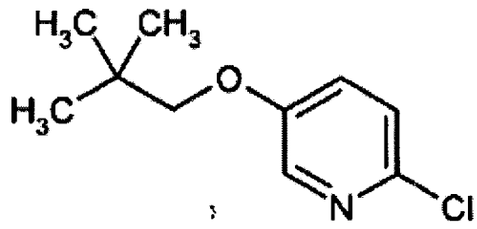
1H), 5,52 (s, 1H), 4,55 (s a, 1H), 4,18-4,06 (m, 4H), 3,65-3,60 (m, 2H).

Ejemplo 12A

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



Etapa a): 2-Cloro-5-(2,2-dimetilpropoxi)piridina



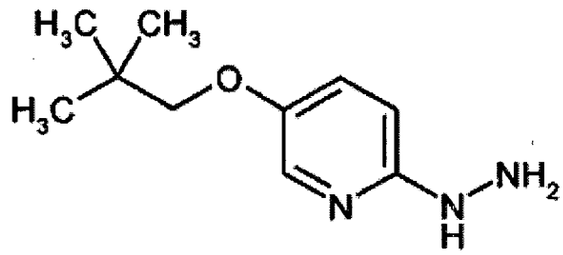
Se dividen 5,2 g (40,0 mmol) de 6-cloropiridin-3-ol, 11,9 g (60,0 mmol) de 1-yodo-2,2-dimetilpropano, 19,6 g (60,0 mmol) de carbonato de cesio y 120 ml de dietilenglicoldimetiléter en cinco porciones respectivamente de igual tamaño y se hacen reaccionar en porciones en un microondas en modo sencillo (CEM Explorer) a 160ºC durante 4 h. Se combinan después las cinco mezclas de reacción obtenidas, se separa por filtración el sólido, se lava el sólido con dietilenglicoldimetiléter y se combinan filtrado y soluciones de lavado. Se elimina la mayoría del disolvente y se mezcla la solución concentrada (aprox. 50 ml) con 300 ml de agua. Se agita durante 30 min, se separa por filtración el sólido obtenido, se lava una vez con agua y se seca a alto vacío.

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

CL-EM (procedimiento 8): T_R= 2,47 min; EM (ESIpos): m/z= 200 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ= 8,05 (d, 1H), 7,25-7,15 (m, 2H), 3,61 (s, 2H), 1,03 (s, 9H).

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



Se dividen 6,2 g (30,8 mmol) de 2-cloro-5-(2,2-dimetilpropoxi)piridina conjuntamente con 60 ml (1,2 mol) de hidrato de hidrazina en cuatro porciones respectivamente de igual tamaño y se mezclan respectivamente con 10 ml de etanol. Se hace reaccionar cada porción en un microondas en modo sencillo (CEM Explorer) a 170ºC (200 vatios) respectivamente durante 12 h. Se combinan después las cuatro mezclas y se elimina el disolvente. Se recoge el residuo en acetato de etilo y se lava una vez con solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y solución saturada de cloruro de sodio. Se seca sobre sulfato de magnesio y se elimina el disolvente a vacío.

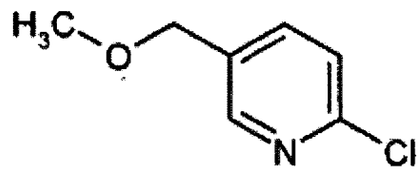
Rendimiento: 6,0 g (76% d.t.).

CL-EM (procedimiento 8): T_R= 1,28 min; EM (ESIpos): m/z= 196 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ= 7,84 (s, 1H), 7,17 (dd, 1H), 6,68 (d, 1H), 5,54 (s a, 1H), 3,80 (s a, 2H), 3,56 (s, 2H), 1,02 (s, 9H).

Ejemplo 13A

2-Cloro-5-(metoximetil)piridina



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

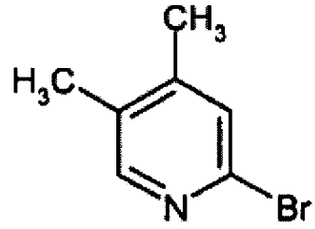
Rendimiento: 2,2 g (68% d.t.).

CL-EM (procedimiento 1): T_R= 2,62 min; EM (ESIpos): m/z= 158 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ= 8,34 (d, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,32 (d, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,41 (s, 3H).

Ejemplo 14A

2-Bromo-4,5-dimetilpiridina



Se disponen 71,3 g (0,8 mol) de 2-(dimetilamino)etanol en 500 ml de n-hexano y se enfría a 0ºC. Se añade lentamente 1,0 l (1,6 mol) de solución de n-butil-litio (1,6 M en n-hexano) y se agita durante 15 min a 0ºC. Se añade

entonces gota a gota una solución de 17,9 g (166,7 mmol) de 3,4-lutidina en 500 ml de n-hexano y se agita durante 1 h a 0ºC. A continuación, se enfría a -78ºC y se mezcla con una solución de 331,7 g (1,0 mol) de tetrabromometanol en 1,0 l de THF. Se agita después durante 1 h a -78ºC y se deja calentar después la mezcla de reacción a TA. Se enfría de nuevo a 0ºC y se añade gota a gota lentamente 1,5 l de agua. Se separan las fases, se lava la fase orgánica con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a vacío. Se prepurifica el residuo en primer lugar en aprox. 1 kg de gel de sílice (fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo 9:1, después 7:3). Se combinan las fracciones que contienen producto y se concentran a vacío. Se purifica entonces el residuo otra vez en gel de sílice (fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo 9:1). El producto así obtenido contiene aprox. 10% del regioisómero 2-bromo-3,4-dimetilpiridina.

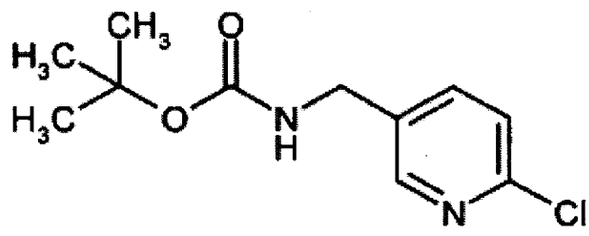
Rendimiento: 6,7 g (20% d.t.).

CG-EM (procedimiento 14): T_R= 4,24 min; EM (ESIpos): m/z= 187 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ= 8,07 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,18 (s, 3H).

Ejemplo 15A

[(6-Cloropiridin-3-il)metil]carbamato de *terc*-butilo



Se disponen 25,0 g (175,3 mmol) de 5-aminometil-2-cloropiridina en 175

ml de diclorometano. Se añaden 175 ml de lejía de sosa al 10% y se añade gota a gota una solución de 38,3 g (175,3 mmol) de bicarbonato de di-*terc*-butilo en 175 ml de diclorometano. Se agita durante 16 h a TA. Se diluye entonces con 175 ml de diclorometano, se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa con 175 ml de diclorometano. Se secan las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio y se concentran a vacío. Se seca el producto a alto vacío.

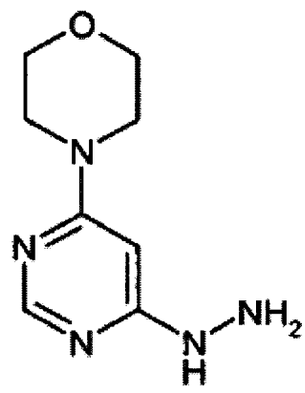
Rendimiento: 42,0 g (99% d.t.).

CL-EM (procedimiento 7): T_R=1,58 min; EM (ESIpos): m/z= 243 $[M+H]^+$.

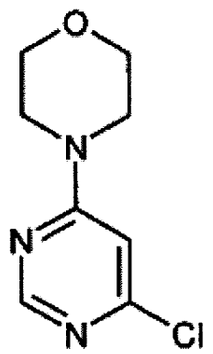
^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ= 8,31 (d, 1H), 7,61 (dd, 1H), 7,30 (d, 1H), 4,99 (s a, 1H), 4,30 (d, 2H), 1,46 (s, 9H).

Ejemplo 16A

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



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



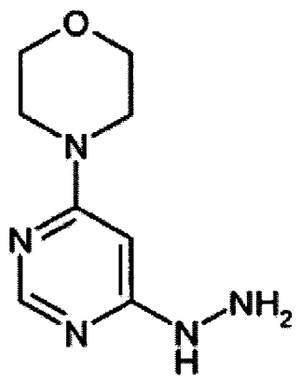
Se disponen 45,0 g (302,1 mmol) de 4,6-dicloropirimidina en 450 ml de agua. Se añaden 26,3 g (302,1 mmol) de morfolina y se agita durante 16 h a 90ºC. Se enfría después a 0ºC y se separa por filtración el sedimento generado. Se lava el sedimento una vez con 50 ml de agua y se seca al aire.

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

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

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ= 8,35 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 3,62 (s, 8H).

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



Se disponen 53,0 g (2,7 mmol) de 4-(6-cloropirimidin-4-il)morfolina en 260 ml de etanol. Se añaden 132,9 g (2,7 mmol) de hidrato de hidrazina y se agita durante 16 h a reflujo. Se enfría después a TA y se elimina por destilación

aprox. la mitad del disolvente. Se enfría a 0ºC y se separa por filtración el sólido generado. Se lava con etanol frío y se seca el sólido en primer lugar al aire y a continuación a vacío.

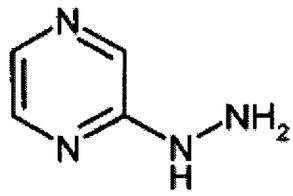
Rendimiento: 35,0 g (68% d.t.).

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

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ= 7,94 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,15 (s, 2H), 3,66-3,60 (m, 4H), 3,45-3,37 (m, 4H).

Ejemplo 17A

2-Hidrazinopirazina



Se añaden gota a gota 20,0 g (174,6 mmol) de 2-cloropirazina a 60,0 ml (61,7 g, 1,2 mol) de hidrato de hidrazina. Se agita durante 45 min a 120ºC de temperatura de baño. Para el procesamiento, se deja reposar la mezcla de reacción enfriada durante 12 h a 2ºC, se separan por filtración los cristales precipitados y se lava la torta de filtrado dos veces con éter de petróleo. Se recristaliza el residuo a continuación con tolueno.

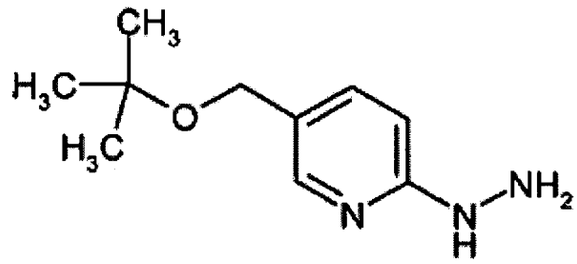
Rendimiento: 6,5 g (34% d.t.).

CL-EM (procedimiento 1): T_R= 0,49 min; EM (ESIpos): m/z= 111 $[M+H]^+$.

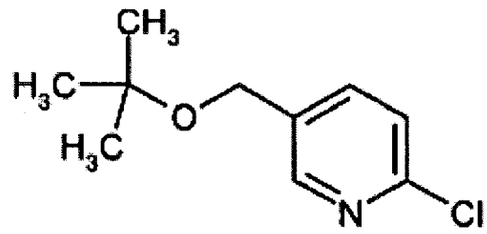
^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ= 8,11 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 4,29 (s a, 2H).

Ejemplo 18A

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



Etapa a): 5-(*terc*-Butoximetil)-2-cloropiridina



Se disponen 7,2 g (50,0 mmol) de (6-cloropiridin-3-il)metanol en 50 ml de diclorometano. Se añaden 25,1 g (115,0 mmol) de bicarbonato de di-*terc*-butilo y 1,2 g (5,0 mmol) de perclorato de magnesio y se agita durante 24 h a 40°C. Se enfría entonces a TA, se añaden otros 12,5 g (87,1 mmol) de bicarbonato de di-*terc*-butilo, así como 600 mg (2,7 mmol) de perclorato de magnesio y se agita de nuevo durante 2,5 h a reflujo. Se añaden otra vez 12,5 g (87,1 mmol) de bicarbonato de di-*terc*-butilo y se agita otras 3 h a reflujo. Se diluye después con diclorometano y se lava una vez con agua y una vez con solución saturada de cloruro de sodio. Se seca sobre sulfato de magnesio, se concentra y se purifica el residuo por cromatografía en columna en gel de sílice (fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo 85:15).

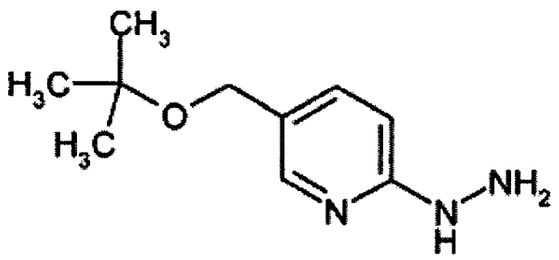
Rendimiento: 7,9 g (79% d.t.).

CL-EM (procedimiento 10): T_R= 1,12 min; EM (ESIpos): m/z= 200 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ= 8,36 (d, 1H), 7,78 (dd, 1H), 6,98 (d,

1H), 4,45 (s, 2H), 1,22 (s, 9H).

Etapa b): 5-(*terc*-Butoximetil)-2-hidrazinopiridina



Se dividen 7,9 g (39,6 mmol) de 5-(*terc*-butoximetil)-2-cloroiridina junto con 19,8 g (395,6 mmol) de hidrato de hidrazina en tres porciones respectivamente de igual tamaño y se mezclan respectivamente con 15 ml de etanol. Se hace reaccionar cada porción en un microondas en modo sencillo (CEM Explorer) a 170°C respectivamente durante 4 h. Se combinan después las tres mezclas y se elimina el disolvente. Se recoge el residuo en acetato e etilo y se lava una vez con solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio. Se extrae la fase acuosa una vez con acetato de etilo. Se combinan ambas fases de acetato de etilo y se lavan una vez con solución saturada de cloruro de sodio. Se seca sobre sulfato de magnesio y se elimina el disolvente. Se agita en éter de petróleo el residuo obtenido y se separa por filtración el sólido.

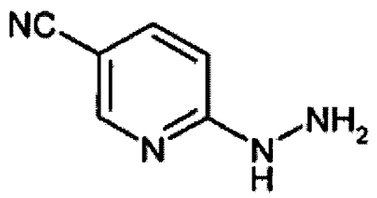
Rendimiento: 1,6 g (21% d.t.).

CL-EM (procedimiento 10): T_R= 0,77 min; EM (ESIpos): m/z= 196 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ= 8,08 (s, 1H), 7,50 (dd, 1H), 6,68 (d, 1H), 5,77 (s a, 1H), 4,32 (s, 2H), 3,80 (s a, 2H), 1,28 (s, 9H).

Ejemplo 19A

6-Hidrazinopiridin-3-carbonitrilo



Se agitan 2,0 g (14,4 mmol) de nitrilo de ácido 6-cloronicotínico en 7,0 ml (7,3 g, 144,4 mmol) de hidrato de hidrazina durante 15 min a 100ºC de temperatura de baño. Se diluye la mezcla de reacción enfriada a TA con agua y se agita durante 30 min a TA. Se separa por filtración el sedimento precipitado, se lava la torta de filtrado con agua, se secan los cristales durante una noche al aire y se recristalizan en acetato de etilo.

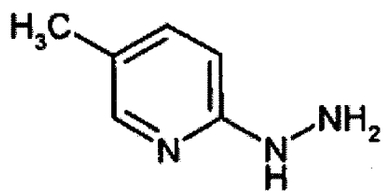
Rendimiento: 1,5 g (80% d.t.).

CL-EM (procedimiento 1): T_R= 0,51 min; EM (ESIpos): m/z= 135 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6)= 8,56 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,73 (d, 1H), 6,75 (m, 1H), 4,42 (s, 1H).

Ejemplo 20A

2-Hidrazino-5-metilpiridina



Se agitan 1,0 g (7,8 mmol) de 2-cloro-5-metilpiridina en 5,7 ml (5,9 g, 117,6 mmol) de hidrato de hidrazina durante 12 h a reflujo. Se mezcla la mezcla de reacción enfriada con 10 ml de etilenglicolmonoetiléter y se elimina completamente el disolvente a continuación en rotavapor. Se repite esta etapa operativa dos veces, se mezcla el residuo entonces con diclorometano, se

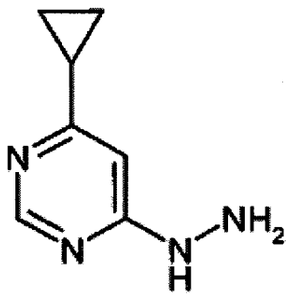
separa por filtración el sedimento, se concentra el filtrado a vacío y se seca el residuo a vacío.

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

CL-EM (procedimiento 8): T_R= 0,35 min; EM (ESIpos): m/z= 124 $[M+H]^+$.

Ejemplo 21A

4-Ciclopropil-6-hidrazinopirimidina



Se agitan 1,6 g (6,9 mmol) de 4-cloro-6-ciclopropilpirimidina [documento FR 1.519.069 (1966), Chem. Abstr. 71, 49965y, 1969] y 3,4 ml (3,5 g, 69,0 mmol) de hidrato de hidrazina durante 16 h a una temperatura de baño de 90°C. Se mezcla la mezcla de reacción enfriada con etilenglicolmonoetiléter y se concentra a vacío. Se repite una vez este procedimiento. Se somete a cromatografía el residuo a continuación en gel de sílice 60 (fase móvil: acetonitrilo/agua 8:2).

Rendimiento: 0,8 g (69% d.t.).

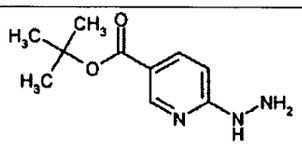
CG-EM (procedimiento 14): T_R= 5,72 min; EM (ESIpos): m/z= 151 $[M+H]^+$.

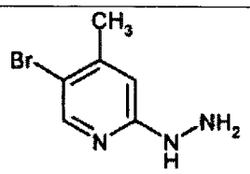
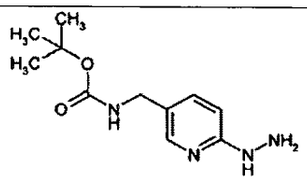
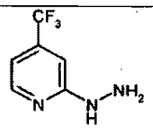
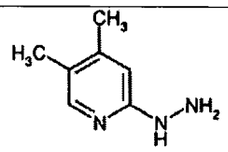
^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ= 8,33 (s a, 1H), 8,19 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 4,85 (s a, 2H), 1,90-1,87 (m, 1H), 0,96-0,85 (m, 4H).

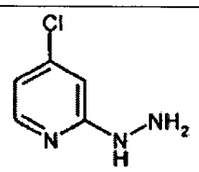
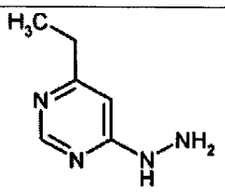
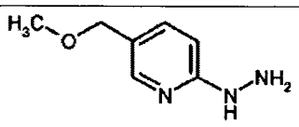
De modo análogo, se preparan los compuestos citados en la siguiente Tabla 1 a partir del reactante dado según las siguientes instrucciones:

Se usa hidrato de hidrazina o una solución 1 M de hidrazina en THF. La reacción puede realizarse también en un microondas en modo sencillo (CEM Explorer o Emrys Optimizer), típicamente en etanol o THF a 150ºC durante un intervalo de aprox. 15 min a 4 h. Se realiza la purificación como se describe en la síntesis del ejemplo 9A o de modo similar, por ejemplo, mediante lavado del sólido precipitado con agua y recristalización con acetato de etilo o mediante agitación con acetato de etilo o éter de petróleo. El hidrato de hidrazina en exceso puede eliminarse mediante recogida del producto bruto, por ejemplo en acetato de etilo, y lavado con solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio.

Tabla 1

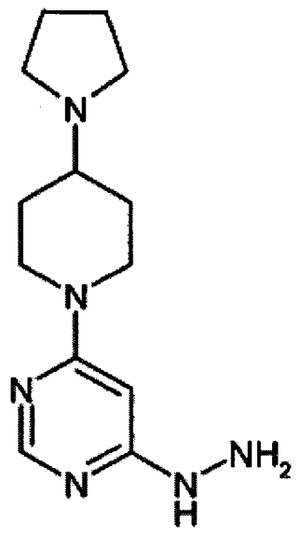
Nº ejemplo	**Estructura**	**Reactante: síntesis análoga al [ejemplo]; rendimiento (% d.t.)**	**EM (ESI) $[M+H]^+$; CL-EM/ CG-EM (procedimiento)**	**^{1}H-RMN (400 MHz)**
22A		Éster *terc*-butílico del ácido 6-cloronicotínico [19A] 93%	m/z= 210 T_R= 2,28 min (1)	(DMSO-d_6): δ= 8,48 (d, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,82 (dd, 1H), 6,70 (d, 1H), 4,35 (s, 2H), 1,50 (s, 9H)

Nº ejemplo	Estructura	Reactante: síntesis análoga al [ejemplo]; rendimiento (% d.t.)	EM (ESI) $[M+H]^+$; CL-EM/ CG-EM (procedimiento)	^{1}H-RMN (400 MHz)
23A		5-Bromo-2-cloro-4-picolina [5A] 67%	m/z= 202; T_R= 0,86 min (8)	(DMSO-d_6): δ= 7,99 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 5,51 (s a, 1H), 4,11 (s a, 2H), 2,22 (s, 3H)
24A		15A [19A] 37%	m/z= 239; T_R= 1,00 min (8)	
25A		2-Cloro-4-(trifluorometil)-piridina [19A] 91%	m/z= 178; T_R= 0,27 min (10)	($CDCl_3$): δ= 8,23 (d, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,83 (dd, 1H), 6,30 (s a, 1H), 3,75 (s a, 2H)
26A		14A [19A] 65%	m/z= 138; T_R= 0,75 min (8)	($CDCl_3$): δ= 7,86 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 5,61 (s a, 1H), 3,72 (s a, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,12 (s, 3H)

Nº ejem-plo	Estructura	Reactante: síntesis análoga al [ejemplo]; rendimiento (% d.t.)	EM (ESI) $[M+H]^+$; CL-EM/ CG-EM (procedi-miento)	^{1}H-RMN (400 MHz)
27A		2,4-Dicloro-piridina [19A] 47%	m/z= 144; T_R= 0,23 min (8)	
28A		4-Cloro-6-etilpirimidina [documento US 5.468.751] [19A]	m/z= 139; T_R= 4,94 min (14)	
29A		13A [19A] 45%	m/z= 154; T_R= 0,20 min (6)	($CDCl_3$): δ= 8,08 (d, 1H), 7,50 (dd, 1H), 6,70 (d, 1H), 5,98 (s a, 1H), 4,33 (s, 2H), 3,72 (s a, 2H), 3,35 (s, 3H)

Ejemplo 30A

4-Hidrazino-6-(4-pirrolidin-1-ilpiperidin-1-il)pirimidina



Se agita una mezcla de 2,0 g (13,8 mmol) del compuesto del ejemplo 7A y 4,3 g (27,7 mmol) de 4-pirrolidin-1-ilpiperidina en 20 ml de agua durante 16 h a 100ºC. Se separa por filtración el sólido precipitado, se lava en primer lugar con etanol, después con dietiléter y se seca a vacío.

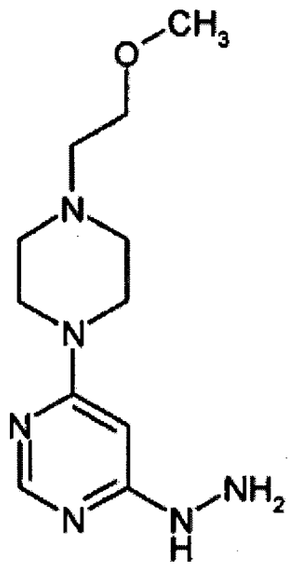
Rendimiento: 3,0 g (82% d.t.).

CL-EM (procedimiento 8): T_R= 0,21 min; EM (ESIpos): m/z= 263 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ= 7,92 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,17-4,07 (m, 4H), 2,95-2,85 (m, 2H), 2,54 (s, 2H), 2,52-2,46 (m, 2H), 2,24-2,15 (m, 1H), 1,90-1,80 (m, 2H), 1,71-1,61 (m, 4H), 1,39-1,24 (m, 2H).

Ejemplo 31A

4-Hidrazino-6-[4-(2-metoxietil)piperazin-1-il]pirimidina



Se agita una mezcla de 1,0 g (6,9 mmol) del compuesto del ejemplo 7A y 1,1 g (7,6 mmol) de 1-(2-metoxietil)piperazina en 10 ml de agua durante 2 h a 100ºC. Se añaden otros 0,9 g (6,2 mmol) de 1-(2-metoxietil)piperazina y se vuelve a agitar la mezcla de reacción durante 16 h a 100ºC. Después de concentrar a vacío, se agita el residuo en acetonitrilo. Se separa por filtración el sólido precipitado, se lava en primer lugar con etanol, después con dietiléter y se seca a vacío.

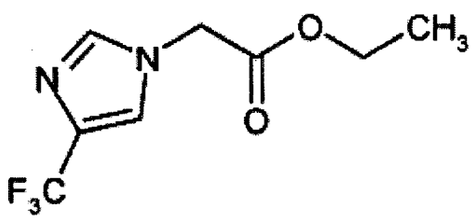
Rendimiento: 0,8 g (42% d.t.).

CL-EM (procedimiento 8): T_R= 0,22 min; EM (ESIpos): m/z= 253 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ= 7,93 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,14 (s, 2H), 3,50-3,40 (m, 6H), 3,24 (s, 3H), 2,47-2,39 (m, 4H).

Ejemplo 32A

Éster etílico del ácido [4-(trifluorometil)-1*H*-imidazol-1-il]acético



Se disponen 2,0 g (14,7 mmol) de 4-(trifluorometil)-1*H*-imidazol en 5,5 ml (4,7 g, 14,7 mmol) de solución de etilato de sodio al 21% en etanol y se mezclan con 1,8 ml (2,7 g, 16,2 mmol) de bromoacetato de etilo. Se agita la mezcla de reacción durante 16 h a TA. Para el procesamiento, se separa por filtración el sólido precipitado, se lava la torta de filtrado con etanol y se concentra el filtrado a vacío. Se mezcla el residuo con diisopropiléter, se filtra de nuevo, se vuelve a concentrar el filtrado en rotavapor y se seca el residuo a vacío. El producto precipita en forma de una mezcla 9:1 de ambos regioisómeros y se hace reaccionar adicionalmente como tal.

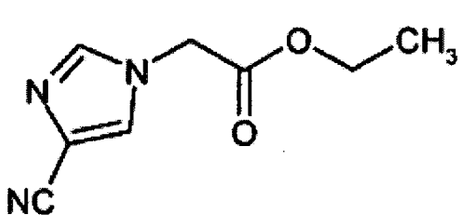
Rendimiento: 3,3 g (95% d.t.).

CL-EM (procedimiento 1): T_R= 1,75 min + 1,80 min; EM (ESIpos): m/z= 223 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ= 7,93 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 5,04 (s, 2H), [(5,07 (s, 2H)], 4,18 (c, 2H), [4,12 (c, 2H)], 1,22 (t, 3H), [1,19 (t, 3H)].

Ejemplo 33A

Éster etílico del ácido [4-ciano-1*H*-imidazol-1-il]acético



Se disponen 3,3 g (35,3 mmol) de 1*H*-imidazol-4-carbonitrilo [Matthews *et al.*, J. Org. Chem. 1986, 51, 3228-3231] en 13,2 ml (11,5 g, 35,3 mmol) de solución de etilato de sodio al 21% en etanol y se mezclan con 4,3 ml (6,5 g, 38,9 mmol) de bromoacetato de etilo. Se agita la mezcla de reacción durante 16 h a TA. Para el procesamiento, se separa por filtración el sólido precipitado, se lava la torta de filtrado con etanol y se concentra el filtrado a vacío. Se mezcla el residuo con diisopropiléter, se filtra de nuevo, se vuelve a concentrar el filtrado en rotavapor y se seca el residuo a vacío.

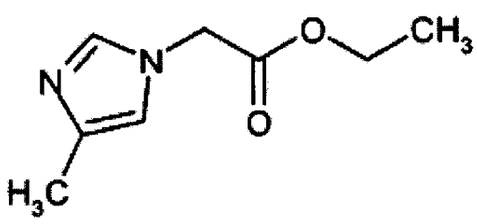
Rendimiento: 3,8 g (60% d.t.).

CL-EM (procedimiento 1): T_R= 1,17 min; EM (ESIpos): m/z= 180 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ= 8,12 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,18 (c, 2H), 1,22 (t, 3H).

Ejemplo 34A

Éster etílico del ácido (4-metil-1*H*-imidazol-1-il)acético



Se disponen 4,4 g (53,6 mmol) de 4-metil-1*H*-imidazol en 20,0 ml (17,4 g, 53,6 mmol) de solución de etilato de sodio al 21% en etanol y se mezclan con 6,5 ml (9,8 g, 58,9 mmol) de bromoacetato de etilo. Se agita la mezcla de reacción durante 16 h a TA. Para el procesamiento, se separa por filtración el sólido, se lava la torta de filtrado con etanol y se concentra el filtrado a vacío. Se purifica el residuo por cromatografía en columna en gel de sílice (fase móvil: acetonitrilo/agua 9:1). El producto precipita en forma de una mezcla 3:2 de

ambos regioisómeros y se hace reaccionar adicionalmente como tal.

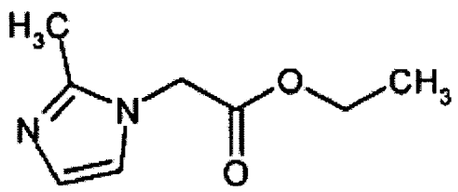
Rendimiento: 1,8 g (20% d.t.).

CL-EM (procedimiento 1): T_R= 1,02 min; EM (ESIpos): m/z= 169 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ= 7,48 (s, 1H), [7,52 (s, 1H)], 6,82 (s, 1H), [6,64 (s, 1H)], 4,86 (s, 2H), [4,88 (s, 2H)], 4,22-4,11 (m, 2H), 2,07 (s, 3H), [2,06 (s, 3H)], 1,25-1,19 (m, 3H).

Ejemplo 35A

Éster etílico del ácido (2-metil-1*H*-imidazol-1-il)acético



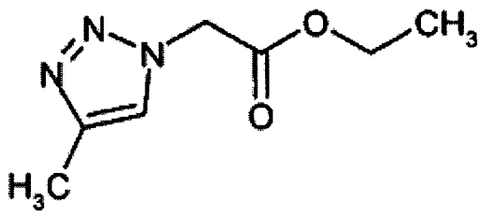
Se disponen 2,0 g (24,4 mmol) de 2-metil-1*H*-imidazol en 9,1 ml (7,9 g, 24,4 mmol) de solución de etilato de sodio al 21% en etanol y se mezclan con 2,9 ml (4,5 g, 26,8 mmol) de bromoacetato de etilo. Se agita la mezcla de reacción durante 16 h a TA. Para el procesamiento, se separa por filtración el sólido precipitado, se lava la torta de filtrado con etanol y se concentra el filtrado a vacío. Se agita el residuo en diisopropiléter, se filtra de nuevo y se vuelve a concentrar el filtrado a vacío.

Rendimiento: 2,9 g (70% d.t.).

CL-EM (procedimiento 1): T_R= 0,49 min; EM (ESIpos): m/z= 169 $[M+H]^+$.

Ejemplo 36A

Éster etílico del ácido (4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)acético



Se disuelven 2,0 g (14,2 mmol) de ácido (4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)acético en 30 ml de etanol y se mezclan con 10 gotas de ácido sulfúrico concentrado. Se agita la mezcla de reacción durante 16 h a TA. Para el procesamiento, se concentra la mezcla a vacío, se mezcla el residuo con acetato de etilo y se lava la suspensión son solución semiconcentrada de hidrogenocarbonato de sodio. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se elimina completamente el disolvente en rotavapor y se seca el sólido a vacío.

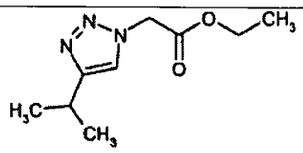
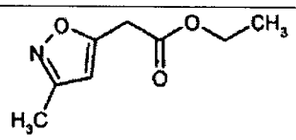
Rendimiento: 1,5 g (61% d.t.).

CL-EM (procedimiento 1): T_R= 2,33 min; EM (ESIpos): m/z= 170 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ= 7,82 (s, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,17 (c, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,21 (t, 3H).

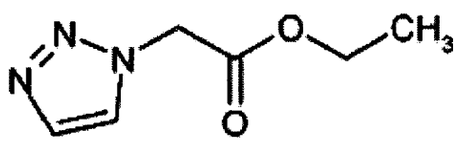
Se preparan los compuestos indicados en la Tabla 2 a partir del reactante dado análogamente al ejemplo 36A:

Tabla 2

Nº ejemplo	**Estructura**	**Reactante; rendimiento (% d.t.)**	**EM (ESI) $[M+H]^+$; CL-EM (procedimiento)**	**^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6)**
37A		ácido (4-isopropil-4*H*-1,2,3-triazol-1-il)acético 100%	m/z= 198; T_R= 1,68 min (4)	δ= 7,84 (s, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,18 (c, 2H), 3,02-2,98 (m, 1H), 1,28-1,19 (m, 9H)
38A		ácido (3-metilisoxazol-5-il)acético 80%	m/z= 170; T_R= 2,70 min (1)	δ= 6,28 (s, 1H), 4,12 (c, 2H), 3,95 (s, 2H), 2,21 (s, 3H), 1,21 (t 3H)

Ejemplo 39A

Éster etílico del ácido 2-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)acético



Se añaden lentamente 129,2 g (5,6 mol) de sodio a 4,0 l de etanol. A continuación, se añaden 400,0 g (5,6 mol) de 1,2,3-1*H*-triazol, así como gota a gota 623 ml (938,2 g, 5,6 mol) de bromoacetato de etilo a 20-25ºC de temperatura interna. Se agita durante 48 h a TA. Se separa por filtración el sólido precipitado, se elimina el etanol a vacío y se filtra de nuevo. Se recoge el

residuo en acetato de etilo, se filtra, se concentra de nuevo a vacío y se purifica por destilación en una columna de 30 cm. Se obtiene el producto a una temperatura de baño de 140ºC, una temperatura de cabeza de 60-115ºC y una presión de 100 Pa.

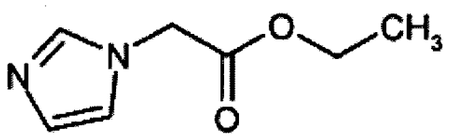
Rendimiento: 440,0 g (50% d.t.).

HPLC (procedimiento 11): T_R= 1,58 min.

CL-EM (procedimiento 1): T_R= 0,71 min, EM (ESIpos): m/z= 156 $[M+H]^+$.

Ejemplo 40A

Éster etílico del ácido 1*H*-imidazol-1-ilacético



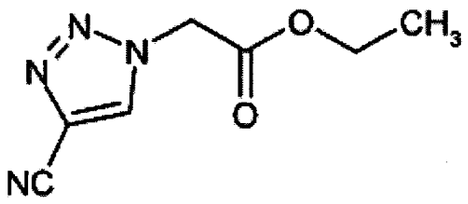
Se añaden lentamente 118,2 g (5,1 mol) de sodio a 2,5 l de etanol. A continuación, se añaden 350,0 g (5,1 mol) de imidazol así como gota a gota 570 ml (858,6 g, 5,1 mol) de bromoacetato de etilo a 20-25ºC de temperatura interna. Se agita durante 24 h a TA. Se separa por filtración el sólido precipitado, se elimina el etanol a vacío y se filtra de nuevo. Se purifica el residuo por cromatografía en columna en gel de sílice (fase móvil: acetato de etilo).

Rendimiento: 639,0 g (81% d.t.).

CG-EM (procedimiento 14): T_R= 4,55 min; EM (ESIpos): m/z= 155 $[M+H]^+$.

Ejemplo 41A

Éster etílico del ácido (4-ciano-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)acético



Se agitan 4,1 g (31,9 mmol) de éster etílico del ácido azidoacético y 2,8 g (31,9 mmol) de nitrilo del ácido 2-cloroacrílico en 32 ml de agua durante 16 h a una temperatura de baño de 80°C. Después de enfriar a TA, se acidifica la solución con ácido clorhídrico 1 N y se extrae con acetato de etilo. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra a vacío. Se mezcla el residuo con 50 ml de etanol y 10 gotas de ácido sulfúrico concentrado y se agita durante 16 h a reflujo. Para el procesamiento, se concentra a mezcla de reacción a vacío, se mezcla el residuo con acetato de etilo, se lava la suspensión con solución semiconcentrada de hidrogenocarbonato de sodio y se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio. Se elimina completamente el disolvente en rotavapor y se seca el sólido a vacío.

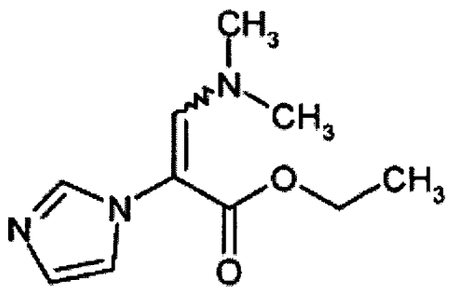
Rendimiento: 1,5 g (25% d.t.).

CL-EM (procedimiento 7): T_R= 0,96 min; EM (ESIpos): m/z= 181 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ= 9,06 (s, 1H), 5,57 (s, 2H), 4,19 (c, 2H), 1,22 (t, 3H).

Ejemplo 42A

Éster etílico del ácido 3-(dimetilamino)-2-(1*H*-imidazol-1-il)acrílico



Se agitan 38,0 g (244,9 mmol) del compuesto del ejemplo 39A en 126 ml (108,1 g, 734,7 mmol) de dimetilformamida-dimetilacetal durante 16 h a 90ºC de temperatura de baño. Después de enfriar, se concentra a vacío, se agita con diisopropiléter, se separa por filtración el sólido y se lava éste a continuación con diisopropiléter.

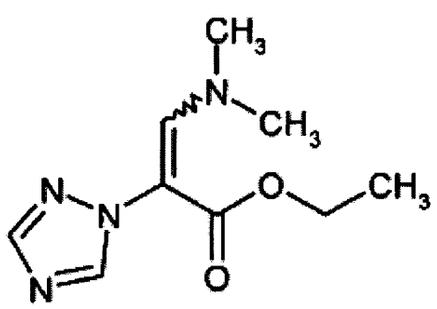
Rendimiento: 49,0 g (95% d.t.).

CL-EM (procedimiento 4): T_R= 2,42 min; EM (ESIpos): m/z= 211 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ= 7,52 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 4,02 (c, 2H), 2,63 (s a, 6H), 1,12 (t, 3H).

Ejemplo 43A

Éster etílico del ácido 3-(dimetilamino)-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)acrílico



Se agitan 1,9 g (9,8 mmol) de éster etílico del ácido [1,2,4]triazol-1-ilacético [Ainsworth *et al.*, J. Am. Chem. Soc. 1955, 77, 621-623] y 3,6 ml (2,9 g, 19,6 mmol) de dimetilformamida-dietilacetal a 100ºC de temperatura de baño

durante 12 h. Para el procesamiento, se concentra la solución de reacción en rotavapor y se seca el residuo a vacío.

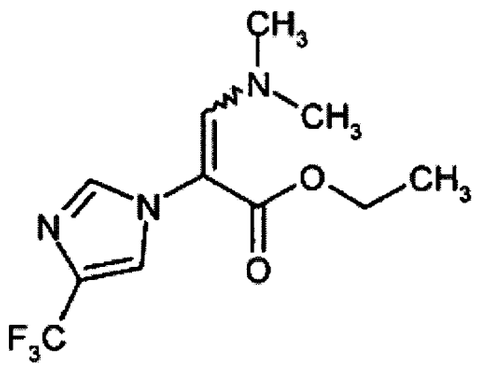
Rendimiento: 2,3 g (90% de pureza, 100% d.t.).

CL-EM (procedimiento 1): T_R= 2,32 min; EM (ESIpos): m/z= 211 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ= 8,48 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 4,03 (c, 2H), 3,04 (s a, 3H), 2,25 (s a, 3H), 1,12 (t, 3H).

Ejemplo 44A

Éster etílico del ácido 3-(dimetilamino)-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-imidazol-1-il]acrílico



Se agitan 38,0 g (170,8 mmol) del compuesto del ejemplo 32A y 58,5 ml (50,3 g, 341,6 mmol) de dimetilformamida-dietilacetal a 100ºC de temperatura de baño durante 16 h. Para el procesamiento, se concentra la solución de reacción enfriada en rotavapor y se seca el residuo a vacío.

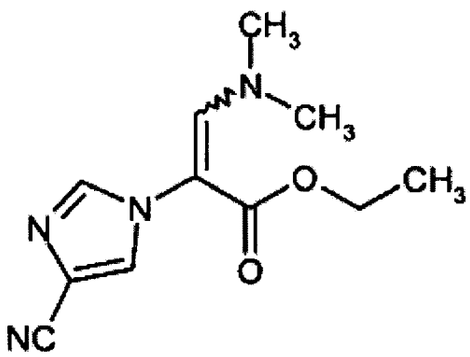
Rendimiento: 49,5 g (97% d.t.).

CL-EM (procedimiento 8): T_R= 1,68 min; EM (ESIpos): m/z= 278 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ= 7,81 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 4,03 (c, 2H), 2,68 (s a, 6H), 1,13 (t, 3H).

Ejemplo 45A

Éster etílico del ácido 3-(dimetilamino)-2-[4-ciano-1*H*-imidazol-1-il]acrílico



Se agitan 3,8 g (21,4 mmol) del compuesto del ejemplo 33A y 7,4 ml (6,3 g, 42,8 mmol) de dimetilformamida-dietilacetal a 100ºC de temperatura de baño durante 16 h. Para el procesamiento, se concentra la solución de reacción enfriada en rotavapor y se seca el residuo a vacío.

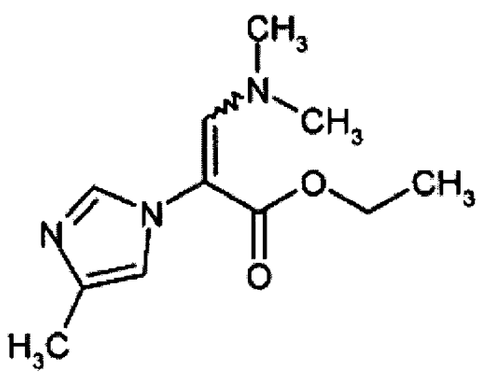
Rendimiento: 5,0 g (73% de pureza, 73% d.t.).

CL-EM (procedimiento 1): T_R= 2,69 min; EM (ESIpos): m/z= 235 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ= 8,13 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 4,03 (c, 2H), 2,69 (s a, 6H), 1,12 (t, 3H).

Ejemplo 46A

Éster etílico del ácido 3-(dimetilamino)-2-[4-metil-1*H*-imidazol-1-il]acrílico



Se agitan 310 mg (1,5 mmol), 80% de pureza) del compuesto del ejemplo 34A y 0,5 ml (434 mg, 3,0 mmol) de dimetilformamida-dietilacetal a

100ºC de temperatura de baño durante 16 h. Para el procesamiento, se concentra la solución de reacción enfriada en rotavapor y se seca el residuo a vacío. El producto precipita en forma de una mezcla 3:2 de ambos regioisómeros y se vuelve a hacer reaccionar como tal.

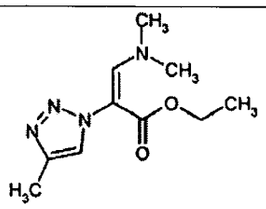
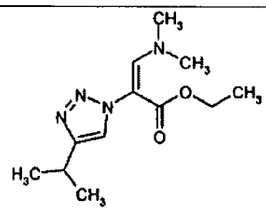
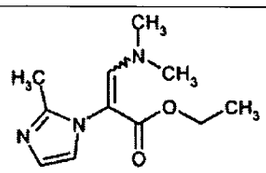
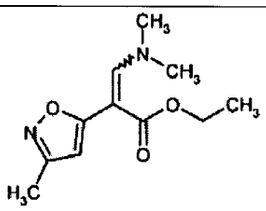
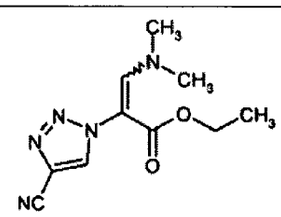
Rendimiento: 329 mg (99% d.t.).

CL-EM (procedimiento 1): T_R= 2,05 min; EM (ESIpos): m/z= 224 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ= 7,50 (s, 1H), [7,58 (s, 1H)], 7,32 (d, 1H), [7,38 (d, 1H)], 6,73 (s, 1H), [6,66 (s, 1H)], 4,04-3,98 (m, 2H), 2,64 (s a, 6H), 2,08 (s, 3H), [1,97 (s, 3H)], 1,12 (t, 3H).

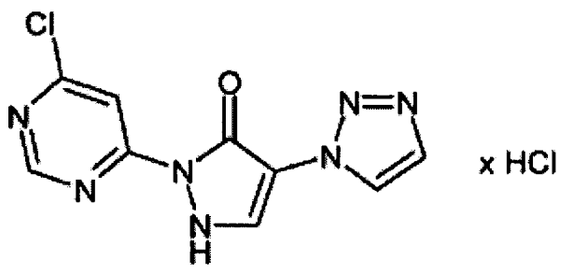
Los compuestos citados en la Tabla 3 se preparan a partir del reactante dado y dimetilformamida-dietilacetal análogamente al ejemplo 43A:

Tabla 3

Nº ejemplo	Estructura	Reactante; rendimiento (% d.t.)	EM (ESI) $[M+H]^+$; CL-EM (procedimiento)	^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6)
47A		36A	m/z= 225; T_R= 2,59 min (1)	δ= 7,78 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 4,02 (c, 2H), 3,05 (s a, 3H), 2,12 (s a, 3H), 1,13 (t, 3H)
48A		37A	m/z= 253; T_R= 3,00 min (1)	δ= 7,79 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 4,03 (c, 2H), 3,08 (s a, 3H), 3,00-2,97 (m, 1H), 2,09 (s a, 3H), 1,23 (d, 6H), 1,13 (t, 3H)
49A		35A	m/z= 224; T_R= 2,03 min (1)	
50A		38A 75%	m/z= 225; T_R= 2,91 min (1)	δ= 7,64 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,03 (c, 2H), 2,81 (s a, 6H), 2,21 (s, 3H), 1,12 (t, 3H)
51A		41A	m/z= 236; T_R= 1,34 min (8)	δ= 9,14 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 4,04 (c, 2H), 3,15 (s a, 3H), 2,18 (s a, 3H), 1,13 (t, 3H)

Ejemplo 52A

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



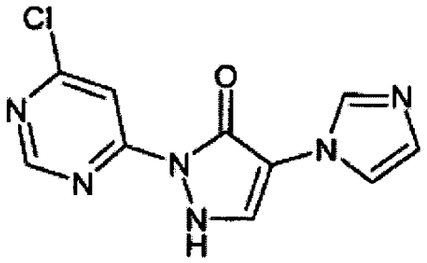
Se disponen 10,0 g (47,7 mmol) del compuesto del ejemplo 3A y 8,3 g (57,1 mmol) del compuesto del ejemplo 7A en 100 ml de etanol y se mezclan con 1,5 ml (2,2 g, 19,0 mmol) de TFA. Se agita durante 12 h a reflujo. A continuación, se añade a la mezcla de reacción enfriada una solución de ácido clorhídrico 4 M en dioxano en exceso, se agita aprox. 1 h, se separan por filtración los cristales precipitados y se lava la torta de filtrado con dioxano y etanol. El producto intermedio así obtenido se disuelve en 150 ml de etanol, se mezcla con 50 ml de solución metanólica de metilato de sodio al 25% y se agita durante 2 h a TA. A continuación, se ajusta a pH 5 la mezcla de reacción con ácido clorhídrico 1 N , se agita durante otras 2 h a TA, se separa por filtración el sólido, se lava la torta de filtrado con etanol y se seca el producto a vacío.

Rendimiento: 7,0 g (49% d.t.).

CL-EM (procedimiento 10): T_R= 1,20 min; EM (ESIpos): m/z= 264 $[M+H]^+$.

Ejemplo 53A

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



x HCl

Se disponen 10,0 g (47,8 mmol) del compuesto del ejemplo 42A y 8,3 g (57,3 mmol) del compuesto del ejemplo 7A en 100 ml de etanol y se mezclan con 1,5 ml (2,2 g, 19,0 mmol) de TFA. Se agita a reflujo durante 12 h. Se separan por filtración los cristales precipitados, se lava después la torta de filtrado con etanol y se seca el producto intermedio durante una noche a vacío. Se suspende éste entonces en 20 ml de metanol, se mezcla con 100 ml de una solución de ácido clorhídrico 4 M en dioxano y se agita después durante 1 h a TA. Se separa por filtración el sólido, se lava la torta de filtrado con dioxano, acetato de etilo y diisopropiléter y se seca el producto a vacío.

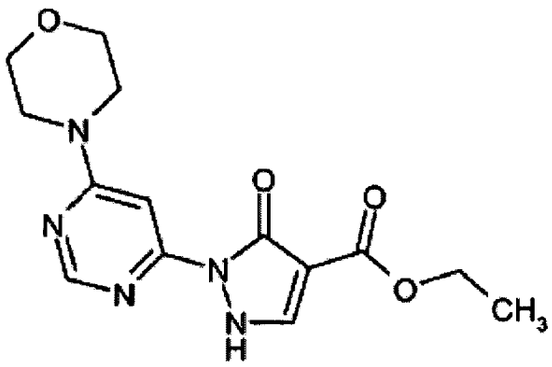
Rendimiento: 4,6 g (32% d.t.).

HPLC (procedimiento 11): T_R= 2,81 min; EM (ESIpos): m/z= 263 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ= 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 54A

Éster etílico del ácido 2-(6-morfolin-4-ilpirimidin-4-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirazolílico



Se disuelven 1,4 g (10,0 mmol) de carbonato de potasio en 50 ml de agua. Se añaden a ello 2,0 g (10,0 mmol) del compuesto del ejemplo 16A y a continuación 2,2 g (10,0 mmol) de éster dietílico del ácido etoximetilenmalónico y se agita entonces durante 2 h a 100ºC. Se deja enfriar a TA, se separa por filtración el sólido, se lava dos veces con agua y se seca a alto vacío.

Rendimiento: 2,4 g (75% d.t.).

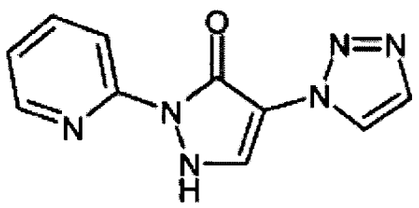
CL-EM (procedimiento 8): T_R= 1,31 min; EM (ESIpos): m/z= 320 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ= 8,30 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 4,00 (c, 2H), 3,75-3,61 (m, 4H), 3,55-3,45 (m, 4H), 1,18 (t, 3H).

Ejemplos de realización:

Ejemplo 1

2-Piridin-2-il-4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-1,2-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona



Se disuelven 250 mg (1,19 mmol) del compuesto del ejemplo 3A, 108 mg (0,99 mmol) de 2-hidrazinopiridina y 23 mg (99 µmol) de ácido canfo-10-sulfónico en 5 ml de etanol anhidro y se calienta durante una noche a reflujo.

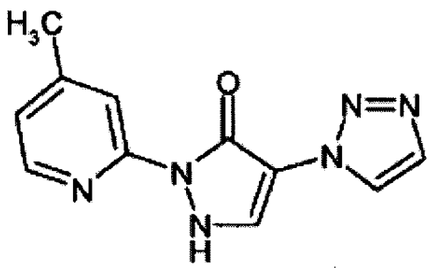
Se añaden de nuevo cuatro veces respectivamente 108 mg (0,99 mmol) de 2-hidrazinopiridina en total y se vuelve a calentar a reflujo hasta que la reacción del compuesto del ejemplo 3A es completa. Después de enfriar, se purifica la mezcla de reacción mediante HPLC preparativa múltiple (columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de ácido clorhídrico al 0,1%) y se obtienen 6 mg (2% d.t.). del compuesto del título.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ= 8,52 (d, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,29-8,23 (m, 1H), 8,11-8,06 (m, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,43-7,38 (m, 1H).

CL-EM (procedimiento 2): T_R= 1,17 min; EM (ESIpos): m/z= 229 $[M+H]^+$.

Ejemplo 2

2-(4-Metilpiridin-2-il)-4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-1,2-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona



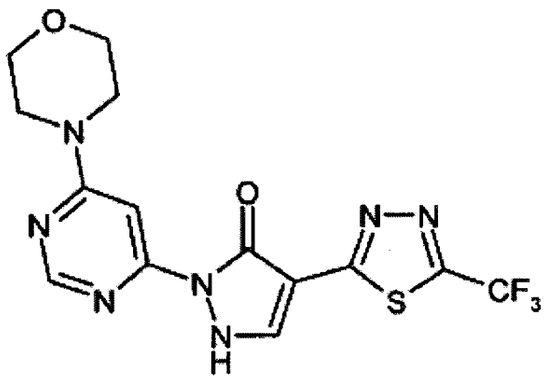
Se disuelven 250 mg (1,19 mmol) del compuesto del ejemplo 3A, 122 mg (0,99 mmol) del compuesto del ejemplo 1A y 23 mg (99 µmol) de ácido canfo-10-sulfónico en 5 ml de etanol anhidro y se calienta durante una noche a reflujo. Se deja enfriar después y se prepurifica la mezcla de reacción mediante HPLC preparativa (columna RP18, fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua) y posterior cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (fase móvil: gradiente de diclorometano/metanol). La purificación repetida mediante HPLC preparativa (columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua) proporciona finalmente 21 mg (9% d.t.). del compuesto del título.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ= 8,42 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,27 (d, 1H), 2,46 (s, 3H).

CL-EM (procedimiento 4): T_R= 1,05 min; EM (ESIpos): m/z= 243 $[M+H]^+$.

Ejemplo 3

2-(6-Morfolin-4-ilpirimidin-4-il)-4-[5-(trifluoroemtil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-1,2-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona



Se disuelven 2,43 g (8,62 mmol) del compuesto del ejemplo 2A, 1,53 g del compuesto del ejemplo 16A y 182 mg (784 µmol) de ácido canfo-10-sulfónico en 35 ml de metanol anhidro, y se calienta durante una noche a reflujo. Después de enfriar, se concentra, se recoge el residuo de nuevo en 325 ml de metanol, se añaden 0,5 ml (8,62 mmol) de una solución metanólica de metilato de sodio al 25% y se calienta otra vez durante una noche a reflujo. Después de enfriar, se separa por filtración con succión el sedimento generado, se lava con dietiléter, se suspende en poca agua, se mezcla con un exceso de ácido clorhídrico 1 M y se vuelve a concentrar la suspensión. Se lava el residuo con agua y dietiléter y se seca. Se obtienen 1,34 g (43% d.t.). del compuesto del título.

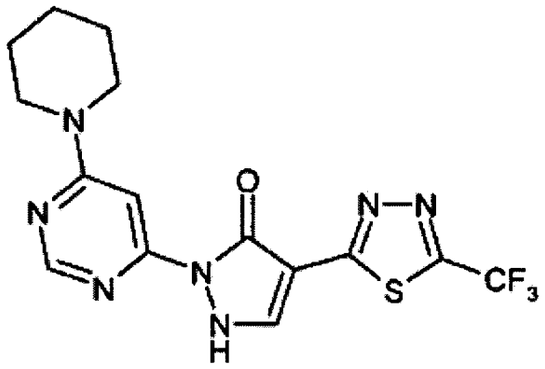
^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ= 8,55 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,49 (s,

1H), 3,84-3,70 (m, 8H).

CL-EM (procedimiento 4): T_R= 1,68 min; EM (ESIpos): m/z= 400 $[M+H]^+$.

Ejemplo 4

2-(6-Piperin-1-ilpirimidin-4-il)-4-[5-(trifluorometil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-1,2-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona



Se disuelven 240 mg (854 µmol) del compuesto del ejemplo 2A, 150 mg (776 µmol) del compuesto del ejemplo 8A y 18 mg (78 µmol) de ácido canfo-10-sulfónico en 3 ml de etanol anhidro y se calienta durante una noche a reflujo. Después de enfriar, se añaden 64 mg (931 µmol) de etilato de sodio y se vuelve a agitar durante una noche a TA. Se separa por filtración con succión el sedimento generado, se lava con etanol y dietiléter y se seca. Se concentra el filtrado y se purifica el residuo mediante HPLC preparativa (columna RP18, fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua). Se suspenden ambas fracciones de producto intermedio así obtenidas conjuntamente en 5 ml de metanol, se mezclan con 15 mg (278 µmol) de metilato de sodio y se calienta durante una noche a reflujo. Después de enfriar, se purifica la mezcla de reacción mediante HPLC preparativa (columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua) y se obtienen 26 mg (8% d.t.). del compuesto del título.

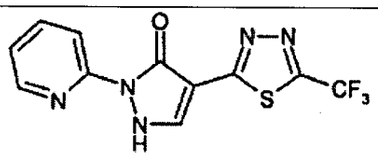
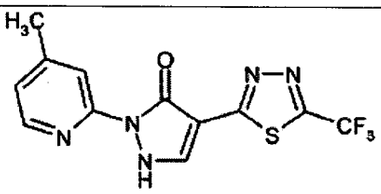
^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ= 8,33 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,76 (s,

1H), 3,63-3,58 (m, 4H), 1,68-1,51 (m, 6H).

CL-EM (procedimiento 3): T_R=2,23 min; EM (ESIpos): m/z= 398 $[M+H]^+$.

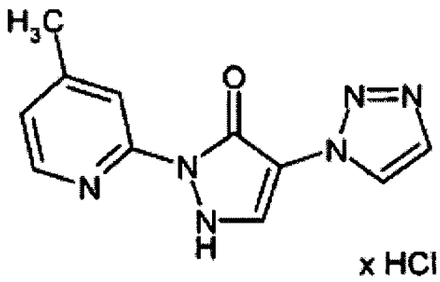
Los compuestos indicados en la Tabla 4 se preparan a partir de los correspondientes reactantes análogamente al ejemplo 4:

Tabla 4

Nº ejemplo	**Estructura**	**Reactante; rendimiento (% d.t.)**	**EM (ESI) $[M+H]^+$; CL-EM: T_R (procedimiento)**	**^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6)**
5		2A; 33%	m/z= 314; 1,60 min (4)	δ= 8,38 (d, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,83-7,77 (m, 1H), 7,10 (dd, 1H)
6		2A, 1A; 36%	m/z= 328; 1,71 min (4)	δ= 8,21 (d, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 6,95 (d, 1H), 2,35 (s, 3H)

Ejemplo 7

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



Se disuelven 3,7 g (17,6 mmol) del compuesto del ejemplo 3A y 2,6 g (21,1 mmol) del compuesto del ejemplo 1A en 100 ml de etanol anhidro y se mezclan con 0,7 ml (1,0 g, 8,8 mmol) de TFA. Se agita durante 16 h a una temperatura de baño de 100ºC. Se deja enfriar después a TA y se concentra a vacío. Se disuelve el residuo en 35 ml de acetonitrilo y se mezcla a TA con 9 ml (35,2 mmol) de una disolución de ácido clorhídrico 4 N en dioxano. Se separa el sedimento y se lava con 35 ml de acetonitrilo. Se lava el sólido con diisopropiléter, a continuación se calienta a 40ºC en 10 ml de metanol, se mezcla con 10 ml de acetato de etilo, se separa por filtración y se lava con una mezcla 1:1 de metanol y acetato de etilo, así como 2 ml de acetato de etilo.

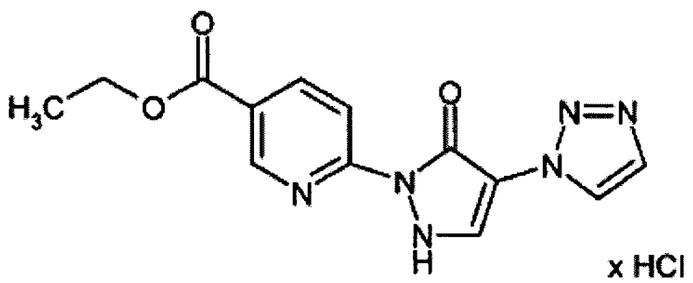
Rendimiento: 2,0 g (40% d.t.).

CL-EM (procedimiento 2): T_R= 1,05 min; EM (ESIpos): m/z= 243 $[M+H]^+$.

RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ= 8,42-8,40 (m, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,27 (d, 1H), 2,46 (s, 3H).

Ejemplo 8

Clorhidrato de éster etílico del ácido 6-[5-oxo-4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-2,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-il]nicotínico



Se agitan 227 mg (1,1 mmol) del compuesto del ejemplo 3A, 245 mg (1,1 mmol) de éster etílico del ácido 6-hidrazinonicotínico [para la preparación, véase el documento WO 2006/114213] y 50 mg (0,2 mmol) de ácido canfo-10-sulfónico en 6 ml de etanol durante 3 h a reflujo. Se mezcla después la mezcla de reacción enfriada con otros 490 mg (2,2 mmol) de éster etílico del ácido 6-hidrazinonicotínico y 37 mg (0,2 mmol) de ácido p-toluenosulfónico y se agita durante 1 d a ebullición. Para el procesamiento, se concentra la mezcla de reacción a vacío y se somete a cromatografía el residuo mediante HPLC preparativa (procedimiento 12). La sal de trifluoroacetato liofilizada obtenida de la separación de HPLC se mezcla con 4 ml de una solución de ácido clorhídrico 4 N en dioxano, se concentra parcialmente la suspensión, se separa por filtración el sólido, se lava la torta de filtrado con dietiléter y se seca el producto a vacío.

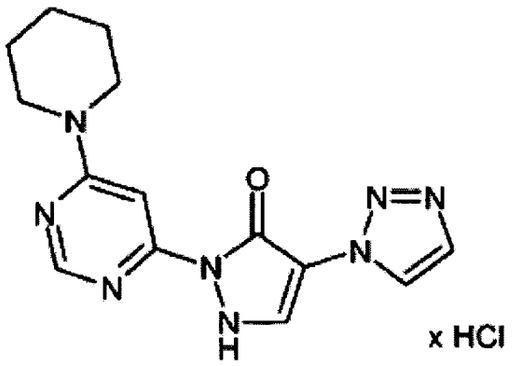
Rendimiento: 139 mg (38% d.t.).

CL-EM (procedimiento 1): T_R= 2,88 min; EM (ESIpos): m/z= 301 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ= 9,00 (s, 1), 8,60-8,57 (m, 1H), 8,53-8,46 (m, 2H), 8,45 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 4,38 (c, 2H), 1,35 (t, 3H).

Ejemplo 9

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



Se disponen 400 mg (1,8 mmol) del compuesto del ejemplo 3A, 338 mg (1,8 mmol) del compuesto del ejemplo 8A y 60 mg (0,4 mmol) de ácido p-toluenosulfónico en una mezcla de 2 ml de THF y 2 ml de etanol y se hacen reaccionar durante 1 h a 140ºC en un microondas en modo sencillo (Emrys Optimizer). Se concentra la mezcla de reacción enfriada a vacío y se mezcla el residuo con 2 ml de una solución de ácido clorhídrico 4 N en dixoano, dietiléter y acetonitrilo. Se separa por filtración el sedimento precipitado y se somete a cromatografía la torta de filtrado mediante HPLC preparativa (columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de ácido fórmico al 0,1% en agua). Se mezcla la sal formiato liofilizada así obtenida con 4 ml de una solución de ácido clorhídrico 4 N en dioxano, se concentra parcialmente la suspensión, se separa por filtración el sólido, se lava la torta de filtrado con dietiléter y se seca el producto a vacío.

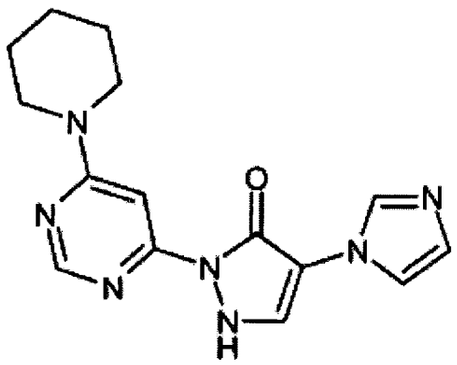
Rendimiento: 75 mg (12% d.t.).

CL-EM (procedimiento 1): T_R= 2,75 min; EM (ESIpos): m/z= 313 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ= 8,51 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 3,76-3,72 (m, 4H), 1,74-1,63 (m, 2H), 1,59 (s, 9H).

Ejemplo 10

4-(1*H*-Imidazol-1-il)-2-(6-piperidin-1-ilpirimidin-4-il)-1,2-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona



Se disuelven 5,5 g (26,3 mmol) del compuesto del ejemplo 42A y 6,1 g (31,5 mmol) del compuesto del ejemplo 8A en 55 ml de acetato de etilo y se mezclan con 1,2 g (10,5 mmol) de ácido p-toluenosulfónico. Se calienta a reflujo y se agita durante 16 h a esta temperatura. Después de enfriar a TA, se separa por filtración el sedimento y se lava con acetato de etilo. Se disuelve el sólido en 50 ml de agua y se ajusta a pH 7 con ácido clorhídrico 1 N. Se separa por filtración el sedimento, se lava con agua y diisopropiléter y finalmente se seca sobre pentóxido de fósforo.

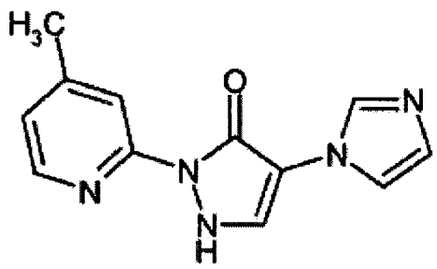
Rendimiento: 7,8 g (95% d.t.).

CL-EM (procedimiento 1): T_R= 2,32 min; EM (ESIpos): m/z= 312 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ= 9,42 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 3,76-3,72 (m, 4H), 1,74-1,52 (m, 6H).

Ejemplo 11

4-(1*H*-Imidazol-1-il)-2-(4-metilpiridin-2-il)-1,2-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona



Se disuelven 200 mg (1,0 mmol) del compuesto del ejemplo 42A y 118 mg (1,0 mmol) del compuesto del ejemplo 1A en 2 ml de etanol y se mezclan con 44 mg (0,2 mmol) de ácido canfo-10-sulfónico. Se calienta durante 16 h a reflujo, se concentra entonces y se purifica el residuo mediante HPLC preparativa (columna RP18: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de ácido fórmico al 10% en agua).

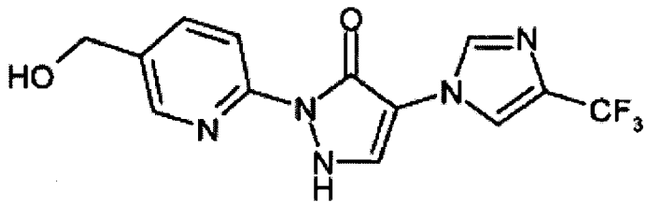
Rendimiento: 4 mg (2% d.t.).

CL-EM (procedimiento 1): T_R= 1,94 min; EM (ESIpos): m/z= 242 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ= 8,34 (d, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,12-8,09 (m, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,09 (s, 1H), 2,42 (s, 3H).

Ejemplo 12

2-[5-(Hidroximetil)piridin-2-il]-4-[4-(trifluorometil)-1*H*-imidazol-1-il]-1,2-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona



Se disuelven 1,0 g (3,6 mmol) del compuesto del ejemplo 44A y 502 mg (3,6 mmol) del compuesto del ejemplo 4A en 1 ml de ácido acético glacial y se agita durante 16 h a TA. Después, se añaden de nuevo 200 mg (1,4 mmol) del

compuesto del ejemplo 4A y se agita otras 20 h a TA. Se recoge la mezcla de reacción en 5 ml de acetato de etilo y se ajusta a pH 7 con una solución acuosa diluida de hidrogenocarbonato de sodio. Se concentra la fase acuosa a vacío, se mezcla el residuo con 1,5 ml (4,0 mmol) de solución etanólica de etilato de sodio al 21% y se agita durante 4 h a TA. Se separa por filtración el sedimento y se lava con etanol.

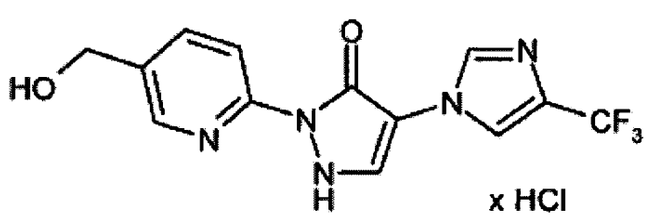
Rendimiento: 111 mg (9% d.t.).

CL-EM (procedimiento 4): T_R= 1,70 min; EM (ESIpos): m/z= 326 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ= 8,44 (s, 1H), 8,39-8,21 (m, 2H), 8,19 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,98 (dd, 1H), 5,41 (t, 1H), 4,58 (d, 2H).

Ejemplo 13

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



x HCl

Se disuelven 7,5 g (27,0 mmol) del compuesto del ejemplo 44A y 3,9 g (27,0 mmol) del compuesto del ejemplo 4A en 50 ml de etanol, se mezclan con 1,3 g (5,4 mmol) de ácido canfo-10-sulfónico y se agita durante 16 h a TA. Además, se disuelven 1,5 g (5,4 mmol) del compuesto del ejemplo 44A y 0,8 g (5,4 mmol) del compuesto del ejemplo 4A en 10 ml de etanol, se mezclan con 0,2 g (1,1 mmol) de ácido p-toluenosulfónico y se agita durante 16 h a TA. Se combinan después ambas preparaciones, se concentran a vacío y se purifican por cromatografía en columna en gel de sílice (fase móvil: acetonitrilo/agua

4:1). Después de eliminar el disolvente, se mezcla el sólido con 2 ml de una solución de ácido clorhídrico 4 N en dioxano, se concentra a vacío y se seca el residuo.

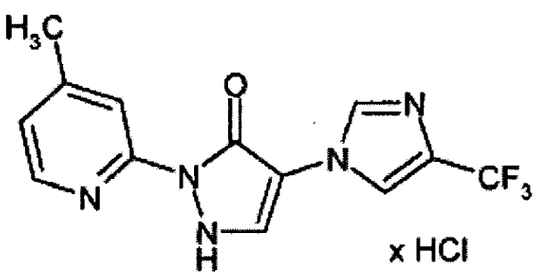
Rendimiento: 1,5 h (14% d.t.).

HPLC (procedimiento 11): T_R= 3,38 min; EM (ESIpos): m/z= 326 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ= 8,43 (s, 1H), 8,39-8,21 (m, 2H), 8,19 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,98 (dd, 1H), 5,48-5,38 (m, 1H), 4,57 (d, 2H).

Ejemplo 14

Clorhidrato de 2-(4-metilpiridin-2-il)-4-[4-(trifluorometil)-1*H*-imidazol-1-il]-1,2-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona



Se hacen reaccionar 4,1 g (13,4 mmol) del compuesto del ejemplo 44A, 1,9 g (15,7 mmol) del compuesto del ejemplo 1A y 0,5 g (2,7 mmol) de ácido p-toluenosulfónico en una mezcla de 8 ml de THF y 12 ml de etanol durante 1 h a 160ºC en un microondas en modo sencillo (Emrys Optimizer). Después de eliminar todos los componentes volátiles a vacío, se mezcla el residuo con acetato de etilo y agua. Se lavan las fases orgánicas separadas con solución saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de sodio y se separa por filtración el secante. Se concentra el filtrado a vacío y se somete a cromatografía el producto bruto mediante HPLC preparativa (procedimiento 15). Se mezcla el liofilizado obtenido con 5 ml de una solución de ácido

clorhídrico 4 N en dioxano, se concentra parcialmente a vacío, se agita la suspensión en acetonitrilo y dietiléter, se separan por filtración los cristales, se lava la torta de filtrado con n-pentano y se seca el producto a vacío.

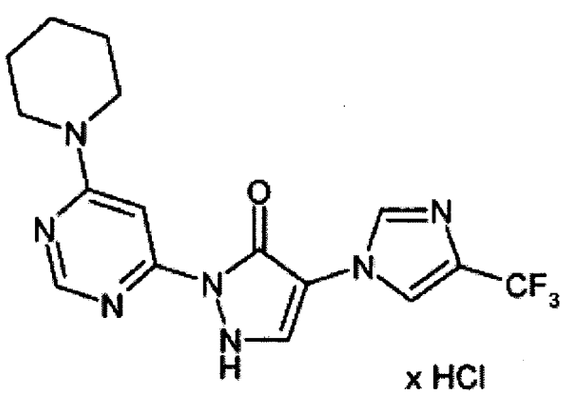
Rendimiento: 0,4 g (9% d.t.).

CL-EM (procedimiento 1): T_R= 3,11 min; EM (ESIpos): m/z= 310 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ= 8,37 (d, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,23 (d, 1H), 2,44 (s, 3H).

Ejemplo 15

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



Se hacen reaccionar 200 mg (0,7 mmol) del compuesto del ejemplo 44A, 139 mg (0,7 mmol) del compuesto del ejemplo 8A y 24 mg (0,1 mmol) de ácido p-toluenosulfónico en 3 ml de THF durante 1 h a 160°C en un microondas en modo sencillo (Emrys Optimizer). Después de eliminar todos los componentes volátiles a vacío, se somete a cromatografía el residuo mediante HPLC preparativa (columna RP18; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de ácido fórmico al 0,1% en agua). Se mezcla la fracción de producto concentrada con 2 ml de una solución de ácido clorhídrico 4 N en dioxano y

dietiléter, se separan por filtración los cristales precipitados, se lava la torta de filtrado con dietiléter y se seca el producto a vacío.

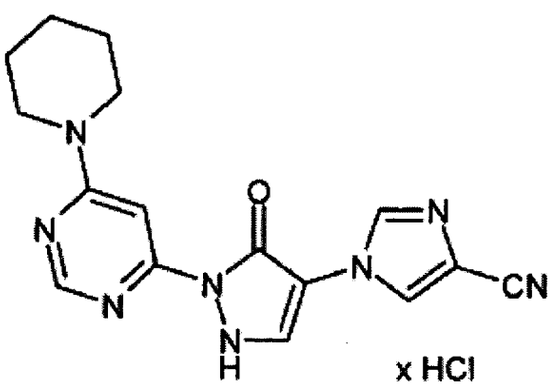
Rendimiento: 72 mg (24% d.t.).

CL-EM (procedimiento 1): T_R= 3,29 min; EM (ESIpos): m/z= 380 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ= 8,49 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 3,69 (s, 4H), 1,69-1,66 (m, 2H), 1,58 (s, 9H).

Ejemplo 16

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



Se disuelven 200 mg (0,9 mmol) del compuesto del ejemplo 45A y 165 mg (0,9 mmol) del compuesto del ejemplo 8A en 2 ml de etanol y se mezclan con 29 mg (0,2 mmol) de ácido p-toluenosulfónico. Se agita durante 48 h a 90°C. Después de enfriar a TA, se concentra la mezcla de reacción y se purifica el residuo mediante HPLC preparativa (columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de ácido fórmico al 0,1%). Se mezcla la fracción de producto concentrada con un exceso de una solución de ácido clorhídrico 4 N en dioxano y dietiléter, se separan por filtración los cristales precipitados, se lava la torta de filtrado con dietiléter y se seca el producto a vacío.

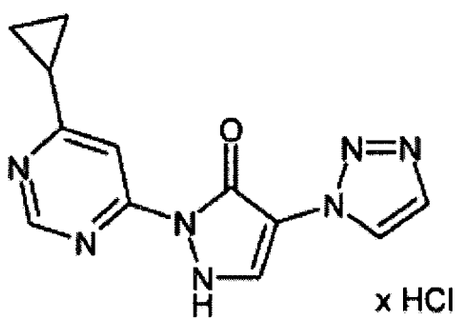
Rendimiento: 18 mg (6% d.t.).

HPLC (procedimiento 11): T_R= 3,64 min; EM (ESIpos): m/z= 337 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ= 8,49 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 3,75-3,65 (m, 4H), 1,73-1,51 (m, 6H).

Ejemplo 17

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



Se disuelven 280 mg (1,3 mmol) del compuesto del ejemplo 3A y 200 mg (1,3 mmol) del compuesto del ejemplo 37A en 2 ml de etanol y se mezclan con 21 µl (30 mg, 0,3 mmol) de TFA. Se agita durante 12 h a reflujo. Después de enfriar a TA, se somete a cromatografía directamente la solución de reacción mediante HPLC preparativa (columna RP18, fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de ácido fórmico al 0,1%). De este modo, precipita en parte en las fracciones de producto el compuesto del título (en forma de base libre). Se separa por filtración el sedimento, se lava la torta de filtrado con dietiléter y se mezcla el filtrado con un exceso de una solución de ácido clorhídrico 4 N en dioxano. Se agita a TA, se separa por filtración el sólido precipitado, se lava la torta de filtrado con dietiléter y se seca el producto a vacío.

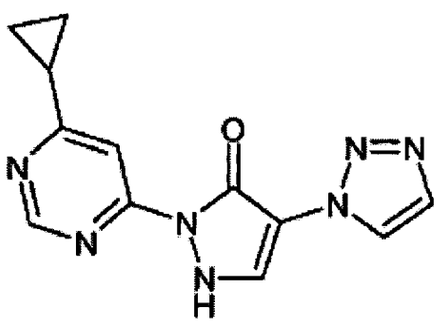
Rendimiento: 16 mg (4% d.t.).

HPLC (procedimiento 11): T_R= 3,11 min.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ= 8,90 (s, 1H), 8,59 (m, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 2,26-2,24 (m, 1H), 1,17-1,05 (m, 4H).

Ejemplo 18

2-(6-Ciclopropilpirimidin-4-il)-4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-1,2-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona



Se disuelven 280 mg (1,3 mmol) del compuesto del ejemplo 3A y 200 mg (1,3 mmol) del compuesto del ejemplo 37A en 2 ml de etanol y se mezclan con 21 µl (30 mg) de TFA. Se agita durante 12 h a reflujo. Después de enfriar a TA, se somete a cromatografía directamente la solución de reacción mediante HPLC preparativa (columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de ácido fórmico al 0,1%). De este modo, precipita en parte en las fracciones de producto el compuesto del título. Se separa el sólido por filtración y se seca a vacío.

Rendimiento: 5 mg (1,3% d.t.).

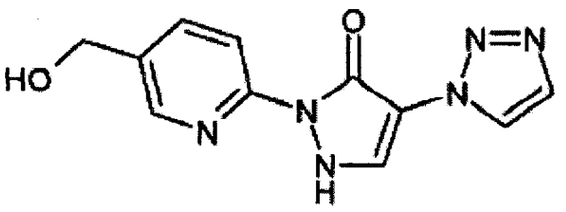
HPLC (procedimiento 11): T_R= 3,10 min.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ= 8,89 (s, 1H), 8,59-8,55 (m, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 2,25-2,23 (m, 1H), 1,17-1,05 (m, 4H).

Ejemplo 19

2-[5-(Hidroximetil)piridin-2-il]-4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-1,2-dihidro-3*H*-pirazol-3-

ona



Se disuelven 15,1 g (71,9 mmol) del compuesto del ejemplo 3A y 10,0 g (71,9 mmol) del compuesto del ejemplo 4A en 375 ml de etanol y se mezclan con 1,7 g (7,2 mmol) de ácido canfo-10-sulfónico. Se calienta durante 16 h a reflujo. Después de enfriar a TA, se concentra la mezcla de reacción y se purifica por cromatografía en columna en gel de sílice el residuo (fase móvil: diclorometano/metanol 9:1, después 1:1). Se concentra la fracción de producto a vacío, se agita el residuo en diisopropiléter, se separa por filtración y se seca.

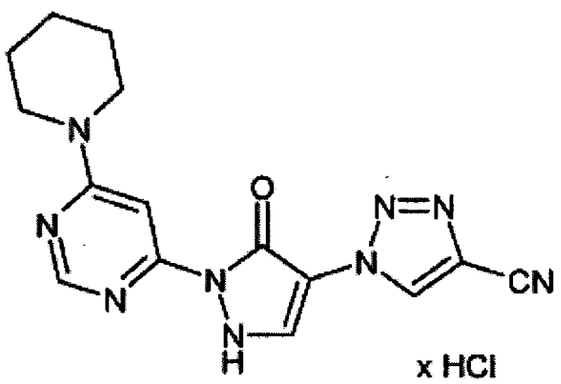
Rendimiento: 1,0 g (5% d.t.).

CL-EM (procedimiento 1): T_R= 2,14 min; EM (ESIpos): m/z= 259 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ= 8,46 (d, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,01 (dd, 1H), 7,90 (s, 1H), 5,43 (s a, 1H), 4,58 (s, 2H).

Ejemplo 20

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



Se disuelven 400 mg (1,7 mmol) del compuesto del ejemplo 51A y 328 mg (1,7 mmol) del compuesto del ejemplo 8A en 4 ml de etanol y se mezclan con 59 mg (0,3 mmol) de ácido p-toluenosulfónico. Se hacen reaccionar durante 1 h en un microondas en modo sencillo (Emrys Optimizer) a 120°C. Después de enfriar a TA, se concentra la mezcla de reacción y se purifica el residuo mediante HPLC preparativa (columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de ácido fórmico al 0,1% en agua). Se convierte la sal formiato precipitada a este respecto en el clorhidrato mediante la adición de 0,2 ml de una solución de ácido clorhídrico 4 N en dioxano.

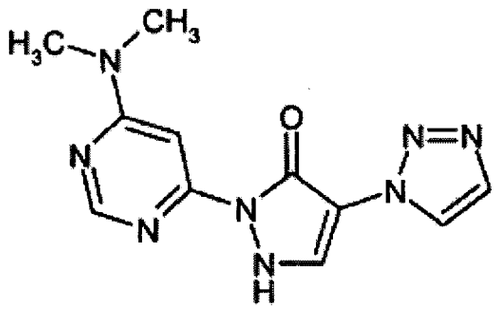
Rendimiento: 4 mg (1% d.t.).

CL-EM (procedimiento 8): T_R= 1,73 min; EM (ESIpos): m/z= 338 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ= 9,35 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 3,75-3,65 (m, 4H), 1,67-1,64 (m, 2H), 1,57-1,55 (m, 4H).

Ejemplo 21

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



Se hacen reaccionar 3,7 g (16,5 mmol) del compuesto del ejemplo 3A, 2,4 g del compuesto del ejemplo 7A y 0,6 g (3,3 mmol) de ácido p-toluenosulfónico en una mezcla de 10 ml de etanol y 5 ml de THF durante 1 h a 140ºC en un microondas en modo sencillo (Emrys Optimizer). Se separa por filtración el sedimento precipitado de este modo, se lava la torta de filtrado con una mezcla de etanol y dietiléter y se seca el producto a vacío.

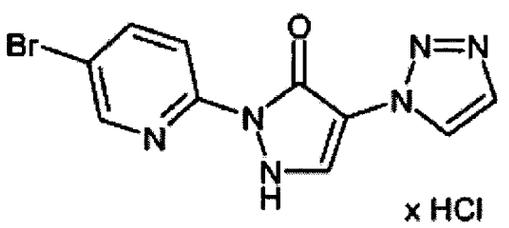
Rendimiento: 0,8 g (17% d.t.).

CL-EM (procedimiento 10): T_R= 0,47 min; EM (ESIpos): m/z= 273 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ= 8,53 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 3,21 (s, 6H).

Ejemplo 22

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



Se hace reaccionar una mezcla de 280 mg (1,3 mmol) del compuesto del

ejemplo 3A, 250 mg (1,3 mmol) del compuesto del ejemplo 10A y 46 mg (0,3 mmol) de ácido p-toluenosulfónico en 5 ml de THF durante 30 min a 170°C en un microondas en modo sencillo (Emrys Optimizer). Después de añadir 2 ml de ácido fórmico a la solución de reacción, se separa por filtración el sólido precipitado, se agita con 3 ml de una solución de ácido clorhídrico 4 N en dioxano, se separa por filtración de nuevo, se lava con dietiléter y se seca a vacío.

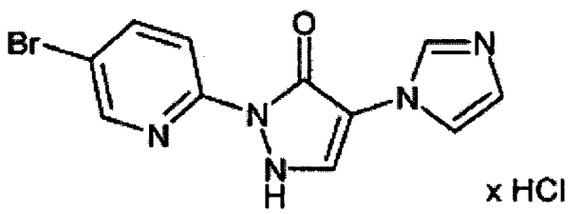
Rendimiento: 181 mg (40% d.t.).

CL-EM (procedimiento 8): T_R=1,50 min; EM (ESIpos): m/z= 306 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ= 8,66 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,33-8,25 (m, 2H), 7,90 (s, 1H).

Ejemplo 23

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



Se hace reaccionar una mezcla de 278 mg (1,3 mmol) del compuesto del ejemplo 42A, 250 mg (1,3 mmol) del compuesto del ejemplo 8A y 46 mg (0,3 mmol) de ácido p-toluenosulfónico en 5 ml de THF durante 30 min a 170°C en un microondas en modo sencillo (Emrys Optimizer). Después de enfriar a TA, se concentra la mezcla de reacción y se purifica el residuo mediante HPLC preparativa (columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de ácido fórmico al 0,1% en agua). Se convierte la sal formiato

precipitada a este respecto en el clorhidrato mediante la adición de 2 ml de una solución de ácido clorhídrico 4 N en dioxano. Se lava el producto con dietiléter y se seca a vacío.

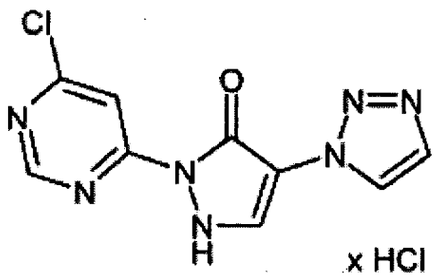
Rendimiento: 60 mg (13% d.t.).

CL-EM (procedimiento 8): T_R= 1,04 min; EM (ESIpos): m/z= 307 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ= 9,49 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,39-8,25 (m, 2H), 8,06 (s, 1H), 7,85 (s, 1H).

Ejemplo 24

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



Se mezcla una mezcla de 7,3 g (34,6 mmol) del compuesto del ejemplo 3A y 6,0 g (41,5 mmol) del compuesto del ejemplo 7A en 70 ml de etanol con 1,1 ml (1,6 g, 13,8 mmol) de TFA y se agita durante 20 h a 100ºC. Se separa por filtración el sólido precipitado y se concentra el filtrado a vacío. Se suspende el residuo en 100 ml de etanol, se mezcla con 30 ml de solución de metilato de sodio al 30% en metanol y se agita durante 1,5 h a TA. Después de añadir 42 ml de una solución de ácido clorhídrico 4 N en dioxano (pH: 5-6), se separa por filtración el sólido después de 30 min de agitación, se lava en primer lugar con etanol, después con dietiléter y se seca a vacío. Se realiza una purificación adicional mediante agitación múltiple en etanol y acetonitrilo. A

continuación, se añaden 10 ml de una solución de ácido clorhídrico 4 N en dioxano y se agita durante 16 h a TA. Se separa el producto por filtración, se lava en primer lugar con acetonitrilo, después con dietiléter y se seca a vacío.

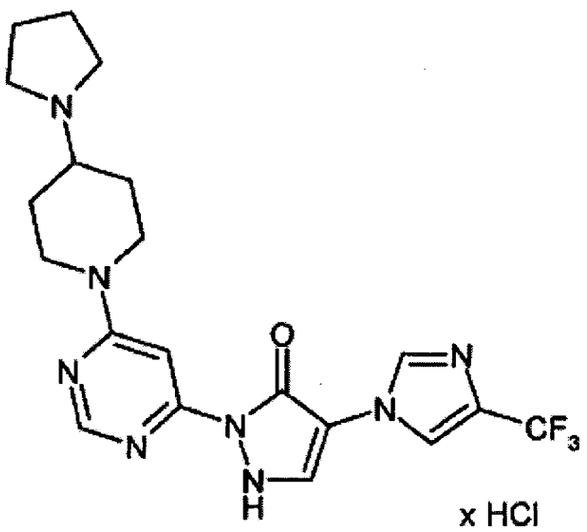
Rendimiento: 7,9 g (76% d.t.).

CL-EM (procedimiento 8): T_R= 1,20 min; EM (ESIpos): m/z= 264 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ= 8,97 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,89 (s, 1H).

Ejemplo 25

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



Se mezcla una mezcla de 683 mg (2,5 mmol) del compuesto del ejemplo 44A y 711 mg (2,7 mmol) del compuesto del ejemplo 30A en 10 ml de etanol con 76 µl (112 mg, 1,0 mmol) de TFA y se agita durante 16 h a 100ºC. Después de añadir 10 ml de ácido fórmico, se purifica la solución de reacción mediante HPLC preparativa (columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de ácido fórmico al 0,1% en agua). Se convierte la sal formiato

precipitada en el clorhidrato mediante la adición de 2 ml de una solución de ácido clorhídrico 4 N en dioxano. Se lava éste con dietiléter y se seca a vacío.

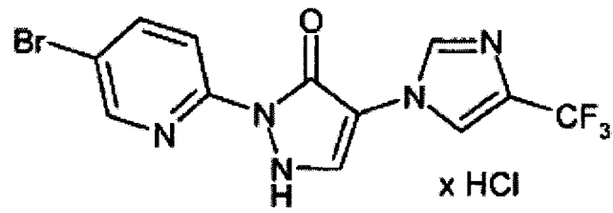
Rendimiento: 315 mg (25% d.t.).

CL-EM (procedimiento 10): T_R= 0,65 min; EM (ESIpos): m/z= 449 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): = 11,42 (s a, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 4,51 (s a, 2H), 3,53-3,37 (m, 4H), 3,13-2,97 (m, 4H), 2,24-2,14 (m, 2H), 2,03-1,68 (m, 5H).

Ejemplo 26

Clorhidrato de 2-(5-bromopiridin-2-il)-4-[4-(trifluorometil)-1*H*-imidazol-1-il]-1,2-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona



Se hace reaccionar una mezcla de 369 mg (1,3 mmol) del compuesto del ejemplo 44A, 250 mg (1,3 mmol) del compuesto del ejemplo 10A y 46 mg (0,3 mmol) de ácido p-toluenosulfónico en 5 ml de THF durante 30 min a 170ºC en un microondas en modo sencillo (Emrys Optimizer). Después de añadir 2 ml de ácido fórmico a la solución de reacción, se separa por filtración el sólido precipitado, se agita con 3 ml de una solución de ácido clorhídrico 4 N en dioxano, se separa por filtración de nuevo, se lava en primer lugar con acetonitrilo, después con dietiléter y se seca a vacío.

Rendimiento: 163 mg (30% d.t.).

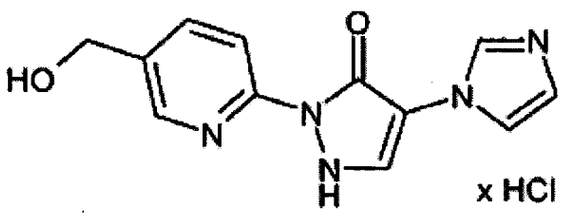
CL-EM (procedimiento 10): T_R= 1,06 min; EM (ESIpos): m/z= 374

$[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ= 8,65 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,38-8,23 (m, 2H), 8,19 (s, 1H), 8,15 (s, 1H).

Ejemplo 27

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



Se disuelven 200 mg (1,0 mmol) del compuesto del ejemplo 42A y 133 mg (1,0 mmol) del compuesto del ejemplo 4A en 2 ml de etanol y se mezclan con 44 mg (0,2 mmol) de ácido canfo-10-sulfónico. Se agita a reflujo durante 12 h. Se concentra la mezcla de reacción enfriada a vacío. Después de dos purificaciones mediante HPLC preparativa (columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de ácido fórmico al 0,1%), se mezcla la fracción de producto con 1 ml de una solución de ácido clorhídrico 4 N en dioxano, se agita durante 1 h, se elimina completamente el disolvente en rotavapor y se seca el residuo a vacío.

Rendimiento: 86 mg (31% d.t.).

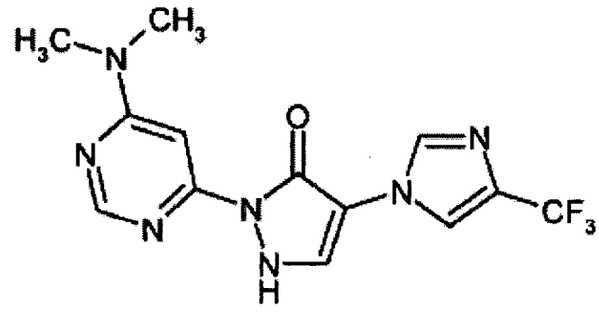
CL-EM (procedimiento 1): T_R= 1,77 min; EM (ESIpos): m/z= 258 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ= 9,50 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,09-8,01 (m, 2H), 7,87 (s, 1H), 3,58 (s, 2H).

Ejemplo 28

2-[6-(Dimetilamino)pirimidin-4-il]-4-[4-(trifluorometil)-1*H*-imidazol-1-il]-1,2-

dihidro-3*H*-pirazol-3-ona



Se hacen reaccionar 8,3 g (27,7 mmol) del compuesto del ejemplo 44A, 4,0 g (27,7 mmol) del compuesto del ejemplo 7A y 1,0 g (5,5 mmol) de ácido p-toluenosulfónico en una mezcla de 10 ml de etanol y 5 ml de THF durante 1 h a 140ºC en un microondas en modo sencillo (Emrys Optimizer). Se separa por filtración el sedimento precipitado, se lava la torta de filtrado con una mezcla de etanol y dietiléter y se seca el producto a vacío.

Rendimiento: 1,3 mg (14% d.t.).

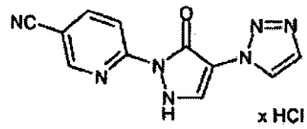
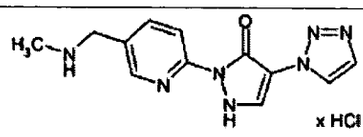
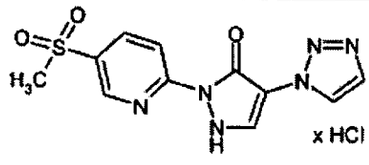
CL-EM (procedimiento 10): T_R= 0,84 min; EM (ESIpos): m/z= 340 $[M+H]^+$.

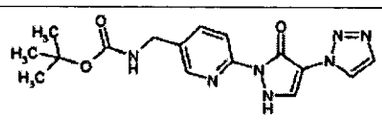
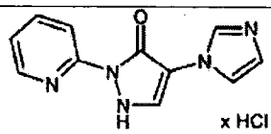
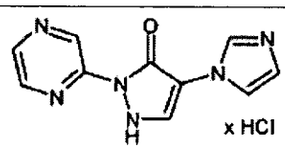
^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ= 8,50 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 2,54 (s, 6H).

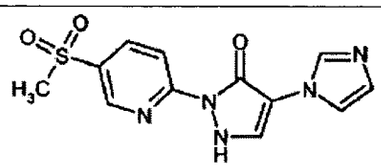
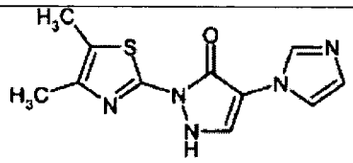
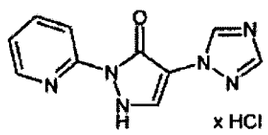
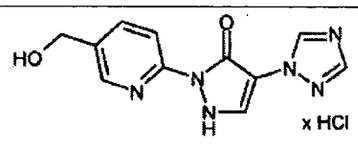
Los compuestos indicados en la Tabla 5 se preparan a partir de los correspondientes reactantes análogamente a los ejemplos dados:

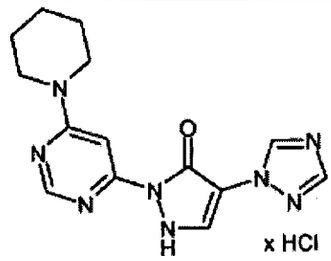
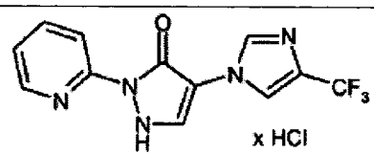
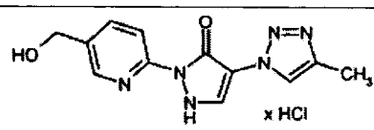
Tabla 5

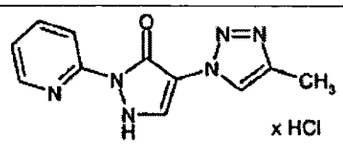
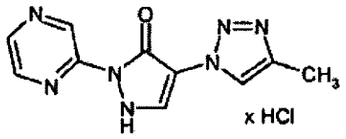
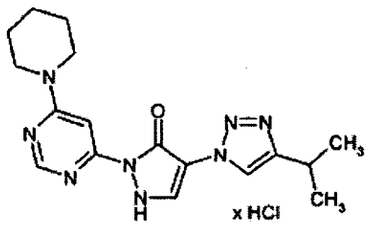
Nº de ejemplo	**Estructura**	**Reactantes; síntesis análoga al [ejemplo]; rendimiento (% d.t.)**	**EM (ESI) $[M+H]^+$; CL-EM/ HPLC: T_R (procedimiento)**	**^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6)**

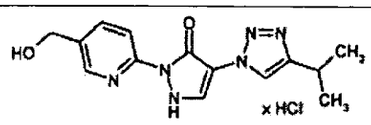
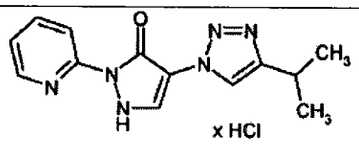
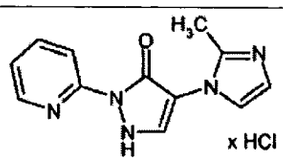
Nº de ejemplo	Estructura	Reactantes; síntesis análoga al [ejemplo]; rendimiento (% d.t.)	EM (ESI) $[M+H]^+$; CL-EM/ HPLC: T_R (procedimiento)	^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6)
29	 x HCl	3A, 19A [16] 11%	m/z= 254; 2,41 min (proc. 1)	δ= 9,00 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,58-8,41 (m, 3H), 7,91 (s, 1H)
30	 x HCl	3A, 5A [16] 1%	m/z= 272; 1,77 min (proc. 1)	δ= 9,45-9,21 (m, 2H), 8,67 (s, 1H), 8,52-8,41 (m, 2H), 8,35 (d, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 4,23-4,20 (m, 2H), 2,61-2,56 (m, 3H)
31	 x HCl	3A, 9A [16] 70%	m/z= 307; 2,30 min (proc. 1)	δ= 8,98 (d, 1H), 8,70-8,55 (m, 2H), 8,52 (dd, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 3,36 (s, 3H)

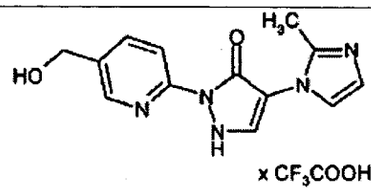
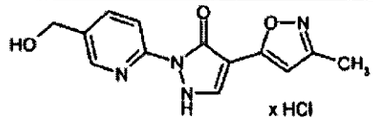
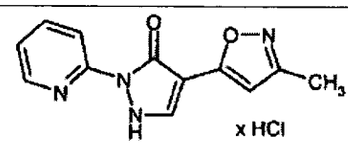
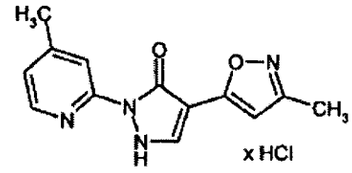
Nº de ejemplo	Estructura	Reactantes; síntesis análoga al [ejemplo]; rendimiento (% d.t.)	EM (ESI) $[M+H]^+$; CL-EM/ HPLC: T_R (procedimiento)	^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6)
32		3A, 24A [16] 3%	m/z= 358; 0,91 min (proc. 10)	δ= 8,43 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,22 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,51 (t, 1H), 4,19 (d, 2H), 1,39 (s, 9H)
33	 x HCl	42A [27] 34%	m/z= 228; 1,76 min (proc. 1)	δ= 8,49 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,23 (s, 2H), 8,03 (dt, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,35 (dt, 1H), 7,16 (s, 1H)
34	 x HCl	42A, 17A [27] 3%	m/z= 229; 0,53 min (proc. 1)	δ= 9,55 (s, 1H), 8,75-8,55 (m, 3H), 8,09 (s, 1H), 7,88 (s, 1H)

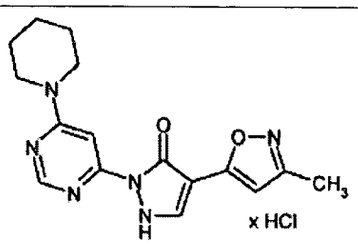
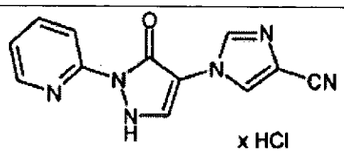
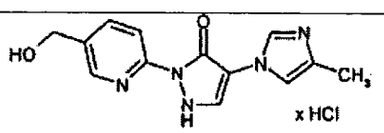
Nº de ejemplo	Estructura	Reactantes; síntesis análoga al [ejemplo]; rendimiento (% d.t.)	EM (ESI) $[M+H]^+$; CL-EM/ HPLC: T_R (procedimiento)	^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6)
35		42A, 9A [16] 48%	m/z= 306; 1,90 min (proc. 1)	δ= 8,85 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,82 (dd, 2H), 6,81 (s, 1H), 3,12 (s, 3H)
36		42A [27] 10%	m/z= 262; 2,08 min (proc. 1)	δ= 9,48 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,27 (s, 3H)
37		43A [27] 35%	m/z= 229; 2,20 min (proc. 1)	δ= 8,88 (s, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,32-8,23 (m, 2H), 8,08 (t, 1H), 7,39 (t, 1H)
38		43A, 4A [27] 8%	m/z= 259; 2,09 min (proc. 1)	δ= 8,86 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,32-8,11 (m, 3H), 8,07-7,92 (m, 1H), 4,58 (s, 2H)

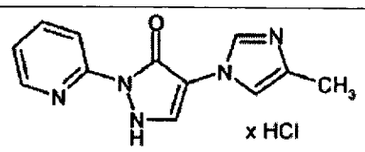
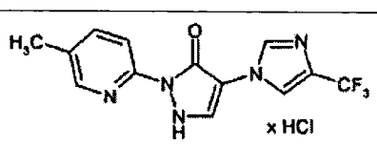
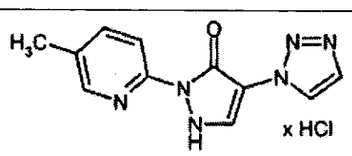
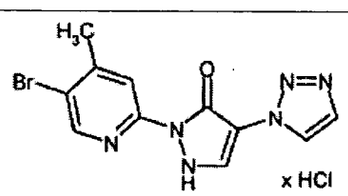
Nº de ejemplo	Estructura	Reactantes; síntesis análoga al [ejemplo]; rendimiento (% d.t.)	EM (ESI) $[M+H]^+$; CL-EM/ HPLC: T_R (procedimiento)	^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6)
39	 x HCl	43A, 8A [27] 8%	m/z= 313; 2,70 min (proc. 1)	δ= 8,92 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,50 (s, 3H), 3,75-3,70 (m, 4H), 1,73-1,64 (m, 2H), 1,60-1,55 (m, 4H)
40	 x HCl	44A [27] 5%	m/z= 296; 1,96 min (proc. 4)	δ= 8,52 (d, 1H), 8,42-8,22 (m, 2H), 8,19 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,06 (t, 1H), 7,39 (t, 1H)
41	 x HCl	20A, 4A [27] 9%	m/z= 273; 2,33 min (proc. 1)	δ= 8,44 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 4,58 (s, 2H), 2,32 (s, 3H)

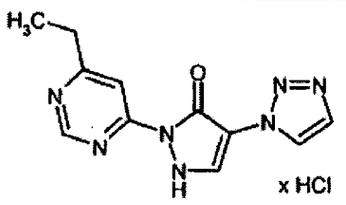
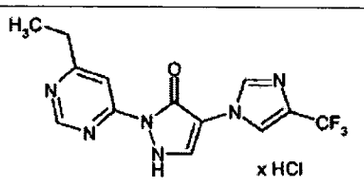
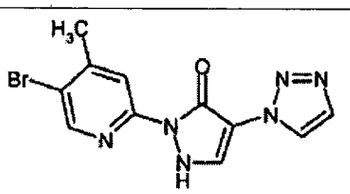
Nº de ejemplo	Estructura	Reactantes; síntesis análoga al [ejemplo]; rendimiento (% d.t.)	EM (ESI) $[M+H]^+$; CL-EM/ HPLC: T_R (procedimiento)	^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6)
42	 x HCl	20A [27] 6%	m/z= 243; 2,50 min (proc. 1)	δ= 8,52 (d, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,09 (t, 1H), 7,40 (dd, 1H), 2,31 (s, 3H)
43	 x HCl	20A [27] 23%	m/z= 244; 2,25 min (proc. 1)	δ= 9,54 (s, 1H), 8,65-8,61 (m, 2H), 8,51 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 2,32 (s, 3H)
44	 x HCl	48A, 8A [27] 12%	m/z= 355; 3,88 min (proc. 1)	δ= 8,52 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 3,75-3,71 (m, 4H), 3,07-3,03 (m, 1H), 1,73-1,52 (m, 6H), 1,28 (d, 6H)

Nº de ejemplo	Estructura	Reactantes; síntesis análoga al [ejemplo]; rendimiento (% d.t.)	EM (ESI) $[M+H]^+$; CL-EM/ HPLC: T_R (procedimiento)	^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6)
45		48A, 4A [27] 15%	m/z= 301; 2,71 min (proc. 1)	δ= 8,45 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,21 (d, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 4,58 (s, 2H), 3,09-3,06 (m, 1H), 1,28 (d, 6H)
46		48A [27] 11%	m/z= 271; 2,70 min (proc. 1)	δ= 8,52 (d, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,07 (t, 1H), 7,41 (dd, 1H), 3,10-3,07 (m, 1H), 1,28 (d, 6H)
47		49A [27] 5%	m/z= 242; 1,85 min (proc. 1)	δ= 8,52 (d, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,09 (t, 1H), 8,73 (d, 1H), 7,41 (t, 1H), 2,58 (s, 3H)

Nº de ejemplo	Estructura	Reactantes; síntesis análoga al [ejemplo]; rendimiento (% d.t.)	EM (ESI) $[M+H]^+$; CL-EM/ HPLC: T_R (procedimiento)	^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6)
48	 x CF_3COOH	49A, 4A [27] 1%	m/z= 272; 0,47 min (proc. 1)	
49	 x HCl	50A, 4A [27] 5%	m/z= 273; 2,63 min (proc. 1)	δ= 8,43 (s, 1H), 8,27-8,17 (m, 2H), 8,03 (dd, 1H), 6,39 (s, 1H), 4,58 (s, 2H), 2,23 (s, 3H)
50	 x HCl	50A [27] 19%	m/z= 243; 2,88 min (proc. 1)	δ= 8,49 (d, 1H), 8,29-8,18 (m, 2H), 8,09 (t, 1H), 7,38 (dd, 1H), 6,40 (s, 1H), 2,26 (s, 3H)
51	 x HCl	50A, 1A [27] 14%	m/z= 257; 2,95 min (proc. 1)	δ= 8,24 (d, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,25 (d, 1H), 6,33 (s, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,23 (s, 3H)

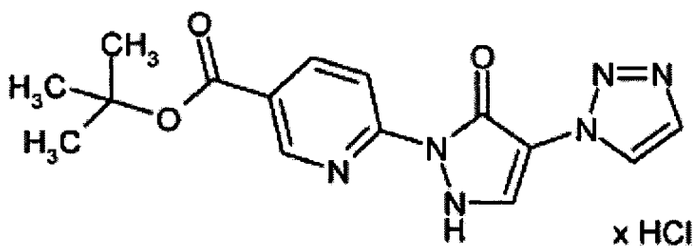
Nº de ejemplo	Estructura	Reactantes; síntesis análoga al [ejemplo]; rendimiento (% d.t.)	EM (ESI) $[M+H]^+$; CL-EM/ HPLC: T_R (procedimiento)	^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6)
52	 x HCl	50A, 8A [27] 1%	m/z= 327; 1,82 min (proc. 8)	δ= 8,49 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 6,21 (s, 1H), 3,76-3,72 (m, 4H), 2,21 (s, 3H), 1,72-1,53 (m, 6H)
53	 x HCl	45A [27] 3%	m/z= 253; 2,51 min (proc. 1)	δ= 8,52 (d, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,39 (t, 1H)
54	 x HCl	46A, 4A [27] 7%	m/z= 272; 1,92 min (proc. 1)	

Nº de ejemplo	Estructura	Reactantes; síntesis análoga al [ejemplo]; rendimiento (% d.t.)	EM (ESI) $[M+H]^+$; CL-EM/ HPLC: T_R (procedimiento)	^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6)
55	 x HCl	46A [27] 9%	m/z= 242; 1,91 min (proc. 1)	δ= 9,42 (s, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,10 (dd, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,41 (dd, 1H), 2,36 (s, 3H)
56	 x HCl	44A, 20A [16] 35%	m/z= 310; 1,87 min (proc. 8)	δ= 8,34 (d, 2H), 8,19-8,15 (m, 3H), 7,88 (d, 1H), 2,35 (s, 3H)
57	 x HCl	3A, 30A [16] 26%	m/z= 243; 1,27 min (proc. 8)	δ= 8,43 (s, 1H), 8,34 (d, 2H), 8,14 (d, 1H), 7,92-7,90 (m, 2H), 2,36 (s, 3H)
58	 x HCl	3A, 23A [16] 10%	m/z= 321; 0,93 min (proc. 10)	δ= 8,61 (s, 1H), 8,44-8,41 (m, 2H), 8,30 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 2,47 (s, 3H)

Nº de ejemplo	Estructura	Reactantes; síntesis análoga al [ejemplo]; rendimiento (% d.t.)	EM (ESI) $[M+H]^+$; CL-EM/ HPLC: T_R (procedimiento)	^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6)
59		3A, 28A [16] 7%	m/z= 258; 1,15 min (proc. 10)	δ= 9,05 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,45 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 2,85 (c, 2H), 1,27 (t, 3H)
60		44A, 28A [16] 7%	m/z= 325; 1,62 min (proc. 10)	δ= 9,03 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 2,85 (c, 2H), 1,28 (t, 3H)
61		3A, 23A [16] 17%	m/z= 321; 0,92 min (proc. 10)	δ= 8,61 (s, 1H), 8,48-8,42 (m, 2H), 8,31 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 2,47 (s, 3H)

Ejemplo 62

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



Se disponen 3,2 g (15,0 mmol) del compuesto del ejemplo 3A en 100 ml de etanol. Se añaden 3,1 g (15,0 mmol) del compuesto del ejemplo 22A y 571 mg (3,0 mmol) de ácido p-toluenosulfónico monohidratado y se agita durante 16 h a reflujo. Se concentra entonces la mezcla y se purifica el residuo mediante HPLC preparativa (columna RP16; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de TFA al 0,1%). Se combinan las fracciones que contienen producto, se elimina la mayoría del disolvente y se separa por filtración el sólido generado. Se seca éste a alto vacío y se mezcla a continuación con una solución de ácido clorhídrico 4 N en dioxano. Se agita durante 1 h a TA, se separa por filtración el sólido y se seca a alto vacío.

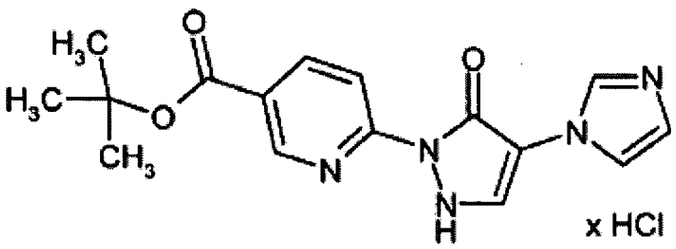
Rendimiento: 1,6 g (28% d.t.).

CL-EM (procedimiento 1): T_R= 3,32 min; EM (ESIpos): m/z= 329 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ= 8,94 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,50-8,40 (m, 3H), 7,91 (s, 1H), 1,58 (s, 9H).

Ejemplo 63

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



Se disponen 3,1 g (15,0 mmol) del compuesto del ejemplo 42A en 100 ml de etanol. Se añaden 3,1 g (15,0 mmol) del compuesto del ejemplo 22A y 571 mg (3,0 mmol) de ácido p-toluenosulfónico monohidratado y se agita en primer lugar durante 16 h a TA. Se agita después otras 24 h a reflujo y se separa entonces el disolvente. Se purifica el residuo mediante HPLC preparativa (columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de TFA al 0,1%). Se combinan las fracciones de producto y se elimina la mayoría del acetonitrilo contenido. Se liofiliza la solución restante. Se mezcla el liofilizado con una solución de ácido clorhídrico 4 N en dioxano y se agita durante 1 h a TA. Se separa por filtración el sólido y se seca a alto vacío.

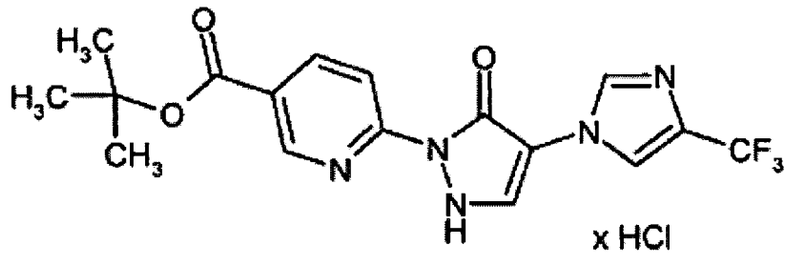
Rendimiento: 1,3 g (23% d.t.).

CL-EM (procedimiento 7): T_R= 0,99 min; EM (ESIpos): m/z= 328 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ= 9,55 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,53-8,42 (m, 2H), 8,10 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 1,58 (s, 9H).

Ejemplo 64

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



Se disponen 4,2 g (15,0 mmol) del compuesto del ejemplo 44A en 100 ml de etanol. Se añaden 3,1 g (15,0 mmol) del compuesto del ejemplo 22A y 571 mg (3,0 mmol) de ácido p-toluenosulfónico monohidratado y se agita durante 16 h a TA. Se elimina entonces el disolvente y se purifica el residuo mediante HPLC preparativa (columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de TFA al 0,1%). Se combinan las fracciones de producto y se elimina la mayoría del acetonitrilo contenido y una parte del agua. Se separa por filtración el sólido generado y se seca al aire. A continuación, se mezcla con 20 ml de una solución de ácido clorhídrico 4 N en dioxano y se agita durante 1 h a TA. Se separa por filtración el sólido y se purifica de nuevo mediante HPLC preparativa (columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de TFA al 0,1%). Se combinan las fracciones de producto, se mezclan con ácido clorhídrico 1 N y se liofilizan.

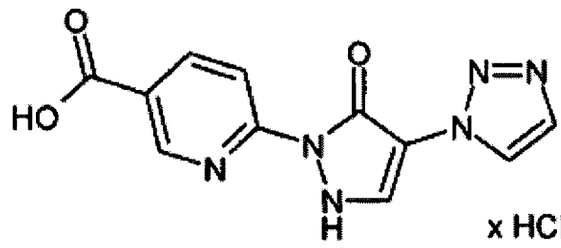
Rendimiento: 750 mg (12% d.t.).

CL-EM (procedimiento 7): T_R= 2,10 min; EM (ESIpos): m/z= 396 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ= 8,93 (s, 1H), 8,59-8,38 (m, 3H), 8,19 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 1,59 (s, 9H).

Ejemplo 65

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



Se disuelven 50 mg (0,1 mmol) del compuesto del ejemplo 62 en 1 ml de una mezcla 1:1 de diclorometano y TFA y se agita durante 1 h a TA. Se concentra la solución de reacción a vacío, se suspende el residuo en 2 ml de ácido clorhídrico 1 N y a continuación se liofiliza.

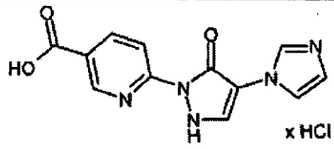
Rendimiento: 42 mg (99% d.t.).

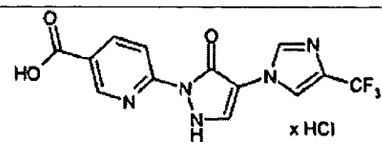
CL-EM (procedimiento 9): T_R= 0,82 min; EM (ESIpos): m/z= 273 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ= 8,99 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,51-8,41 (m, 3H), 7,91 (s, 1H).

Se lleva a cabo la síntesis de los compuestos diana indicados en la Tabla 6 análogamente al compuesto del ejemplo 65:

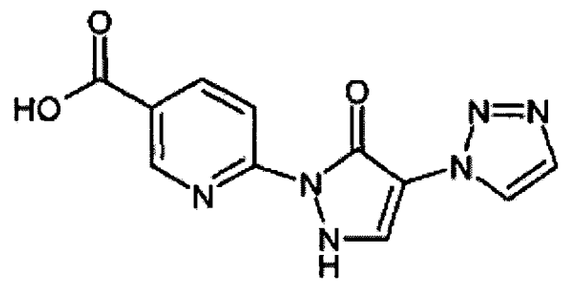
Tabla 6

N° de ejemplo	**Estructura**	**Reactante; rendimiento (% d.t.)**	**EM (ESI) $[M+H]^+$; CL-EM: T_R (procedimiento)**	**^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6)**
66		63 98%	m/z= 272; 1,87 min (proc. 1)	δ= 13,50 (s a, 1H), 9,52 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,87 (s,

				1H)
67		64 92%	m/z= 340; 1,90 min (proc. 4)	δ= 8,98 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,48 (s, 2H), 8,21 (s, 1H), 8,18 (s, 1H)

Ejemplo 68

Ácido 6-[5-oxo-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-2,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-il]piridin-3-carboxílico



Se agitan 491 mg (1,8 mmol, 80% de pureza) del compuesto del ejemplo 3A y 289 mg (1,6 mmol) de éster etílico del ácido 6-hidrazinonicotínico [para la preparación, véase el documento WO 2006/114213] en 10 ml de ácido acético durante 12 h a TA. Se añaden después a la mezcla de reacción otra vez 120 mg (0,7 mmol) de éster etílico del ácido 6-hidrazinonicotínico y se agita de nuevo durante 13 h a TA. Después de otros dos días de reposo a TA, se concentra la solución de reacción a vacío, se recoge el residuo con acetato de etilo, se lava a neutralidad con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra en rotavapor. Se disuelve el producto intermedio así obtenido en 10 ml de etanol, se mezcla con 0,3 ml (1,8 mmol) de solución de metilato de sodio al 30% en metanol y se agita durante 17 h a TA. Se ajusta la solución de

reacción con ácido clorhídrico 1 N a pH 5 y se agita después otras 2 h a TA. Se concentra a vacío, se mezcla el residuo con acetonitrilo, se separa por filtración el sedimento precipitado, se lava la torta de filtrado con dietiléter y se seca a vacío. Se mezcla el éster así obtenido con 9,4 ml de una solución etanólica de hidróxido de potasio 0,1 M y se agita durante 16 h a TA. Se ajusta la solución de reacción con ácido clorhídrico 1 N a pH 2, se elimina el disolvente en rotavapor, se recoge el residuo con agua y se extrae con acetato de etilo. Se separan por filtración los cristales precipitados de la fase acuosa, se lava la torta de filtrado con dietiléter y se seca el producto a vacío.

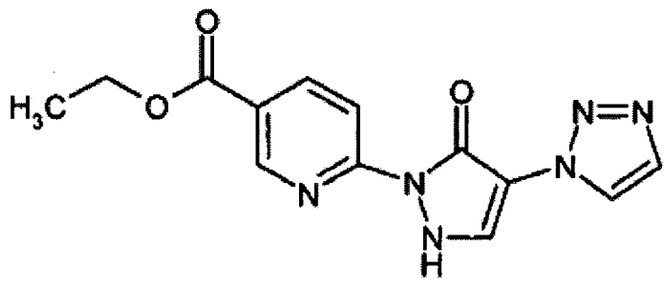
Rendimiento: 32 mg (7% d.t.).

CL-EM (procedimiento 1): T_R= 2,31 min; EM (ESIpos): m/z= 273 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ= 13,49 (s a, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,71-8,33 (m, 4H), 8,41 (s, 1H).

Ejemplo 69

Éster etílico del ácido 6-[5-oxo-4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-2,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-il]nicotínico



Se agitan 2,7 g (13,1 mmol) del compuesto del ejemplo 3A, 2,0 g (13,1 mmol) del compuesto del ejemplo 6A y 1,1 g (6,5 mmol) de ácido p-toluenosulfónico en 50 ml de etanol durante 16 h a reflujo. Se añaden a la mezcla de reacción enfriada 50 ml de DMF y se agita entonces durante otras

10 h a 130ºC de temperatura de baño. Se concentra la solución de reacción a vacío y se mezcla el residuo con 10 ml de etanol y 1 ml de ácido sulfúrico conc. Se agita después durante 12 h a ebullición. Se añade a la mezcla de reacción enfriada agua, se separa por filtración el sólido, se lava después la torta de filtrado con etanol y se seca el producto a vacío.

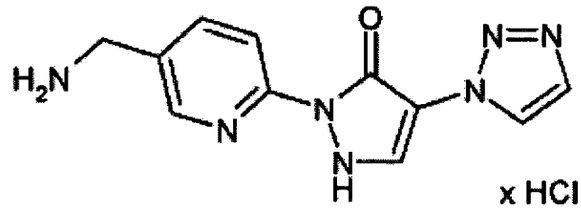
Rendimiento: 0,14 g (3% d.t.).

CL-EM (procedimiento 9): T_R= 2,89 min; EM (ESIpos): m/z= 300 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ= 9,00 (s, 1H), 8,57-8,54 (m, 1H), 8,53-8,46 (m, 2H), 8,45 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 4,38 (c, 2H), 1,35 (t, 3H).

Ejemplo 70

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



Se agitan 83 mg (0,2 mmol) del compuesto del ejemplo 32 en 5 ml de una solución de ácido clorhídrico 4 M en dioxano durante 2 h a TA. Se concentra después a vacío y se somete a cromatografía el residuo mediante HPLC preparativa (columna RP18; gradiente: acetonitrilo/agua con adición de TFA al 0,1%). Se concentran las fracciones de producto combinadas y se mezcla el residuo con 2 ml de ácido clorhídrico 1 N. Se liofiliza la suspensión resultante. Se agita el liofilizado en etanol, se separa por filtración el sólido y se secan los cristales a vacío.

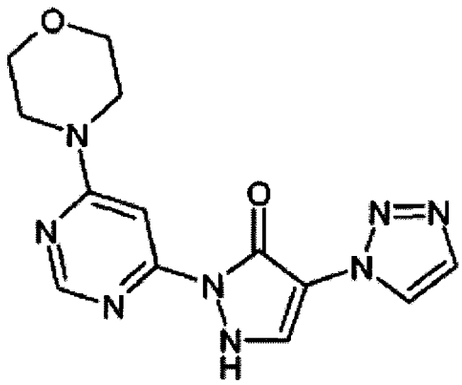
Rendimiento: 10 mg (14% d.t.).

CL-EM (procedimiento 8): T_R= 0,76 min; EM (ESIpos): m/z= 258 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ= 8,64 (s, 1H), 8,53 (s, 3H), 8,47 (s, 2H), 8,31 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 4,12-4,10 (m, 2H).

Ejemplo 71

2-(6-Morfolin-4-ilpirimidin-4-il)-4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-1,2-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona



Se disponen 1,9 g (8,8 mmol) del compuesto del ejemplo 3A y 1,9 g (9,7 mmol) del compuesto del ejemplo 16A en 25 ml de acetato de etilo y se mezclan a TA con 504 mg (4,4 mmol) de TFA. Se agita durante 16 h a reflujo, se enfría entonces a 5ºC y se agita después otras 2 h. Se separa por filtración el sólido generado, se lava con acetato de etilo y se seca en primer lugar al aire y después a alto vacío. Se obtienen 1,7 g de producto.

Se combinan las aguas madre con la solución de lavado y se elimina el disolvente. El residuo (2,4 g) contiene todavía según CL-EM el intermedio éster etílico del ácido 3-[2-(6-morfolin-4-ilpirimidin-4-il)hidrazino]-2-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)prop-2-enoico (etapa intermedia de la ciclación), que se usa directamente para la preparación del ejemplo 72 (véase éste).

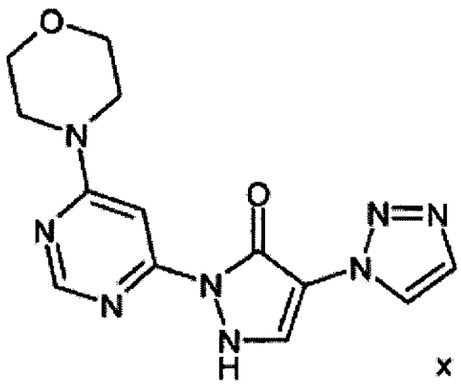
Rendimiento: 1,7 g (61% d.t.).

CL-EM (procedimiento 9): T_R= 0,90 min; EM (ESIpos): m/z= 315 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ= 8,42 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 3,71-3,65 (m, 4H), 3,57-3,51 (m, 4H).

Ejemplo 72

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



Carga 1: Se mezclan 1,7 g (5,4 mmol) del compuesto del ejemplo 71 con 7,5 ml de una solución de ácido clorhídrico 4 N en dioxano. Se agita a TA, se mezcla con 5 ml de dioxano y se agita durante 16 h a TA. Se separa por filtración el sólido y se lava con 5 ml de dioxano. Se seca durante 16 h a alto vacío, se mezcla entonces con 10 ml de metanol y se agita durante 1 h a TA. Se separa por filtración el sólido, se lava con 4 ml de metanol y se seca a alto vacío. Se obtienen 1,6 g del compuesto del título.

Carga 2: Se obtiene otra cantidad del compuesto del título como se indica a continuación: Se disuelve el residuo obtenido en la síntesis del compuesto del ejemplo 71 a partir de las aguas madre (2,4 g), que contiene la etapa intermedia de ciclación de anillo abierto, éster etílico del ácido 3-[2-(6-morfolin-4-ilpirimidin-4-il)hidrazino]-2-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)prop-2-enoico, en 12 ml de etanol y se mezcla con agitación a TA con 1,5 ml de solución de metilato

de sodio al 30% en metanol. Se agita después durante 45 min a TA, se ajusta entonces con ácido clorhídrico a pH 5 y se agita después otras 16 h a TA. Se enfría a 10ºC, se separa por filtración el sólido y se lava con 3,5 ml de dioxano. Se seca durante 16 h a alto vacío, se mezcla entonces con 5 ml de metanol y se agita después durante 1 h a TA. Se separa por filtración el sólido, se lava con 2 ml de metanol, se seca a alto vacío y se obtienen así otros 997 mg del compuesto del título.

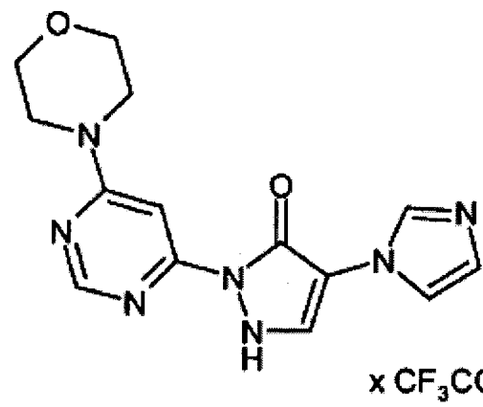
Rendimiento: 2,6 g en total (83% d.t.).

CL-EM (procedimiento 6): T_R= 0,89 min; EM (ESIpos): m/z= 315 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ= 8,54 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 3,71 (s, 8H).

Ejemplo 73

Trifluoroacetato de 4-(1*H*-imidazol-1-il)-2-(6-morfolin-4-ilpirimidin-4-il)-1,2-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona



x CF_3COOH

Se disuelven 209 mg (1,0 mmol) del compuesto del ejemplo 42A en 7 ml de THF. Se añaden 195 mg (1,0 mmol) del compuesto del ejemplo 16A, así como 38 mg (0,2 mmol) de ácido p-toluenosulfónico monohidratado a TA y se hacen reaccionar entonces durante 1 a 150ºC en un microondas en modo

sencillo (CEM Explorer). A continuación, se purifica directamente la mezcla obtenida mediante HPLC preparativa (columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de TFA al 0,1%).

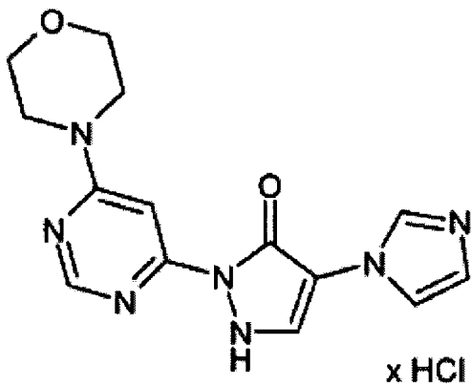
Rendimiento: 71 mg (17% d.t.).

CL-EM (procedimiento 1): T_R= 2,03 min; EM (ESIpos): m/z= 314 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ= 9,38 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 3,72 (s, 8H).

Ejemplo 74

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



Se mezclan 60 mg (0,1 mmol) del compuesto del ejemplo 73 con 0,5 ml de una solución de ácido clorhídrico 4 N en dioxano y se agita durante 1 h a TA. Se separa por filtración el sólido, se lava dos veces con 0,5 ml de dioxano cada vez y se seca a continuación a vacío.

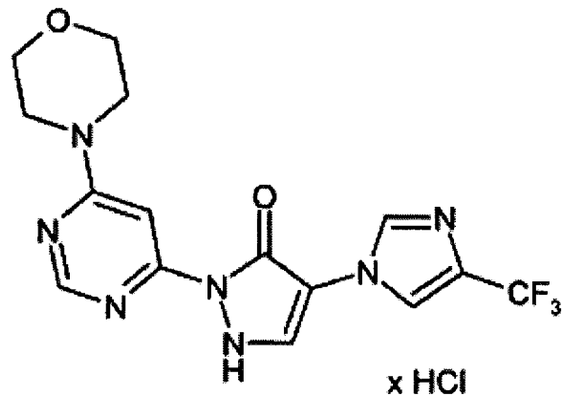
Rendimiento: 46 mg (94% d.t.).

CL-EM (procedimiento 1): T_R= 0,91 min; EM (ESIpos): m/z= 314 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ= 9,46 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 3,73 (s, 8H).

Ejemplo 75

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



Se disuelven 309 mg (1,0 mmol) del compuesto del ejemplo 44A en 7 ml de THF. Se añaden 195 mg (1,0 mmol) del compuesto del ejemplo 16A, así como 38 mg (0,2 mmol) de ácido p-toluenosulfónico monohidratado a TA y se hacen reaccionar entonces durante 1 h a 150ºC en un microondas en modo sencillo (CEM Explorer). A continuación, se purifica directamente la mezcla obtenida mediante HPLC preparativa (columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de TFA al 0,1%). Se combinan las fracciones de producto obtenidas y se elimina el disolvente. Se mezcla el residuo con una solución de ácido clorhídrico 4 N en dioxano. Se agita durante 1 h a TA, se separa por filtración el sólido y se seca a alto vacío.

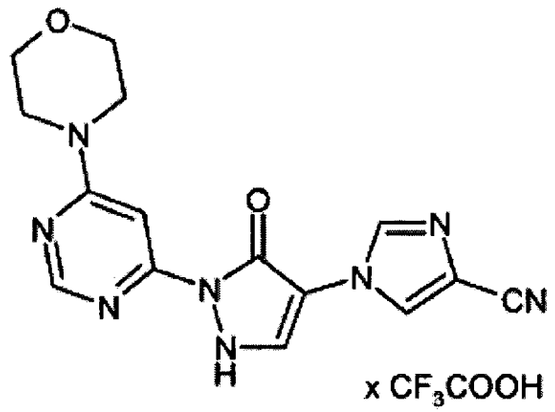
Rendimiento: 77 mg (19% d.t.).

CL-EM (procedimiento 7): T_R= 1,31 min; EM (ESIpos): m/z= 382 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ= 8,53 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 3,67 (s, 8H).

Ejemplo 76

Trifluoroacetato de 1-[2-(6-morfolin-4-ilpirimidin-4-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]-1*H*-imidazol-4-carbonitrilo



Se disponen 976 mg (pureza 72%, 3,0 mmol) del compuesto del ejemplo 45A en 20 ml de THF. Se añaden 586 mg (3,0 mmol) del compuesto del ejemplo 16A y 114 mg (0,6 mmol) de ácido p-toluenosulfónico monohidratado y se hacen reaccionar entonces durante 1 h en un microondas en modo sencillo (CEM Explorer) a 150ºC. Se prepurifica en primer lugar la mezcla de reacción por cromatografía en gel de sílice (cromatografía Biotage; fase móvil: diclorometano/metanol 10:1 con adición de algo de solución acuosa de amoniaco). Se vuelve a purificar entonces el producto bruto así obtenido dos veces mediante HPLC preparativa (columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de TFA al 0,1%). Se combinan las fracciones de producto de la cromatografía HPLC, se mezclan con el mismo volumen de agua y se liofilizan.

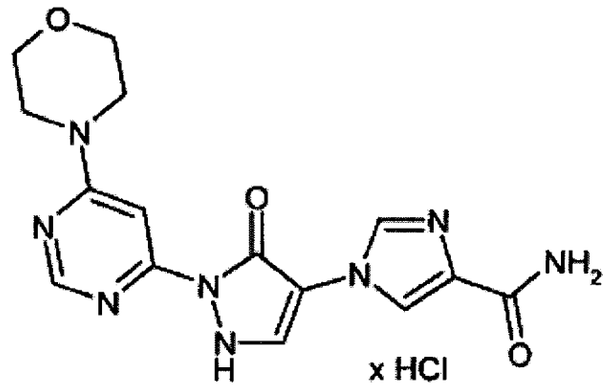
Rendimiento: 11 mg (1% d.t.).

CL-EM (procedimiento 4): T_R= 1,54 min; EM (ESIpos): m/z= 339 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ= 8,53 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 3,70-3,64 (m, 8H).

Ejemplo 77

Clorhidrato de 1-[2-(6-morfolin-4-ilpirimidin-4-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]-1*H*-imidazol-4-carboxamida



Se disponen 976 mg (pureza 72%, 3,0 mmol) del compuesto del ejemplo 45A en 20 ml de THF. Se añaden 586 mg (3,0 mmol) del compuesto del ejemplo 16A y 114 mg (0,6 mmol) de ácido p-toluenosulfónico monohidratado y se hacen reaccionar entonces durante 1 h en un microondas en modo sencillo (CEM Explorer) a 150°C. Se prepurifica en primer lugar la mezcla de reacción cromatográficamente en gel de sílice (cromatografía Biotage; fase móvil: diclorometano/metanol 10:1 con adición de algo de solución acuosa de amoniaco). Se vuelve a purificar entonces el producto bruto así obtenido dos veces mediante HPLC preparativa (columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de TFA al 0,1%). Se combinan las fracciones de producto de la cromatografía HPLC, se concentran a vacío, se recoge el residuo en ácido clorhídrico 1 M y se liofiliza la solución.

Rendimiento: 14 mg (1,2% d.t.).

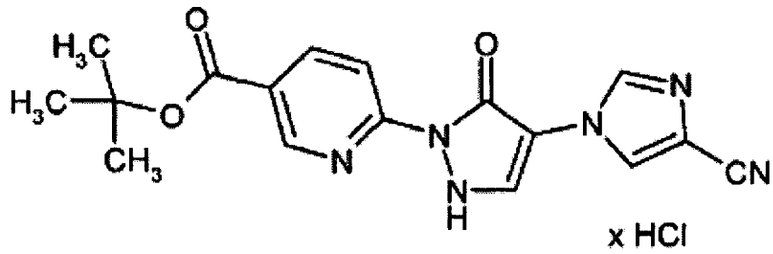
CL-EM (procedimiento 10): T_R= 0,47 min; EM (ESIpos): m/z= 357 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ= 9,20 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,53 (s,

1H), 8,29 (s, 1H), 8,23 (s a, 1H), 7,80 (s a, 1H), 7,49 (s, 1H), 3,72 (s, 8H).

Ejemplo 78

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



Se disponen 500 mg (pureza 72%, 1,5 mmol) del compuesto del ejemplo 45A en 11 ml de THF. Se añaden 322 mg (1,5 mmol) del compuesto del ejemplo 22A y 58 mg (0,3 mmol) de ácido p-toluenosulfónico monohidratado y se hacen reaccionar durante 3 h a 150ºC en un microondas en modo sencillo (CEM Explorer). Se purifica después la mezcla directamente mediante HPLC preparativa (columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de TFA al 0,1%). Se combinan las fracciones de producto, se concentran, se mezclan con una solución de ácido clorhídrico 1 N en dioxano y se deja agitar durante 1 h a TA. Se separa por filtración el sedimento, se lava dos veces con 0,5 ml de dioxano cada vez y se seca a alto vacío.

Rendimiento: 144 mg (24% d.t.).

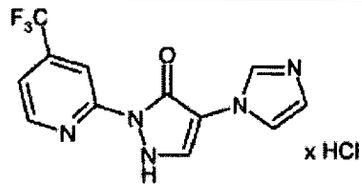
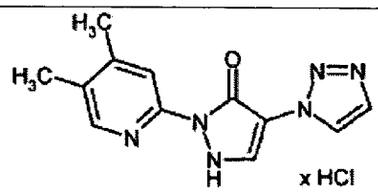
CL-EM (procedimiento 8): T_R= 2,10 min; EM (ESIpos): m/z= 353 $[M+H]^+$.

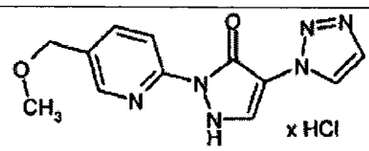
^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ= 8,94 (s, 1H), 8,54-8,42 (m, 4H), 8,20 (s, 1H), 1,58 (s, 9H).

Los compuestos indicados en la Tabla 7 se preparan a partir de los correspondientes reactantes análogamente a los ejemplos dados. En lugar de ácido canfo-10-sulfónico, puede utilizarse también ácido tolueno-4-sulfónico

monohidratado.

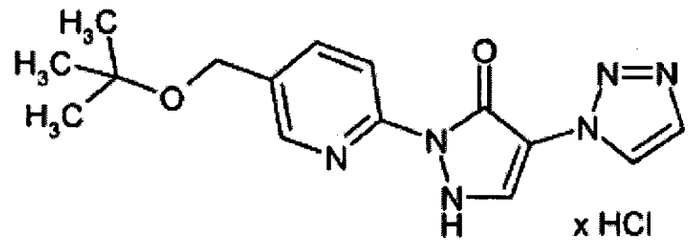
Tabla 7

Nº de ejemplo	**Estructura**	**Reactante; síntesis análoga al [ejemplo]; rendimiento (% d.t.)**	**EM (ESI) $[M+H]^+$; CL-EM/ HPLC: T_R (procedimiento)**	**^{1}H-RMN (DMSO-d_6)**
79	 x HCl	42A, 25A [16] 64%	m/z= 296; 0,92 min (proc. 4)	(400 MHz): δ= 9,55 (s, 1H), 8,82 (d, 1H), 8,70 (d, 2H), 8,10 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,77 (dd, 1H)
80	 x HCl	44A, 26A [16] 27%	m/z= 257: 1,32 min (proc. 8)	(400 MHz): δ= 8,42 (s, 1H), 8,25 (s, 2H), 8,05 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,27 (s, 3H)

Nº de ejemplo	Estructura	Reactante; síntesis análoga al [ejemplo]; rendimiento (% d.t.)	EM (ESI) $[M+H]^+$; CL-EM/ HPLC: T_R (procedimiento)	^{1}H-RMN (DMSO-d_6)
81		3A, 29A [16] 85%	m/z= 273; 0,64 min (proc. 10)	(500 MHz): δ= 8,48 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,90 (s, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,35 (s, 3H)

Ejemplo 82

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



Se disponen 631 mg (3,0 mmol) del compuesto del ejemplo 3A y 586 mg (3,0 mmol) del compuesto del ejemplo 18A en 10 ml de etanol. Se añaden 114 mg (0,6 mmo) de ácido p-toluenosulfónico monohidratado y se agita durante 16 h a TA. Se elimina entonces el disolvente y se purifica el residuo mediante HPLC preparativa (columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua

con adición de TFA al 0,1%). Se combinan las fracciones de producto, se concentran y se seca el residuo a alto vacío. Se añaden 10 ml de una solución de ácido clorhídrico 4 N en dioxano y se agita durante 1 h a TA. Se separa por filtración el sólido, se lava con *terc*-butilmetiléter y se seca a alto vacío.

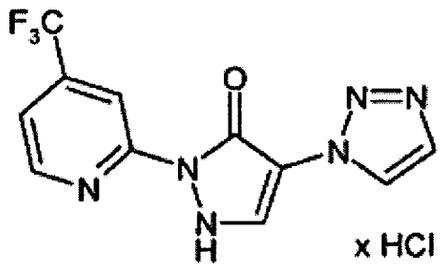
Rendimiento: 260 mg (25% d.t.).

CL-EM (procedimiento 8): T_R= 1,77 min; EM (ESIpos): m/z= 315 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ= 8,47-8,42 (m, 2H), 8,35 (s, 1H), 8,22 (d, 1H), 7,99 (dd, 1H), 7,90 (s, 1H), 4,50 (s, 2H), 1,25 (s, 9H).

Ejemplo 83

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



Se disponen 631 mg (3,0 mmol) del compuesto del ejemplo 3A y 531 mg (3,0 mmol) del compuesto del ejemplo 25A en 10 ml de etanol. Se añaden 114 mg (0,6 mmol) de ácido p-toluenosulfónico monohidratado y se agita durante 16 h a reflujo. Se concentra entonces y se purifica el residuo mediante HPLC preparativa (columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de TFA al 0,1%). Se combinan las fracciones de producto, se elimina el disolvente y se seca el residuo a alto vacío. Se mezcla con 20 ml de una solución de ácido clorhídrico 4 N en dioxano y se agita durante 1 h a TA. Se separa por filtración el sólido, se lava dos veces con *terc*-butilmetiléter y se

seca a alto vacío.

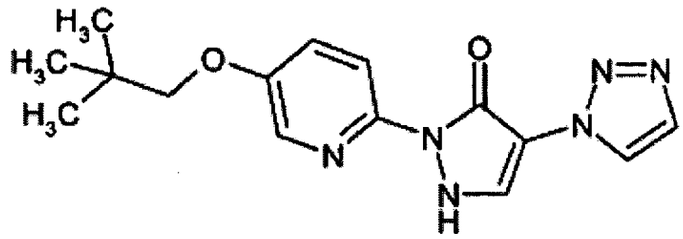
Rendimiento: 231 mg (23% d.t.).

CL-EM (procedimiento 8): T_R= 1,65 min; EM (ESIpos): m/z= 297 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHZ, DMSO-d_6): δ= 8,81 (d, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,77 (d, 1H).

Ejemplo 84

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



Se disponen 171 mg (0,8 mmol) del compuesto del ejemplo 3A y 455 mg (pureza 35%, 0,8 mmol) del compuesto del ejemplo 12A en 7 ml de etanol. Se añaden 31 mg (0,2 mmol) de ácido p-toluenosulfónico monohidratado y se agita durante 64 h a reflujo. Se concentra después y se purifica el residuo mediante HPLC preparativa (columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de TFA al 0,1%). Se combinan las fracciones de producto, se elimina el disolvente y se seca el residuo a alto vacío.

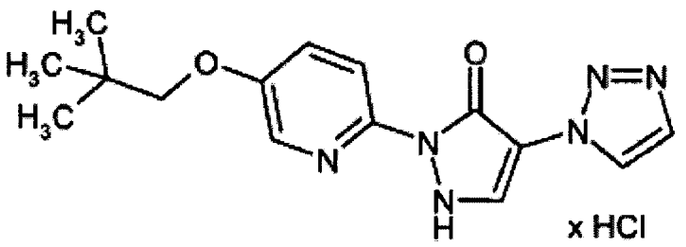
Rendimiento: 28 mg (11% d.t.).

CL-EM (procedimiento 10): T_R= 1,17 min; EM (ESIpos): m/z= 315 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (500 MHz, DMSO-d_6): δ= 8,42 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,18-8,08 (m, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,69 (dd, 1H), 3,78 (s, 2H), 1,02 (s, 9H).

Ejemplo 85

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



Se mezclan 22 mg (0,1 mmol) del compuesto del ejemplo 84 con 2 ml de una solución de ácido clorhídrico 4 N en dioxano y se agita durante 1 h a TA. Se separa por filtración el sólido y se seca a alto vacío.

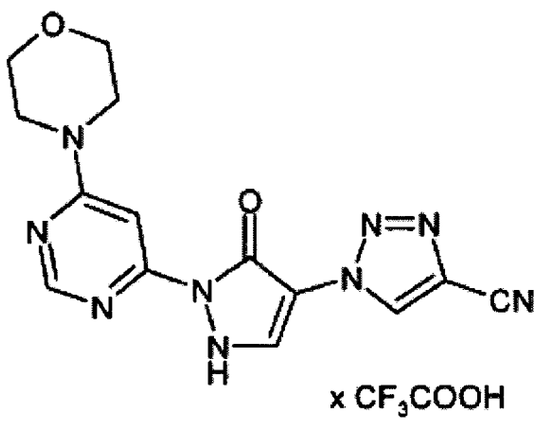
Rendimiento: 17 mg (97% d.t.).

CL-EM (procedimiento 10): T_R= 1,17 min; EM (ESIpos): m/z= 315 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (500 MHz, DMSO-d_6): δ= 8,42 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 818-8,08 (m, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,69 (dd, 1H), 3,78 (s, 2H), 1,02 (s, 9H).

Ejemplo 86

Trifluoroacetato de 1-[2-(6-morfolin-4-ilpirimidin-4-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonitrilo



Se disponen 250 mg (1,1 mmol) del compuesto del ejemplo 41A, 207 mg (1,1 mmol) del compuesto del ejemplo 16A y 40 mg (0,2 mmol) de ácido p-toluenosulfónico monohidratado en 10 ml de THF. Se hacen reaccionar en primer lugar en un microondas en modo sencillo (CEM Explorer) durante 3,5 h a 120ºC, después durante 4 h a 130ºC. Se deja enfriar a TA, se mecla la mezcla con 5 ml de acetonitrilo y se deja reposar durante 24 h. Se separa por decantación el sobrenadante y se lava el sedimento una vez con acetonitrilo. Se combina la solución de lavado con el sobrenadante decantado y se concentra. Se purifica el residuo así obtenido mediante HPLC preparativa (columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de TFA al 0,1%). Se combinan las fracciones que contienen producto y se concentran. Se agita el residuo sólido dos veces en una mezcla de un poco de *terc*-butilmetiléter y algunas gotas de acetonitrilo. Se separa por decantación el sobrenadante respectivamente y se seca el sólido por último a alto vacío.

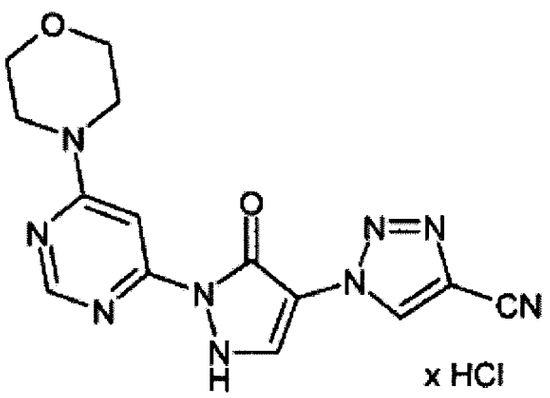
Rendimiento: 15 mg (3% d.t.).

CL-EM (procedimiento 4): T_R= 1,57 min; EM (ESIpos): m/z= 340 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ= 8,58 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 3,80-3,63 (m, 8H).

Ejemplo 87

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



Se mezclan 18 mg (0,04 mmol) del compuesto del ejemplo 86 con 3 ml de una solución de ácido clorhídrico 4 N en dioxano y se agita durante 1 h a TA. Se separa por filtración el sólido, se lava con *terc*-butilmetiléter y se seca a alto vacío.

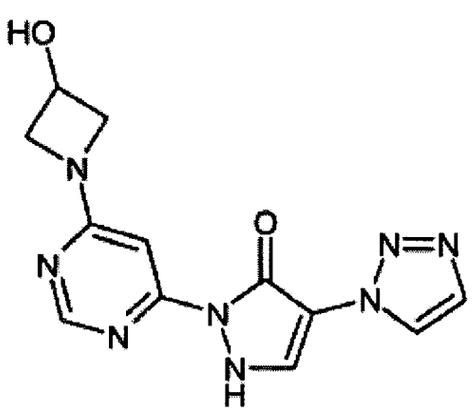
Rendimiento: 15 mg (97% d.t.).

CL-EM (procedimiento 8): T_R= 1,38 min; EM (ESIpos): m/z= 340 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ= 8,58 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 3,82-3,57 (m, 8H).

Ejemplo 88

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



Se disponen 348 mg (1,7 mmol) del compuesto del ejemplo 3A y 300 mg (1,7 mmol) del compuesto del ejemplo 11A en una mezcla de 6 ml de THF y 6 ml de etanol. Se añaden 63 mg (0,3 mmol) de ácido p-toluenosulfónico monohidratado y se hacen reaccionar en un microondas en modo sencillo (CEM Explorer) durante 1,5 h a 130ºC. Se deja enfriar a TA, se añaden otros 50 mg del compuesto del ejemplo 3A, así como una punta de espátula de ácido p-toluenosulfónico monohidratado y se calienta durante 1 h a 150ºC. Se deja enfriar a TA, se separa por decantación el sólido y se lava el sólido varias veces con THF (sólido, carga 1). Se combinan el sobrenadante decantado y la solución de lavado, se concentran y se mezcla el residuo obtenido con 5 ml de etanol y 5 ml de THF, así como una punta de espátula de ácido p-toluenosulfónico monohidratado. Se hace reaccionar otra vez en un microondas en modo sencillo (CEM Explorer) durante 2 h a 150ºC. Se deja enfriar a TA y se separa por filtración el sólido formado (sólido, carga 2). Se concentra el filtrado, se mezcla con 3 ml de DMSO y se purifica mediante HPLC preparativa (columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de TFA al 0,1%). Se combinan las fracciones que contienen producto y se concentran. Se disuelve el residuo en etanol, se mezcla con algo de THF y se concentra la mezcla con formación de un sedimento. Se separa por filtración el sólido y se lava con THF (sólido, carga 3). Se combinan las tres cargas de sólido obtenidas y se secan a alto vacío.

Rendimiento: 108 mg (22% d.t.).

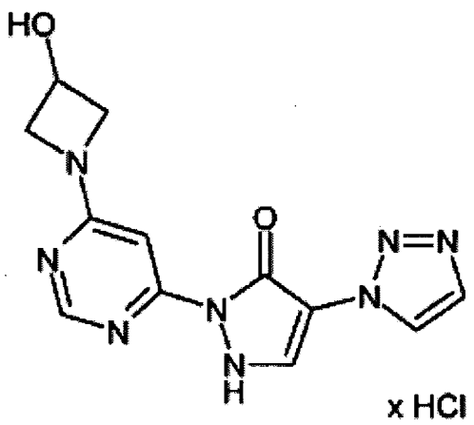
CL-EM (procedimiento 8): T_R= 1,00 min; EM (ESIpos): m/z= 301 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ= 8,47 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 5,92 (d, 1H), 4,69-4,49 (m, 1H), 4,41-4,33 (m,

2H), 3,95-3,86 (m, 2H).

Ejemplo 89

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



Se mezclan 105 mg (0,4 mmol) del compuesto del ejemplo 88 con 3 ml de una solución de ácido clorhídrico 4 N en dioxano y se agita durante 1 h a TA. Se separa por filtración el sóldio, se lava con *terc*-butilmetiléter y se seca a alto vacío.

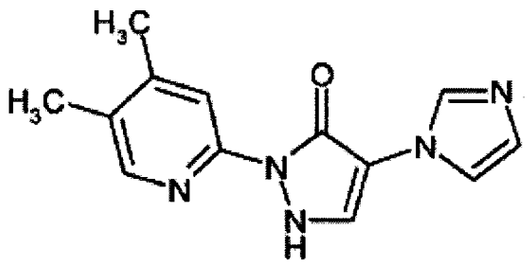
Rendimiento: 117 mg (99% d.t.).

CL-EM (procedimiento 8): T_R= 0,99 min; EM (ESIpos): m/z= 301 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ= 8,50 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 4,68-4,60 (m, 1H), 4,43-4,35 (m, 2H), 3,97-3,88 (m, 2H).

Ejemplo 90

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



Se disponen 262 mg (1,3 mmol) del compuesto del ejemplo 42A y 172 mg (1,3 mmol) del compuesto del ejemplo 26A en 5 ml de etanol. Se añaden 48 mg (0,3 mmol) de ácido p-toluenosulfónico monohidratado y se agita durante 24 h a reflujo. Se enfría entonces a TA, cristalizando el producto. Se separa por filtración y se lava después una vez con etanol y éter de petróleo. A continuación, se seca a alto vacío.

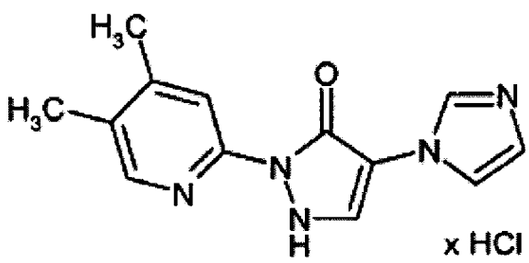
Rendimiento: 65 mg (20% d.t.).

CL-EM (procedimiento 8): T_R= 0,92 min; EM (ESIpos): m/z= 256 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ= 8,23 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,07 (s, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,26 (s, 3H).

Ejemplo 91

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



Se mezclan 200 mg (0,5 mmol) del compuesto del ejemplo 90 con 5 ml de una solución de ácido clorhídrico 4 N en dioxano y se agita durante 1 h a TA. A continuación, se separa por filtración, se lava una vez con dioxano y *terc*-

butilmetiléter y se seca a alto vacío.

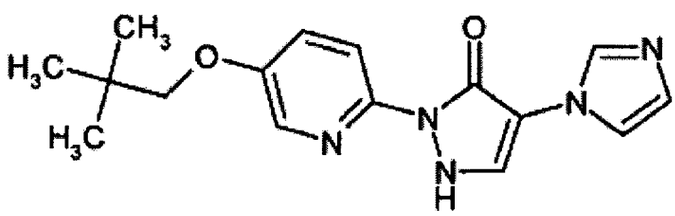
Rendimiento: 117 mg (74% d.t.).

CL-EM (procedimiento 10): T_R= 0,28 min; EM (ESIpos): m/z= 256 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ= 9,50 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,28 (s, 3H).

Ejemplo 92

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



Se disponen 233 mg (1,0 mmol, pureza 90%) del compuesto del ejemplo 42A en 4 ml de etanol. Se añaden 260 mg (1,0 mmol, pureza 75%) del compuesto del ejemplo 12A y 38 mg (0,2 mmol) de ácido p-toluenosulfónico monohidratado y se agita durante 16 h a reflujo. Se deja enfriar entonces a TA, se separa por filtración el sólido precipitado, se lava con un poco de etanol y se seca el sólido a alto vacío. Se obtiene una cantidad adicional de compuesto diana purificando las aguas madre de filtración mediante HPLC preparativa (columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de TFA al 0,1%).

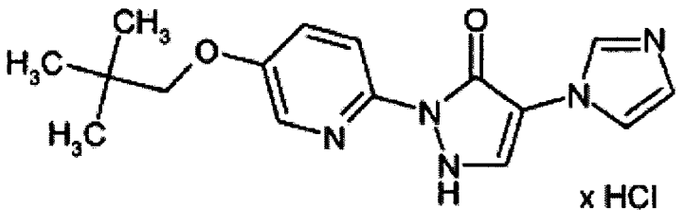
Rendimiento: 264 mg (78% d.t.).

CL-EM (procedimiento 10): T_R= 0,88 min; EM (ESIpos): m/z= 314 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ= 8,22-8,08 (m, 4H), 7,67-7,62 (dd, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 3,75 (s, 2H), 1,02 (s, 9H).

Ejemplo 93

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



Se mezclan 200 mg (0,638 mmol) del compuesto del ejemplo 92 con 5 ml de una solución de ácido clorhídrico 4 N en dioxano y se agita durante 30 min a TA. A continuación, se separa por filtración, se lava una vez con dioxano y dos veces con *terc*-butilmetiléter y a continuación se seca a alto vacío.

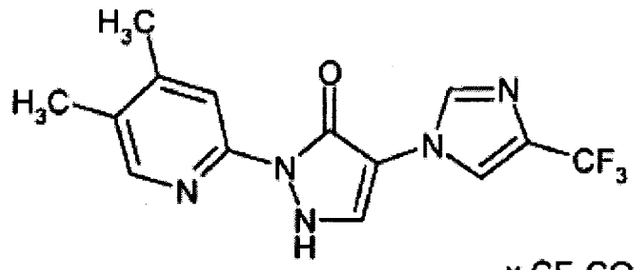
Rendimiento: 129 mg (64% d.t.).

CL-EM (procedimiento 10): T_R= 0,87 min; EM (ESIpos): m/z= 314 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ= 9,52 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,18-8,15 (d, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,71-7,68 (dd, 1H), 3,79 (s, 2H), 1,02 (s, 9H).

Ejemplo 94

Trifluoroacetato de 2-(4,5-dimetilpiridin-2-il)-4-[4-(trifluorometil)-1*H*-imidazol-1-il]-1,2-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona



x CF_3COOH

Se disponen 347 mg (1,3 mmol) del compuesto del ejemplo 44A y 171 mg (1,3 mmol) del compuesto del ejemplo 26A en 5 ml de etanol. Se añaden 48 mg (0,3 mmol) de ácido p-toluenosulfónico monohidratado y se agita durante 16 h a reflujo. Se purifica directamente la solución de reacción mediante HPLC preparativa (columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de TFA al 0,1%). Se combinan las fracciones que contienen producto y se concentran parcialmente. Se separa por filtración el sólido, se lava con agua y se seca a alto vacío.

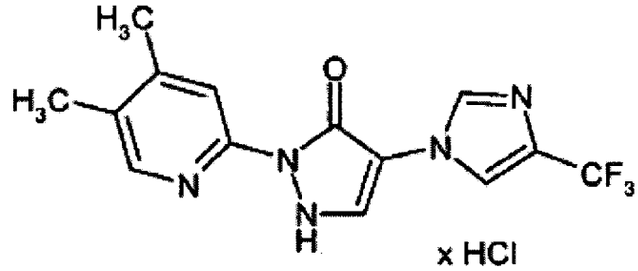
Rendimiento: 84 mg (15% d.t.).

CL-EM (procedimiento 8): T_R= 1,88 min; EM (ESIpos): m/z= 324 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ= 8,27 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,27 (s, 3H).

Ejemplo 95

Clorhidrato de 2-(4,5-dimetilpiridin-2-il)-4-[4-(trifluorometil)-1*H*-imidazol-1-il]-1,2-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona



x HCl

Se mezclan 80 mg (0,2 mmol) del compuesto del ejemplo 94 con 2,5 ml de una solución de ácido clorhídrico 4 N en dioxano y se agita durante 1 h a TA. Se separa por filtración el sólido, se lava una vez con dioxano y *terc*-butilmetiléter y a continuación se seca a alto vacío.

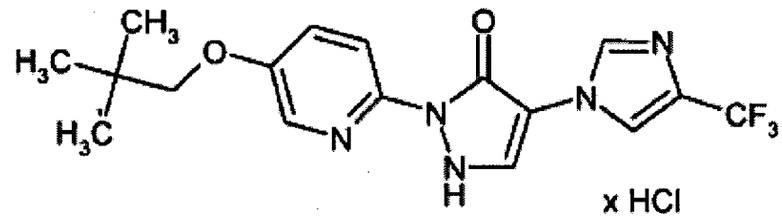
Rendimiento: 65 mg (99% d.t.).

CL-EM (procedimiento 10): T_R= 1,03 min; EM (ESIpos): m/z= 324 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ= 8,27 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,27 (s, 3H).

Ejemplo 96

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



Se disponen 308 mg (1,0 mmol, pureza 90%) del compuesto del ejemplo 44A en 4 ml de etanol. Se añaden 260 mg (1,0 mmol, pureza 75%) del compuesto del ejemplo 12A y 38 mg (0,2 mmol) de ácido p-toluenosulfónico monohidratado y se agita durante 16 h a reflujo. Se concentra después y se purifica el residuo mediante HPLC preparativa (columna RP18; fase móvil: gradiente de acetronitrilo/agua con adición de TFA al 0,1%). Se combinan las fracciones que contienen producto y se elimina el disolvente. Se mezca el residuo con 5 ml de una solución de ácido clorhídrico 4 N en dioxano y se agita durante 30 min. Se separa por filtración el sólido y se seca a alto vacío.

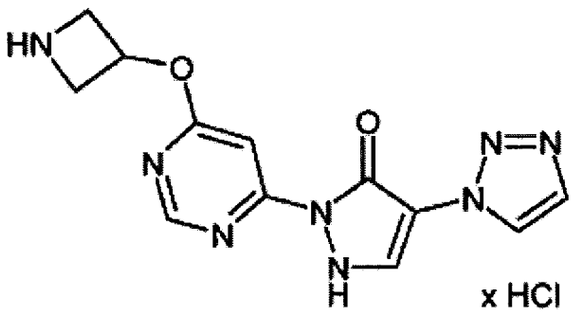
Rendimiento: 140 mg (34% d.t.).

CL-EM (procedimiento 10): T_R= 1,38 min; EM (ESIpos): m/z= 382 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ= 8,29 (s, 1H), 8,21-8,12 (m, 4H), 7,71-7,68 (dd, 1H), 3,76 (s, 2H), 1,02 (s, 9H).

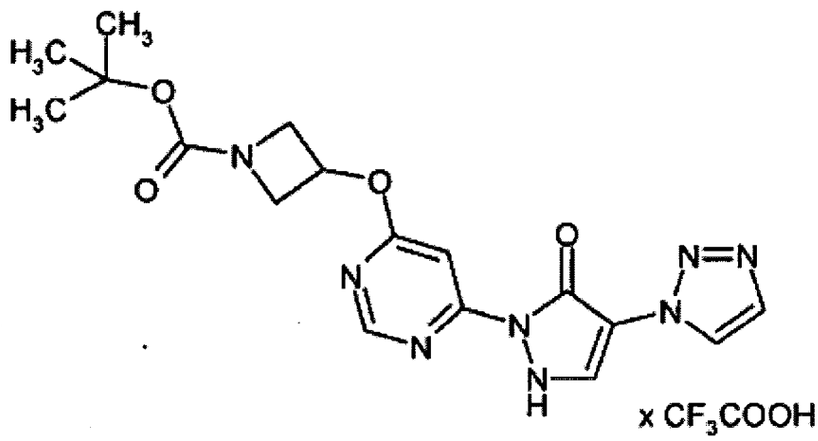
Ejemplo 97

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



Etapa a):

Trifluoroacetato de éster 1-*terc*-butílico de 3-({6-[5-oxo-4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-2,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-il]pirimidin-4-il}oxi)azetidina



Se disponen 345 mg (2,0 mmol) de éster 1-*terc*-butílico de 3-

hidroxiazetidina en 15 ml de dioxano. Se añaden a ello a TA 1 ml (2,0 mmol) de una solución de la base de fosfazeno P2-*terc*-butilo 2 M en THF. Se agita después durante 15 min a TA y se añaden 350 mg (1,3 mmol) del compuesto del ejemplo 52A. Se hacen reaccionar entonces durante 1 h a 120ºC en un microondas en modo sencillo (CEM Explorer). Se separa el sólido por filtración, se concentra la solución de reacción y se purifica a continuación el residuo mediante HPLC preparativa (columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de TFA al 0,1%). Se combinan las fracciones que contienen producto y se concentran parcialmente. Se separa por filtración el sólido, se lava con agua y se seca a alto vacío.

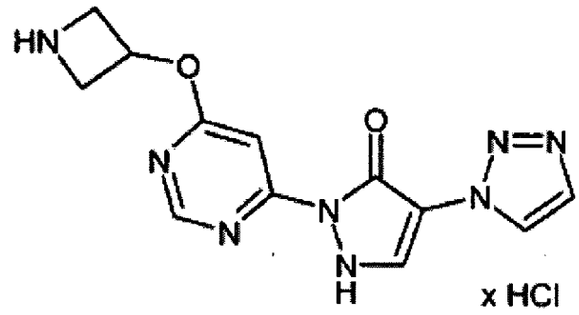
Rendimiento: 82 mg (12% d.t.).

CL-EM (procedimento 10): T_R= 0,98 min; EM (ESIpos): m/z= 401 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ= 8,77 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 5,47-5,38 (m, 1H), 4,32-4,22 (m, 2H), 3,96-3,86 (m, 2H), 1,40 (s, 9H).

Etapa b):

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



Se suspenden 60 mg (0,2 mmol) de éster 1-*terc*-butílico de 3-({6-[5-oxo-4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-2,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-il]pirimidin-4-il}oxi)azetidina en

2 ml de diclorometano. Se añade 1 ml de TFA y se agita durante 1 h a TA. Se concentra después y se seca el residuo a alto vacío. Se mezcla entonces el residuo con 3 ml de una solución de ácido clorhídrico 4 N en dioxano y se agita durante 1 h a TA. A continuación se separa por filtración, se lava una vez con dioxano y *terc*-butilmetiléter y se seca a alto vacío.

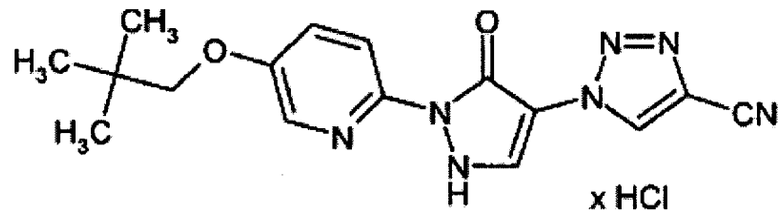
Rendimiento: 54 mg (97% d.t.).

CL-EM (procedimiento 8): T_R= 0,80 min; EM (ESIpos): m/z= 301 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ= 9,50 (s a, 1H), 9,37 (s a, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 5,57-5,48 (m, 1H), 4,43-4,32 (m, 2H), 4,18-4,07 (m, 2H).

Ejemplo 98

Clorhidrato de 1-{2-[5-(2,2-dimetilpropoxi)piridin-2-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirazol-4-il}-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonitrilo



Se disponen 150 mg (0,6 mmol) del compuesto del ejemplo 41A en 2,5 ml de etanol. Se añaden 166 mg (0,6 mmol, pureza 75%) del compuesto del ejemplo 12A y 24 mg (0,1 mmol) de ácido p-toluenosulfónico monohidratado y se agita durante 16 h a reflujo. Se purifica directamente la solución de reacción mediante HPLC preparativa (columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de TFA al 0,1%). Se combinan las fracciones que contienen producto y se concentran. Se mezcla el residuo obtenido con 1 ml de una solución de ácido clorhídrico 4 N en dioxano y se agita durante 1 h a TA.

Se concentra y se seca el residuo a alto vacío.

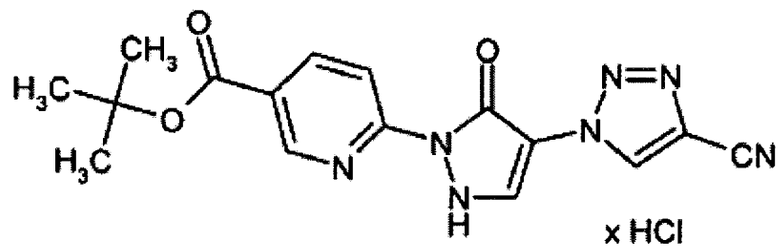
Rendimiento: 3 mg (1% d.t.).

CL-EM (procedimiento 8): T_R= 2,42 min; EM (ESIpos): m/z= 340 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ= 9,39 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,70 (dd, 1H), 3,78 (s, 2H), 1,03 (s, 9H).

Ejemplo 99

Clorhidrato de éster 3-*terc*-butílico de 6-[4-(4-ciano-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-5-oxo-2,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-il]piridina



Se disponen 150 mg (0,6 mmol) del compuesto del ejemplo 41A en 2,5 ml de etanol. Se añaden 178 mg (0,6 mmol) del compuesto del ejemplo 22A y 24 mg (0,1 mmol) de ácido p-toluenosulfónico monohidratado y se agita durante 16 h a reflujo. Se purifica directamente la solución de reacción mediante HPLC preparativa (columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de TFA al 0,1%). Se combinan las fracciones que contienen producto, se concentran y se secan a alto vacío. Se mezcla el residuo obtenido con 5 ml de una solución de ácido clorhídrico 4 N en dioxano y se agita durante 30 min a TA. Se separa por filtración el sólido, se lava con *terc*-butilmetiléter y se seca a alto vacío.

Rendimiento: 21 mg (8% d.t.).

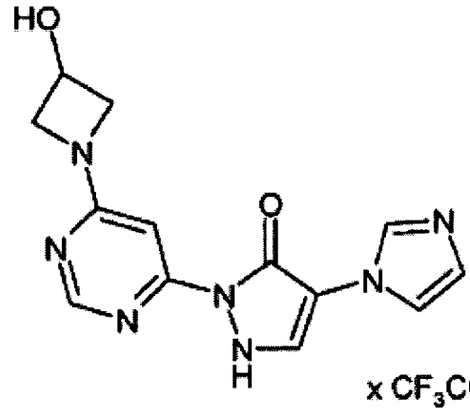
CL-EM (procedimiento 7): T_R= 1,96 min; EM (ESIpos): m/z= 354 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ= 9,39 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,63 (s,

1H), 8,46 (s, 2H), 1,58 (s, 9H).

Ejemplo 100

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



Se suspenden 400 mg (1,3 mmol) del compuesto del ejemplo 53A, 518 mg (4,0 mmol) de *N,N*-diisopropilamina y 293 mg (2,6 mmol) de clorhidrato de azetidin-3-ol en 8 ml de etanol. Se hacen reaccionar durante 30 min a 120°C en un microondas en modo sencillo (CEM Explorer). Después de filtrar, se purifica la solución de reacción mediante HPLC preparativa (columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de TFA al 0,1%). Se concentran las fracciones que contienen producto, se agita el residuo en una mezcla de 5 ml de *terc*-butilmetiléter y 10 ml de metanol y después se separa por filtración con succión. Se purifica después de nuevo mediante HPLC preparativa (columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de TFA al 0,1%). Se combinan las fracciones que contienen producto, se concentran y se seca el residuo a alto vacío.

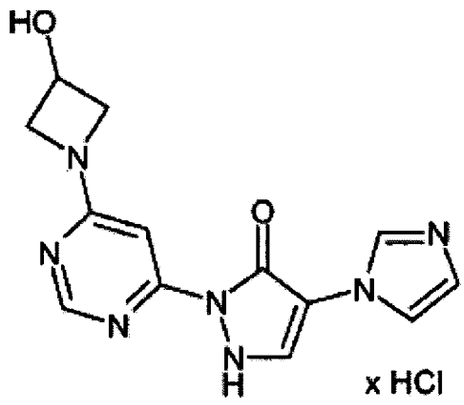
Rendimiento: 115 mg (21% d.t.).

CL-EM (procedimiento 8): T_R= 0,80 min; EM (ESIpos): m/z= 300 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ= 9,38 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,02 (t, 1H), 7,80 (t, 1H), 6,97 (s, 1H), 4,70-4,61 (m, 1H), 4,47-4,38 (m, 2H), 3,98-3,90 (m, 2H).

Ejemplo 101

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



Se agitan 100 mg (0,2 mmol) del compuesto del ejemplo 100 con 3 ml de una solución de ácido clorhídrico 4 N en dioxano. Se separa por filtración el sólido, se lava dos veces con *terc*-butilmetiléter y se seca a alto vacío

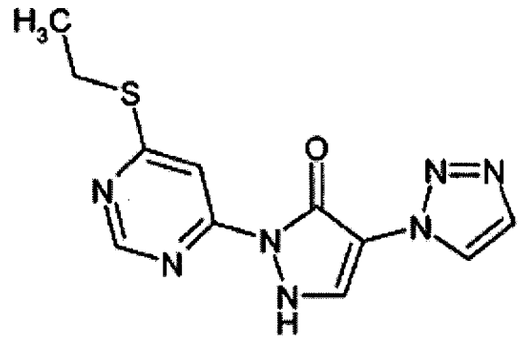
Rendimiento: 78 mg (96% d.t.).

CL-EM (procedimiento 8): T_R= 0,80 min; EM (ESIpos): m/z= 300 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ= 9,42 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,03 (t, 1H), 7,82 (t, 1H), 6,97 (s, 1H), 4,69-4,60 (m, 1H), 4,47-4,37 (m, 2H), 3,99-3,90 (m, 2H).

Ejemplo 102

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



Se suspenden 200 mg (0,7 mmol) del compuesto del ejemplo 52A en argón en 1,1 ml de DMF. Se añaden 61 mg (1,0 mmol) de etanotiol. Se añaden cuidadosamente con enfriamiento con hielo 35 mg (0,8 mmol, al 60% en aceite mineral) de hidruro de sodio. Se agita durante 2,5 h a TA. A continuación, se añade gota a gota 1 ml de agua y se agita después durante 15 min a TA. Se purifica directamente la solución transparente obtenida mediante HPLC preparativa (columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua y adición de TFA al 0,1%). Se combinan las fracciones que contienen producto, se concentran y se seca el residuo a alto vacío.

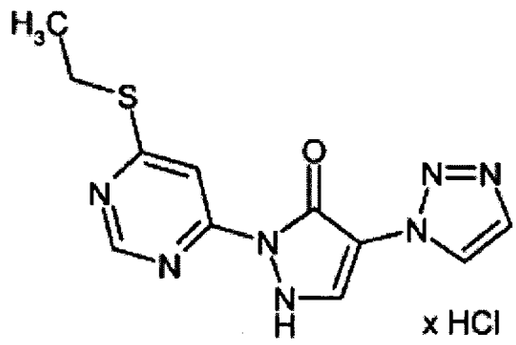
Rendimiento: 39 mg (18% d.t.).

CL-EM (procedimiento 10): T_R= 0,81 min; EM (ESIpos): m/z= 290 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ= 8,90 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 3,20 (c, 2H), 1,35 (t, 3H).

Ejemplo 103

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



Se agitan 35 mg (0,1 mmol) del compuesto del ejemplo 102 con 1,5 ml de uan solución de ácido clorhídrico 4 N en dioxano. Se separa por filtración el sólido, se lava dos veces con *terc*-butilmetiléter y se seca a alto vacío.

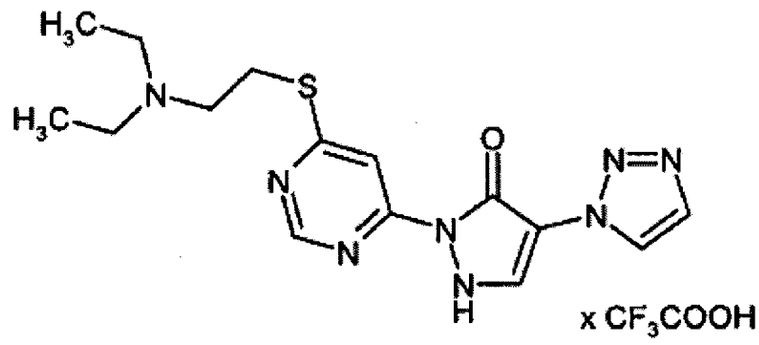
Rendimiento: 36 mg (90% d.t.).

CL-EM (procedimiento 10): T_R= 0,80 min; EM (ESIpos): m/z= 290 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ= 8,90 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 3,21 (c, 2H), 1,35 (t, 3H).

Ejemplo 104

Trifluoroacetato de 2-(6-{[2-(dietilamino)etil]sulfanil}pirimidin-4-il)-4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-1,2-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona



Se disuelven 200 mg (0,7 mmol) del compuesto del ejemplo 52A en atmósfera de argón en 2 ml de DMF. Se añaden gota a gota 131 mg (1,0 mmol)

de 2-(dietilamino)etanotiol y se enfría entonces a 0ºC. Se añaden 35 mg (0,8 mmol, al 60% en aceite mineral) de hidruro de sodio, se deja calentar a TA y se agita durante 2,5 h a TA. A continuación, se añaden lentamente 3 ml de agua y se agita durante 15 min. Se separa por filtración el sedimento y se concentra el filtrado. Se purifica el residuo así obtenido mediante HPLC preparativa (columna RP18: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de TFA al 0,1%).

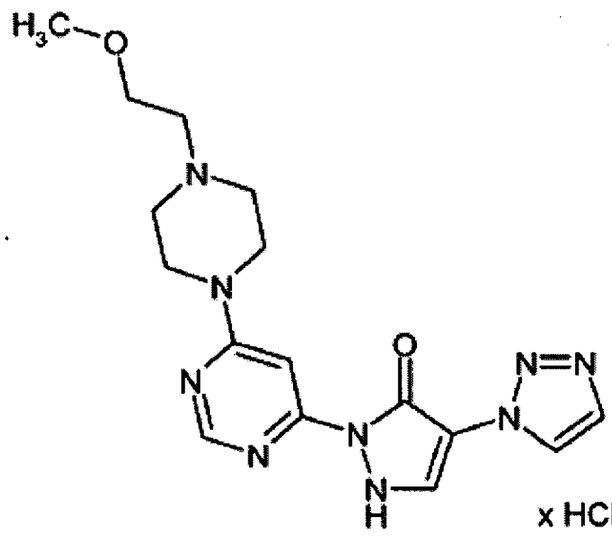
Rendimiento: 129 mg (41% d.t.).

CL-EM (procedimiento 10): T_R= 0,29 min; EM (ESIpos): m/z= 361 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ= 9,42 (s a, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 3,58-3,51 (m, 2H), 3,42-3,33 (m, 2H), 3,28-3,20 (m, 4H), 1,30-1,20 (m, 6H).

Ejemplo 105

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



Se disponen 500 mg (2,4 mmol) del compuesto del ejemplo 3A, 600 mg

(2,4 mmol) del compuesto del ejemplo 31A y 82 mg (0,5 mmol) de ácido p-toluenosulfónico en 8 ml de THF y se hacen reaccionar durante 30 min a 170ºC en un microondas en modo sencillo (Emrys Optimizer). Después de enfriar a TA, se purifica directamente el residuo mediante HPLC preparativa (columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de ácido fórmico al 0,1% en agua). Se convierte la sal formiato precipitada a este respecto en el clorhidrato mediante la adición de 4 ml de una solución de ácido clorhídrico 4 N en dioxano. Se lava el producto con dietiléter y se seca a vacío.

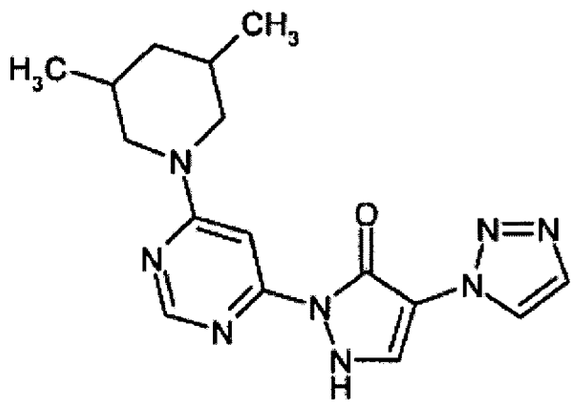
Rendimiento: 212 mg (20% d.t.).

CL-EM (procedimiento 11): T_R= 2,79 min; EM (ESIpos): m/z= 372 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ= 11,28 (s a, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 4,64-4,43 (m, 2H), 3,76 (t, 2H), 3,65-3,51 (m, 4H), 3,36-3,30 (m, 5H), 3,23-3,08 (m, 2H).

Ejemplo 106

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



Se disuelven 2,9 g (9,6 mmol) del compuesto del ejemplo 52A en 40 ml

de DMF y se proporciona como solución madre.

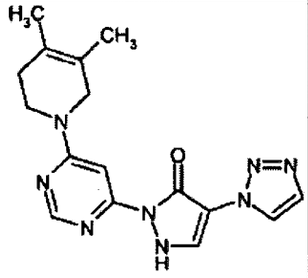
Se disponen 23 mg (0,1 mmol) de 3,5-dimetilpiperidina en 200 µl de DMF y se mezclan consecutivamente con 400 µl (0,1 mmol) de la solución madre del compuesto del ejemplo 52A y 35 mg (0,3 mmol) de carbonato de potasio. Se agita la mezcla de reacción durante 16 h a 100ºC. Para el procesamiento, se filtra la suspensión y se somete a cromatografía el filtrado mediante CL-EM preparativa (procedimiento 16). Se concentran las fracciones de producto a vacío y se seca el residuo.

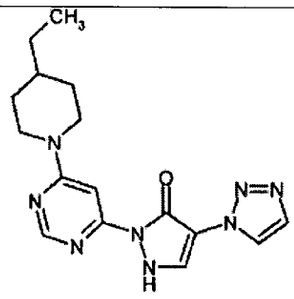
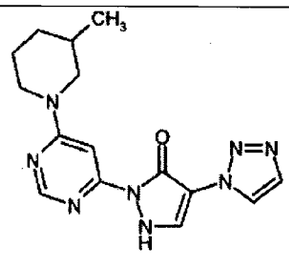
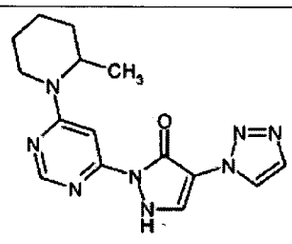
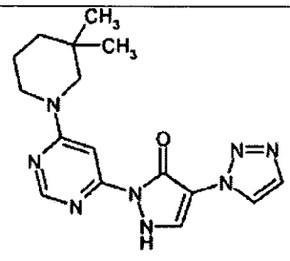
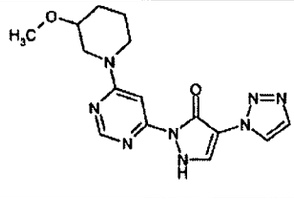
Rendimiento: 3 mg (10% d.t.).

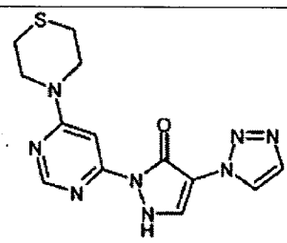
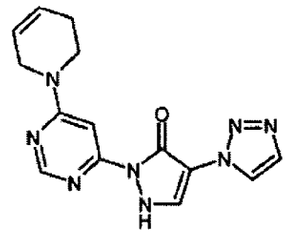
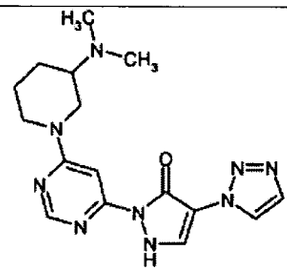
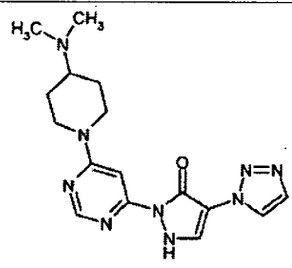
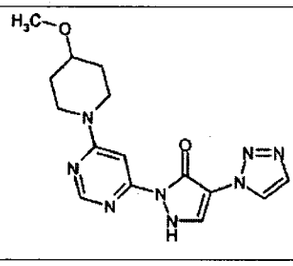
CL-EM (procedimiento 16): T_R= 1,90 min; EM (ESIpos): m/z= 341 $[M+H]^+$.

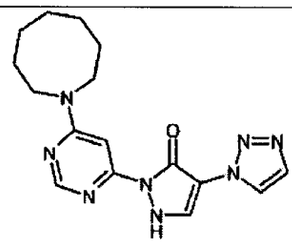
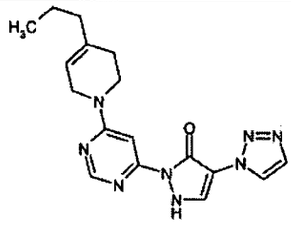
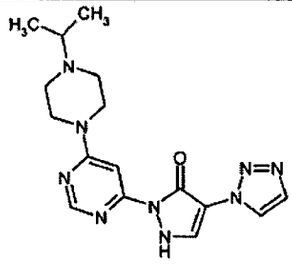
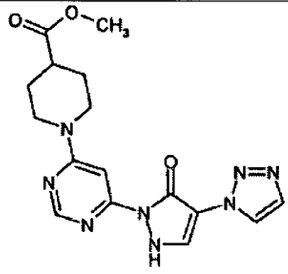
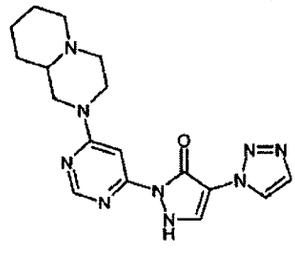
Análogamente a las instrucciones de trabajo del ejemplo 106, se preparan los compuestos indicados en la Tabla 8 a partir de 0,1 mmol del compuesto del ejemplo 52A y 0,1 mmol de la correspondiente amina secundaria:

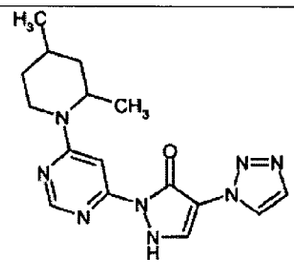
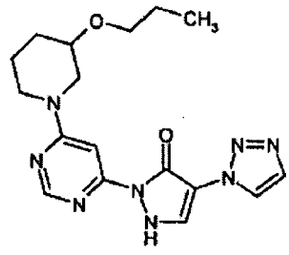
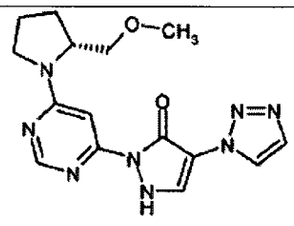
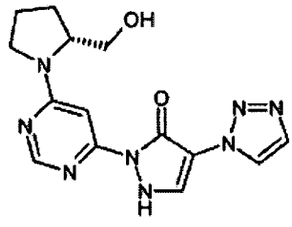
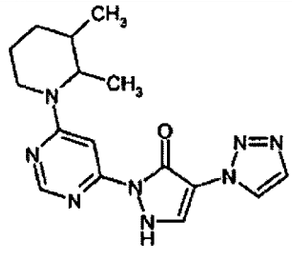
Tabla 8

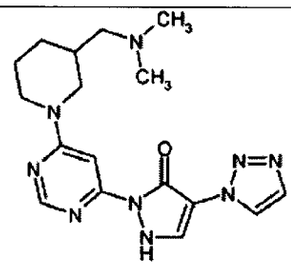
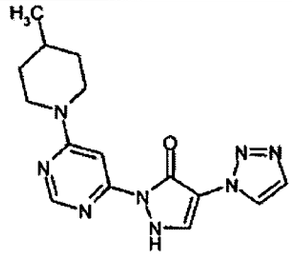
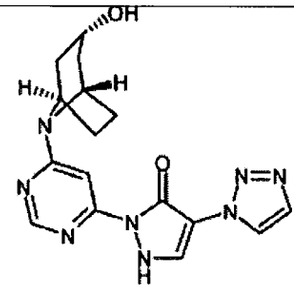
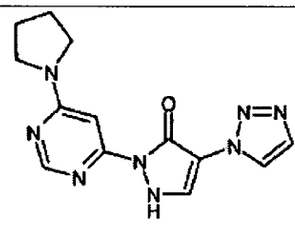
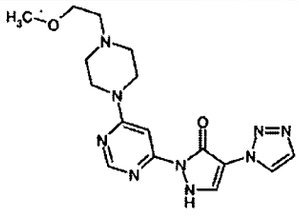
Nº de ejemplo	**Estructura**	**Rendimiento (% d.t.)**	**EM (ESI) $[M+H]^+$; CL-EM; T_R (proc. 16)**
107		2%	m/z= 339; 1,88 min

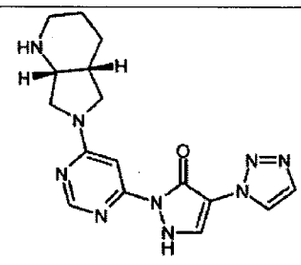
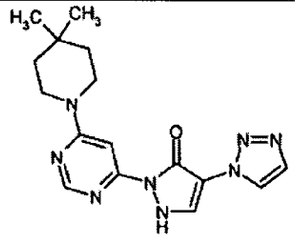
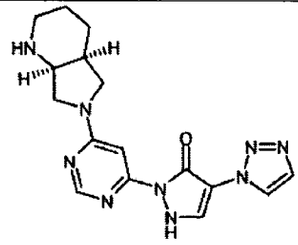
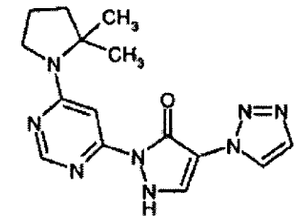
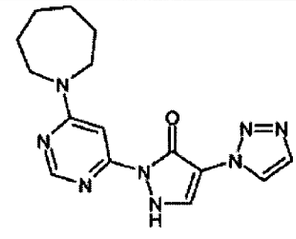
Nº de ejemplo	Estructura	Rendimiento (% d.t.)	EM (ESI) $[M+H]^+$; CL-EM; T_R (proc. 16)
108		1%	m/z= 341; 1,91 min
109		7%	m/z= 327; 1,77 min
110		5%	m/z= 327; 1,77 min
111		4%	m/z= 341; 1,82 min
112		5%	m/z= 343; 1,54 min

Nº de ejemplo	Estructura	Rendimiento (% d.t.)	EM (ESI) $[M+H]^+$; CL-EM; T_R (proc. 16)
113		5%	m/z= 331; 1,58 min
114		5%	m/z= 311; 1,63 min
115		2%	m/z= 356; 1,18 min
116		7%	m/z= 356; 1,18 min
117		6%	m/z= 343; 1,53 min

Nº de ejemplo	Estructura	Rendimiento (% d.t.)	EM (ESI) $[M+H]^+$; CL-EM; T_R (proc. 16)
118		7%	m/z= 341; 1,82 min
119		9%	m/z= 353; 2,01 min
120		9%	m/z= 356; 1,18 min
121		8%	m/z= 371; 1,60 min
122		9%	m/z= 368; 1,18 min

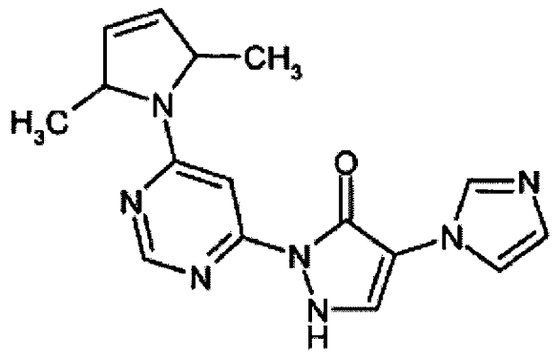
Nº de ejemplo	Estructura	Rendimiento (% d.t.)	EM (ESI) $[M+H]^+$; CL-EM; T_R (proc. 16)
123		2%	m/z= 341; 1,81 min
124		10%	m/z= 371;1,79 min
125		7%	m/z= 343; 1,57 min
126		2%	m/z= 329; 1,39 min
127		3%	m/z= 341; 1,88 min

Nº de ejemplo	Estructura	Rendimiento (% d.t.)	EM (ESI) $[M+H]^+$; CL-EM; T_R (proc. 16)
128		4%	m/z= 370; 1,22 min
129		7%	m/z= 327; 1,78 min
130		10%	m/z= 371; 1,79 min
131		3%	m/z= 299; 1,51 min
132		3%	m/z= 372; 1,15 min

Nº de ejemplo	Estructura	Rendimiento (% d.t.)	EM (ESI) $[M+H]^+$; CL-EM; T_R (proc. 16)
133		9%	m/z= 354; 1,18 min
134		11%	m/z= 341; 1,87 min
135		5%	m/z= 354; 1,18 min
136		2%	m/z= 327; 1,79 min
137		6%	m/z= 327; 1,73 min

Ejemplo 138

2-[6-(2,5-Dimetil-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-1-il)pirimidin-4-il]-4-(1*H*-imidazol-1-il)-1,2-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona



Se disuelven 2,9 g (9,6 mmol) del compuesto del ejemplo 53A en 40 ml de DMF y se proporcionan como solución madre.

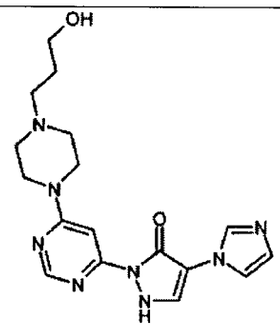
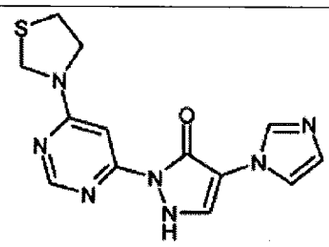
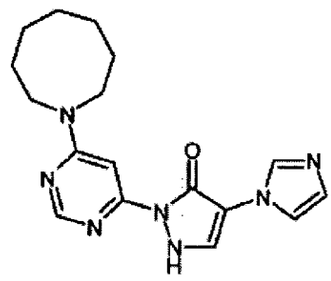
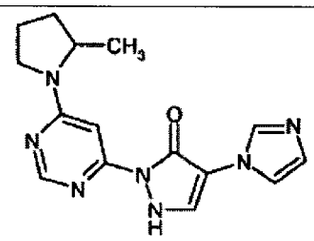
Se disponen 19 mg (0,1 mmol) de 2,5-dimetil-2,5-dihidro-1*H*-pirrol en 200 µl de DMF y se mezclan consecutivamente con 400 µl (0,1 mmol) de la solución madre del compuesto del ejemplo 53A y 35 mg (0,3 mmol) de carbonato de potasio. Se agita la mezcla de reacción durante 16 h a 100ºC. Para el procesamiento, se filtra la suspensión y se somete a cromatografía el filtrado mediante CL-EM preparativa (procedimiento 16). Se concentran las fracciones de producto a vacío y se seca el residuo.

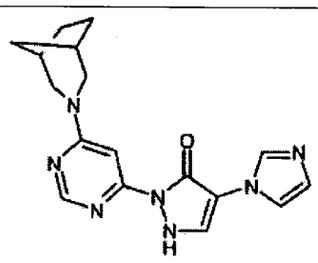
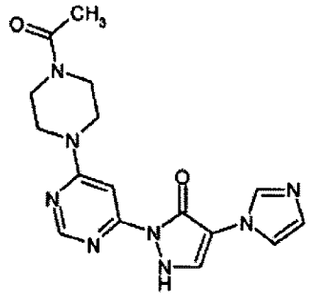
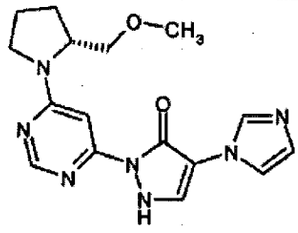
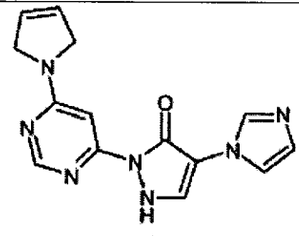
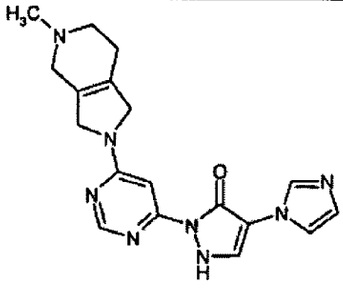
Rendimiento: 5 mg (16% d.t.).

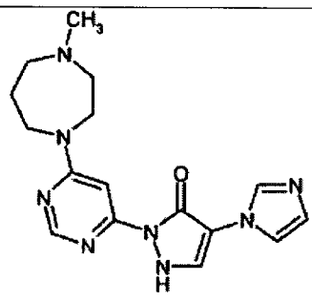
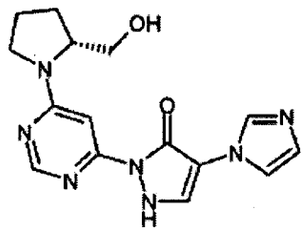
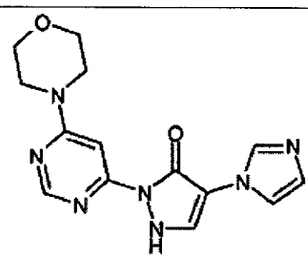
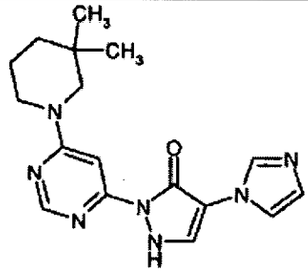
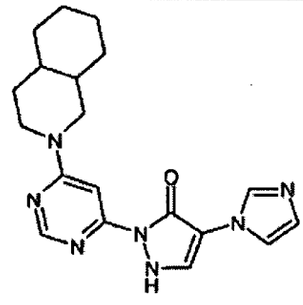
CL-EM (procedimiento 16): T_R= 1,42 min; EM (ESIpos): m/z= 324 $[M+H]^+$.

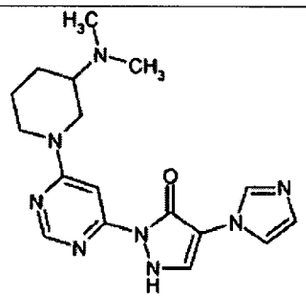
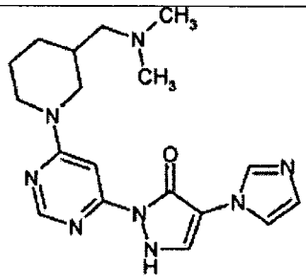
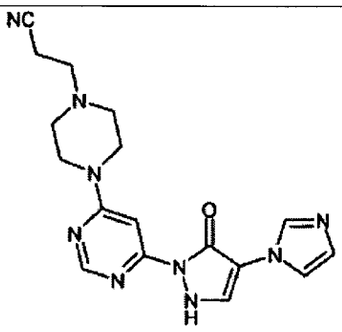
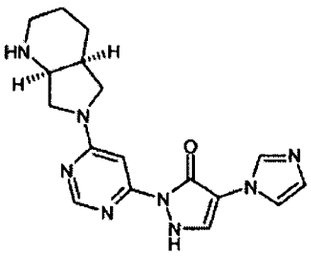
Análogamente a las instrucciones de trabajo del ejemplo 140, se preparan los compuestos indicados en la Tabla 9 a partir de 0,1 mmol del compuesto del ejemplo 53A y 0,1 mmol de la correspondiente amina secundaria.

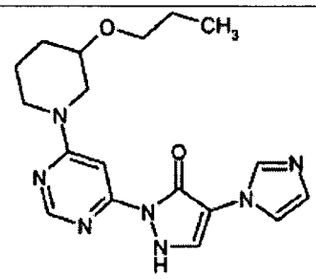
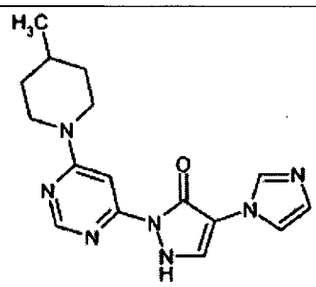
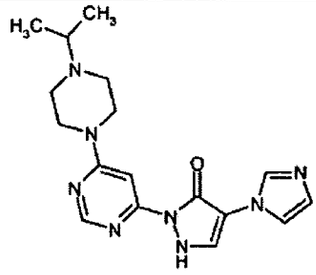
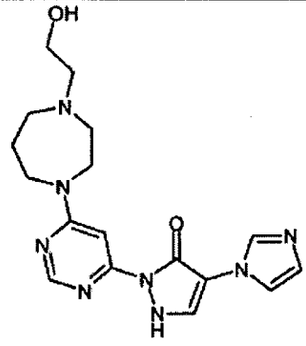
Tabla 9

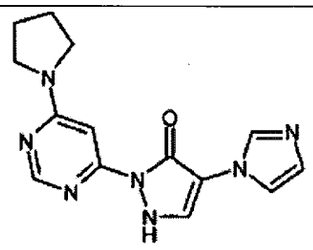
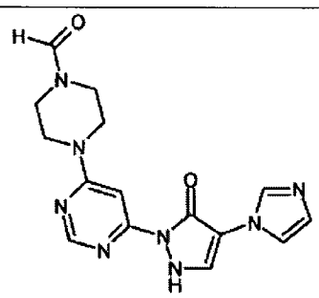
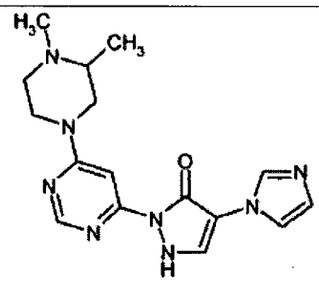
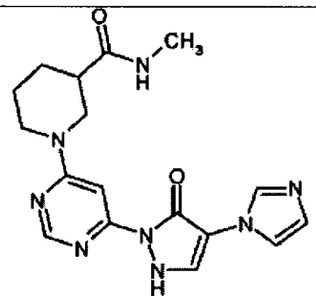
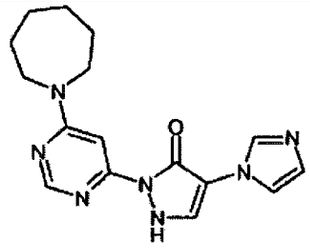
Nº de ejemplo	**Estructura**	**Rendimiento (% d.t.)**	**EM (ESI) $[M+H]^+$; CL-EM; T_R (proc. 16)**
139		34%	m/z= 371; 0,30 min
140		16%	m/z= 351; 1,28 min
141		69%	m/z= 340; 1,48 min
142		10%	m/z= 312; 1,34 min

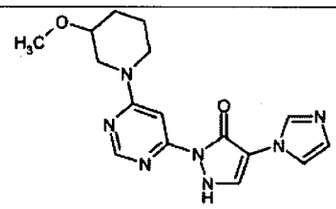
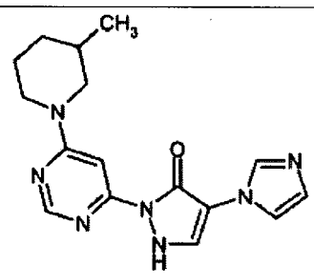
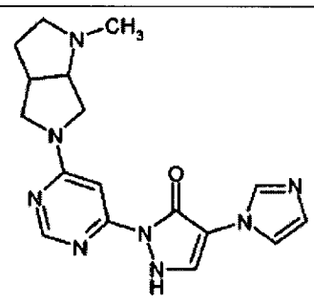
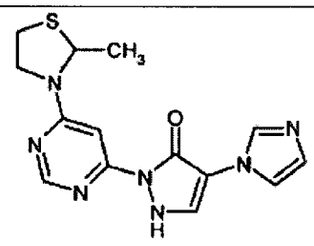
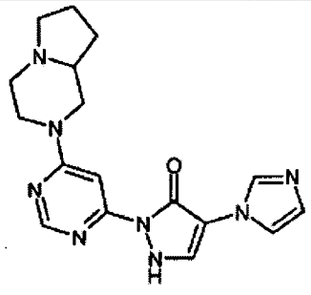
Nº de ejemplo	Estructura	Rendimiento (% d.t.)	EM (ESI) $[M+H]^+$; CL-EM; T_R (proc. 16)
143		52%	m/z= 338; 1,45 min
144		4%	m/z= 355; 1,22 min
145		83%	m/z= 342; 1,32 min
146		13%	m/z= 295; 1,27 min
147		44%	m/z= 365; 1,07 min

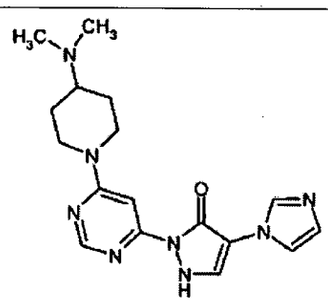
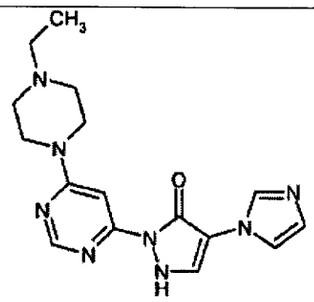
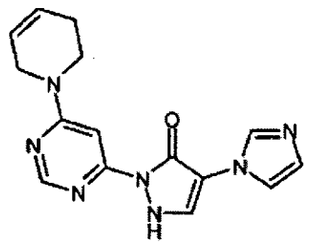
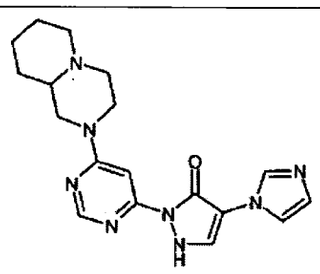
Nº de ejemplo	Estructura	Rendimiento (% d.t.)	EM (ESI) $[M+H]^+$; CL-EM; T_R (proc. 16)
148		42%	m/z= 341; 0,30 min
149		32%	m/z= 328; 1,21 min
150		17%	m/z= 314; 1,21 min
151		33%	m/z= 340; 1,51 min
152		98%	m/z= 365; 1,63 min

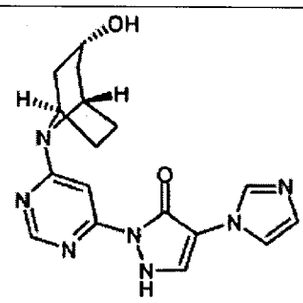
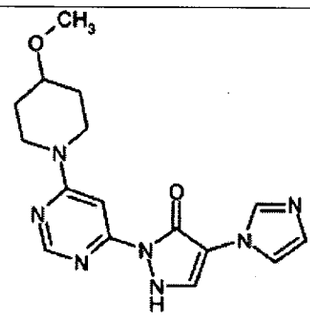
Nº de ejemplo	Estructura	Rendimiento (% d.t.)	EM (ESI) $[M+H]^+$; CL-EM; T_R (proc. 16)
153		91%	m/z= 355; 1,05 min
154		99%	m/z= 368; 1,09 min
155		53%	m/z= 366; 1,09 min
156		38%	m/z= 353; 1,03 min

Nº de ejemplo	Estructura	Rendimiento (% d.t.)	EM (ESI) $[M+H]^+$; CL-EM; T_R (proc. 16)
157		89%	m/z= 370; 1,46 min
158		73%	m/z= 326; 1,46 min
159		97%	m/z= 355; 1,04 min
160		41%	m/z= 371; 1,00 min

Nº de ejemplo	Estructura	Rendimiento (% d.t.)	EM (ESI) $[M+H]^+$; CL-EM; T_R (proc. 16)
161		36%	m/z= 298; 1,27 min
162		3%	m/z= 341; 1,18 min
163		58%	m/z= 341; 1,01 min
164		33%	m/z= 369; 1,23 min
165		70%	m/z= 326, 1,41 min

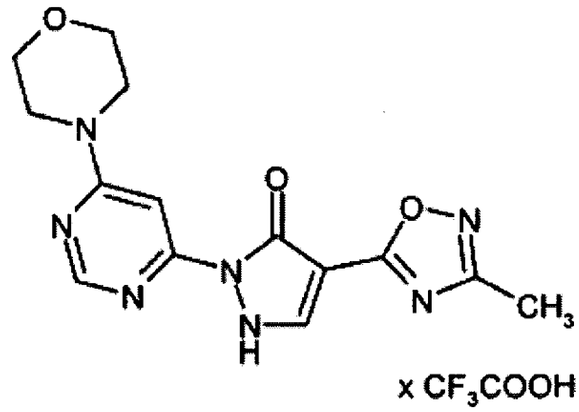
Nº de ejemplo	**Estructura**	**Rendimiento (% d.t.)**	**EM (ESI) $[M+H]^+$; CL-EM; T_R (proc. 16)**
166		60%	m/z= 342; 1,30 min
167		86%	m/z= 326; 1,46 min
168		71%	m/z= 352; 1,04 min
169		6%	m/z= 330; 1,35 min
170		70%	m/z= 353; 1,00 min

Nº de ejemplo	Estructura	Rendimiento (% d.t.)	EM (ESI) $[M+H]^+$; CL-EM; T_R (proc. 16)
171		60%	m/z= 355; 1,04 min
172		64%	m/z= 341; 1,00 min
173		67%	m/z= 310; 1,35 min
174		99%	m/z= 367, 1,05 min

Nº de ejemplo	Estructura	Rendimiento (% d.t.)	EM (ESI) $[M+H]^+$; CL-EM; T_R (proc. 16)
175		34%	m/z= 354; 1,26 min
176		66%	m/z= 342; 1,30 min

Ejemplo 177

Trifluoroacetato de 4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-(6-morfolin-4-ilpirimidin-4-il)-1,2-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona



x CF_3COOH

Se suspenden 22 mg (0,5 mmol, al 60% en aceite mineral) bajo atmósfera de argón en 1 ml de DMF. Se añaden 38 mg (0,5 mmol) de 1-*N*'-hidroxietanimidamida ("acetamidoxima") y se calienta con agitación a 50ºC.

Después de 1 hora, se añaden 50 mg (0,2 mmol) del compuesto del ejemplo 54A. Se agita la mezcla de reacción durante 2 h a 80ºC. A continuación, se añade de nuevo consecutivamente dos veces una mezcla respectivamente de 22 mg (0,5 mmol, al 60% en aceite mineral) de hidruro de sodio y 38 mg (0,5 mmol) de 1-*N*'-hidroxietanimidamida en 1 ml de DMF, que antes se había calentado durante 30 min con agitación a 50ºC, y se agita la mezcla de reacción después de cada adición durante otros 30 min a 80ºC. Se deja enfriar después la preparación y se concentra. Se disuelve el residuo en una mezcla de 2 ml de agua, metanol y ácido clorhídrico 1 N y se purifica mediante HPLC preparativa (columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de TFA al 0,1%).

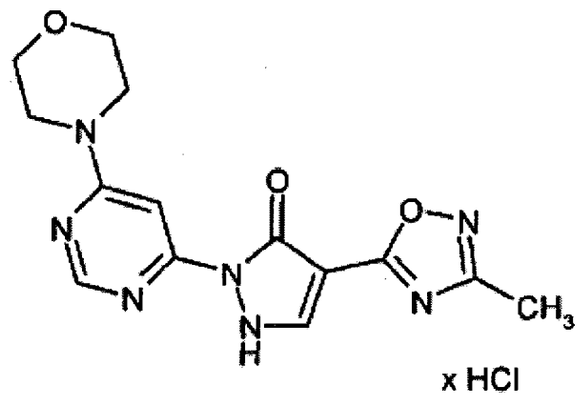
Rendimiento: 12 mg (17% d.t.).

CL-EM (procedimiento 4): T_R= 1,35 min; EM (ESIpos): m/z= 330 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ= 8,58 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 3,85-3,65 (m, 8H), 2,23 (s, 3H).

Ejemplo 178

Clorhidrato de 4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-(6-morfolin-4-ilpirimidin-4-il)-1,2-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona



Se agitan 10 mg (0,02 mmol) del compuesto del ejemplo 177 durante 2 h a TA con una solución de ácido clorhídrico 4 N en dioxano. Se separa después por decantación el disolvente, se agita tres veces consecutivamente en *terc*-butilmetiléter y se separa respectivamente por decantación. Se seca el sólido residual a alto vacío.

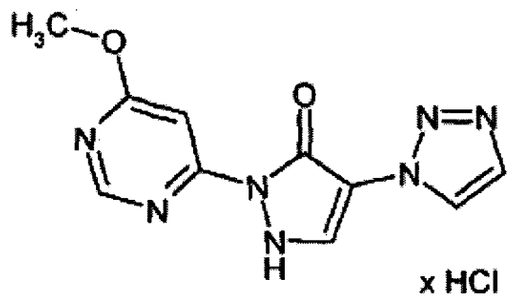
Rendimiento: 7 mg (86% d.t.).

CL-EM (procedimiento 8): T_R= 1,24 min; EM (ESIpos): m/z= 330 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ= 8,58 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 4,00-3,50 (m, 8H), 2,23 (s, 3H).

Ejemplo 179

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



Se disponen 0,3 ml (6,6 mmol) de metanol en 15 ml de dioxano. Se añaden lentamente con agitación 1,3 ml (2,7 mmol) de una solución de la base fosfazeno P2-*terc*-butilo 2 M en THF y se agita durante 15 min a TA. A continuación, se añaden 350 mg (1,3 mmol) del compuesto del ejemplo 52A y se hace reaccionar durante 2 h a 150ºC en un microondas en modo sencillo (CEM Explorer). Se añaden entonces otros 2 ml (49,2 mmol) de metanol y se hace reaccionar de nuevo durante 2 h en las mismas condiciones en un microondas en modo sencillo (CEM Explorer). Después de enfriar, se concentra

la mezcla de reacción y se purifica el residuo mediante HPLC preparativa (columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de TFA al 0,1%). Se combinan las fracciones que contienen producto y se concentran en rotavapor. Se seca el residuo a alto vacío y a continuación se mezcla con 3 ml de una solución de ácido clorhídrico 4 N en dioxano. Se agita durante 30 min a TA, se separa entonces por filtración el sólido y se seca a alto vacío.

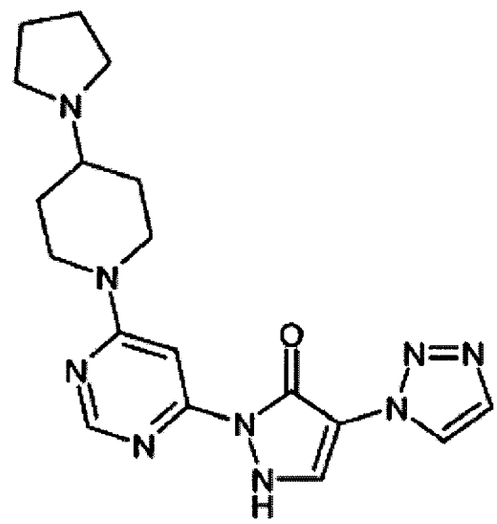
Rendimiento: 60 mg (15% d.t.).

CL-EM (procedimiento 7): T_R= 0,82 min; EM (ESIpos): m/z= 260 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ= 8,80 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 4,00 (s, 3H).

Ejemplo 180

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



Se disponen 481 mg (2,3 mmol) del compuesto del ejemplo 3A, 600 mg (2,3 mmol) del compuesto del ejemplo 30A y 79 mg (0,5 mmol) de ácido p-toluenosulfónico en 8 ml de THF y se hacen reaccionar durante 30 min a 170°C

en un microondas en modo sencillo (Emrys Optimizer). Para el procesamiento, se concentra la mezcla de reacción a vacío y se somete a cromatografía el residuo mediante HPLC preparativa (procedimiento 17). Se liofilizan las fracciones de producto y después se mezclan con agua/acetonitrilo (5:1). Se calienta la solución, se trata con ultrasonidos y se filtra por un filtro Millipore (0,45 µm). Se concentra el filtrado a vacío hasta sequedad.

Rendimiento: 17 mg (2% d.t.).

CL-EM (procedimiento 8): T_R= 0,94 min; EM (ESIpos): m/z= 382 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ= 8,41 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 4,43-4,23 (m, 2H), 3,18-2,88 (m, 6H), 2,14-2,00 (m, 2H), 1,92-1,76 (m, 4H), 1,56-1,40 (m, 2H), 1,16 (t, 1H).

B. <u>Valoración de la actividad farmacológica</u>

Las propiedades farmacológicas de los compuestos según la invención pueden mostrarse en los siguientes ensayos:

<u>Abreviaturas:</u>

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

1. <u>Ensayos *in vitro* para la determinación de la actividad y selectividad de inhibidores de HIF-prolil-4-hidroxilasa</u>

1.a) Inhibición de la actividad de HIF-prolilhidroxilasa:

El HIF hidroxilado se une específicamente al complejo de proteína de Hippel-Lindau-elongina B-elongina C (complejo VBC). Esta interacción aparece sólo si el HIF está hidroxilado en un resto prolilo conservado. Es la base de la

determinación bioquímica de la actividad HIF-prolilhidroxilasa. El ensayo se lleva a cabo como se ha descrito [Oehme, F., Jonghaus W., Narouz-Ott L., Huetter J., Flamme I., Anal. Biochem. 330(1), 74-80 (2004)].

Se incuba una placa de microvaloración de 96 pocillos recubierta con NeutrAvidin HBC (compañía Pierce) durante 30 min con caseína bloqueante. A continuación, se lava la placa tres veces con 200 µl de tampón de lavado cada vez (Tris 50 mM, pH 7,5, NaCl 100 mM, caseína bloqueante al 10% (v/v), Tween 20 al 0,05% (v/v)) por pocillo. Se añade el péptido biotina-DLDLEMLAPYIPMDDDFQL (compañía Eurogentec, 4102 Seraing, Bélgica) a una concentración de 400 nM en 100 µl de tampón de lavado. Este péptido sirve como sustrato para la prolilhidroxilación y se une a la placa de microvaloración. Después de 60 minutos de incubación, se lava la placa tres veces con tampón de lavado, se incuba durante 30 minutos con biotina 1 mM en caseína bloqueante y se lava entonces de nuevo tres veces con tampón de lavado.

Para la práctica de la reacción de prolilhidroxilasa, se incuba el sustrato peptídico unido a la placa durante 1 a 60 minutos con un lisado celular que contiene prolilhidroxilasa. La reacción tiene lugar en 100 µl de tampón de reacción (Tris 20 mM, pH 7,5, KCl 5 mM, $MgCl_2$ 1,5 mM, 2-oxoglutarato 1 µM-1 mM, $FeSO_4$ 10 µM, ascorbato 2 mM) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción contiene además el inhibidor de prolilhidroxilasa a ensayar a diferentes concentraciones. Se utiliza la sustancia de ensayo preferiblemente, pero no exclusivamente, a concentraciones entre 1 nM y 100 µM. Mediante un triple lavado de la placa con tampón de lavado, se detiene la reacción.

Para la determinación cuantitativa de la prolilhidroxilación, se añade una

proteína de fusión, que contiene tanto tioredoxina de *E. coli* como el complejo VBC, en 80 µl de tampón de unión (Tris 50 mM, pH 7,5, NaCl 120 mM). Después de 15 minutos, se añaden 10 µl de una solución de anticuerpo policlonal anti-tioredoxina de conejo en tampón de unión. Después de otros 30 minutos, se añaden 10 µl de una solución de inmunoglobulina anti-conejo acoplada con peroxidasa de rábano picante en tampón de unión. Después de 30 minutos de incubación a temperatura ambiente, se lava tres veces con tampón de lavado para eliminar el complejo VBC y anticuerpo no unidos. Para determinar la cantidad de complejo VBC unida, se incuba durante 15 minutos con TMB. Se termina la reacción de coloración mediante la adición de 100 µl de ácido sulfúrico 1 M. Mediante la medida de la densidad óptica a 450 nm, se determina la cantidad de complejo VBC unido. Es proporcional a la cantidad de prolina hidroxilada en el sustrato peptídico.

Para la detección de la prolilhidroxilación, puede usarse como alternativa un complejo VBC acoplado con europio (compañía Perkin Elmer). En este caso, se determina la cantidad de complejo VBC unido mediante la fluorescencia liberada con el tiempo. Además, es posible el uso de complejo VBC marcado con [^{35}S]-metionina. Para ello, puede prepararse complejo VBC marcado mediante transcripción-traducción *in vitro* en lisado de reticulocitos.

Los ejemplos de realización inhiben la actividad HIF-prolilhidroxilasa en este ensayo con un valor de $CI_{50} \leq 30$ µM. En la siguiente Tabla 1, se reproducen valores de CI_{50} representativos de los ejemplos de realización.

Tabla 1

Nº de ejemplo	**CI_{50} [µM]**
5	1,2

Nº de ejemplo	CI_{50} [µM]
7	0,34
10	0,5
12	0,75
17	0,56
43	1,8
45	0,78
50	1,4
55	2
60	1,4
61	1,1
62	0,05
72	0,49
83	1,9
85	0,19
91	2,8
101	1,7
103	0,35
113	0,74
129	0,36
166	0,69

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

Se realiza la cuantificación de la actividad de los compuestos según la invención con la ayuda de una línea celular recombinante. Las células derivan originalmente de una línea celular de carcinoma pulmonar humano (A549;

ATCC: American Type Culture Collection, Manassas, VA 2018, EE.UU.). La línea celular de ensayo se transfecta establemente con un vector que contiene el gen informador de luciferasa de *Photinus pyralis* (citada en adelante como luciferasa) bajo el control de un promotor mínimo artifical. El promotor mínimo está compuesto por dos elementos responsables de la hipoxia cadena arriba 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), 343-349 (2002)]. Bajo la influencia de la hipoxia (por ejemplo, cultivando en presencia de 1% de oxígeno durante 24 horas), o bajo la influencia de inhibidores de dioxigenasa no selectivos (por ejemplo, desferroxamina a una concentración de 100 µM, cloruro de cobalto a una concentración de 100 µM o éter dietílico de *N*-oxalilglicina a una concentración de 1 mM), la línea celular de ensayo produce luciferasa, que puede detectarse y cuantificarse con la ayuda de reactivos de bioluminiscencia adecuados (por ejemplo, sistema de ensayo de luciferasa Steady-Glo®, Promega Corporation, Madison, WI 53711, EE.UU.) y un luminómetro adecuado.

Desarrollo del ensayo: Se siembran las células el día antes del ensayo en una cantidad medida exactamente de medio de cultivo (DMEM, FCS al 10%, glutamina 2 mM) en placas de microvaloración de 384 o 1536 pocillos y se mantienen en un incubador celular (96% de humedad ambietnal, 5% v/v de CO_2, 37°C). El día del ensayo, se añaden al medio de cultivo las sustancias de ensayo a concentraciones graduadas. No se añade sustancia de ensayo a las preparaciones que sirven como control negativo de las células. Se añade como control positivo para la determinación de la sensibilidad de las células por los inhibidores, por ejemplo, desferroxamina a una concentración final de 100 µM.

Se mide la señal luminosa resultante en el luminómetro 6 a 24 horas después de la transferencia de las sustancias de ensayo a los pocillos de las placas de microvaloración. Mediante los valores de medida, se establece una relación de respuesta a la dosis, que sirve como base para el establecimiento de la concentración activa semimáxima (designada como valor de CE_{50}).

1.c) Ensayo *in vitro* celular funcional de la alteración de la expresión génica:

Para analizar la alteración de la expresión de ARNm específicos en líneas celulares humanas después del tratamiento con sustancias de ensayo, se cultivan las siguientes líneas celulares en placas de 6 ó 24 pocillos: células de hepatoma humanas (HUH, JCRB CellBank, Japón), fibroblastos renales embrionarios humanos (HEK/293, ATCC, Manassas, VA 20108, EE.UU.), células de carcinoma de cuello del útero humanas (HeLa, ATCC, Manassas, VA 20108, EE.UU.), células endoteliales venosas del cordón umbilical (HUVEC, Cambrex, East Rutherford, Nueva Jersey 07073, EE.UU.). 24 horas después de la adición de las sustancias de ensayo, se lavan las células con solución salina tamponada con fosfato y se obtiene de ellas el ARN total usando un procedimiento adecuado (por ejemplo, reactivo Trizol®, Invitrogen GmbH, 76131 Karlsruhe, Alemania).

Para un experimento analítico típico, se digiere 1 µg del ARN total así obtenido con ADNasa I y se traduce usando una reacción de transcriptasa inversa adecuada (sistema de transcripción inversa ImProm-II, Promega Corporation, Madison, WI 53711, EE.UU.) a un ADN complementario (ADNc). Se usa un 2,5% de la preparación de ADNc así obtenida respectivamente para la reacción en cadena de la polimerasa. Se analiza el nivel de expresión de

ARNm del gen a analizar mediante la reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa a tiempo real [PCR TaqMan; Heid C.A., Stevens J., Livak K.J., Williams P.M., Genome Res. 6(10), 986-994 (1996)] usando un instrumento de detección de secuencia ABI Prism 7700 (compañía Applied Biosystems Inc.). Se generan las combinaciones de cebador-sonda empleadas a este respecto mediante el software Primer Express 1.5 (compañía Applied Biosystems, Inc.). En particular, se analizan los ARNm de eritropoyetina, carboanhidrasa IX, lactatodeshidrogenasa A y factor de crecimiento de células endoteliales vasculares.

Las sustancias según la presente invención conducen a un aumento significativo dependiente de la dosis del ARNm de los genes inductores de hipoxia en células de origen humano.

2. Ensayos *in vivo* para la detección del efecto en el sistema cardiovascular

2.a) Ensayo *in vivo* de la alteración de la expresión génica:

Se administran a ratones o ratas los compuestos de ensayo disueltos en disolventes adecuados por vía oral mediante administración de sondas esofágicas, por vía intraperitoneal o intravenosa. Son dosificaciones típicas 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 recibieron sólo disolvente. 4, 8 ó 24 horas después de la toma de la sustancia de ensayo, se sacrificaron los animales con una sobredosis de isoflurano y posterior dislocación cervical y se extrajeron los órganos a analizar. Se congelaron rápidamente partes de los órganos en nitrógeno líquido. Se obtuvieron de las partes de los órganos el ARN total como se describe en B.1.a) y se tradujo éste a un ADNc. Se analizó

el nivel de expresión del ARNm del gen a analizar mediante la reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa a tiempo real [PCR-TaqMan; Heid C.A.; Stevens J., Livak K.J., Williams P.M., Genome Res. 6(10), 986-994 (1996)] usando un instrumento de detección de secuencia ABI Prism 7700 (compañía Applied Biosystems, Inc.).

Las sustancias según la presente invención conducen en comparación con los controles de placebo después de administración oral o parenteral a un aumento significativo dependiente de la dosis del ARNm de eritropoyetina en los riñones.

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

Se administraron a ratones o ratas la sustancia de ensayo en un disolvente adecuado por vía intraperitoneal u oral una vez o dos veces al día. Son dosificaciones típicas 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 de placebo recibieron sólo disolvente. Antes de la administración y cuatro horas después de la última toma de sustancia, se extrajeron 50 µl de sangre del plexo venoso retroorbital o de la vena de la cola de los animales con anestesia corta. Se hizo no coagulable la sangre mediante la adición de litio-heparina. Mediante centrifugación, se obtuvo el plasma sanguíneo. Se determinó en el plasma el contenido de eritropoyetina con la ayuda de una ELISA de eritropoyetina (inmunoenasyo de epo de ratón Quantikine®, R&D Systems, Inc., Minneapolis, EE.UU.) correspondientemente al manual del fabricante. Se calcularon los valores de medida mediante una medida de referencia elevada para eritropoyetina de ratón en pg/ml.

Las sustancias según la presente invención conducen después de

administración oral y parenteral a un aumento significativo dependiente de la dosis de la eritropoyetina plasmática frente al valor de partida y los controles de placebo.

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

Se administró a ratones o ratas la sustancia de ensayo en un disolvente adecuado por vía intraperitoneal u oral una o dos veces al día durante varios días. Son dosificaciones típicas, 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 de control recibieron sólo disolvente. Al final del ensayo, se extrajo sangre de los animales del plexo venoso del rabillo del ojo o de la vena de la cola con anestesia corta, y se hizo no coagulable mediante la adición de citrato de sodio. Se determinan con un dispositivo de medida electrónico adecuado en las muestras de sangre las concentraciones de eritrocitos, leucocitos y trombocitos. Se determina la concentración de reticulocitos mediante frotis de sangre que se colorean con una solución de coloración adecuada para ello (compañía KABE Labortechnik, Nümbrecht) mediante muestreo microscópico de 1000 eritrocitos. Para la determinación del hematocrito, se extrae sangre del plexo venoso retroorbital mediante un capilar de hematocrito y se lee el valor de hematocrito después de centrifugar el capilar en una centrífuga adecuada para ello.

Las sustancias según la presente invención conducen después de administración oral y parenteral a un aumento significativo dependiente de la dosis del hematocrito, del recuento de eritrocitos y de reticulocitos frente al valor de partida y los controles de placebo.

3. <u>Determinación de la solubilidad</u>

Preparación de la solución de partida (solución original):

Se pesan exactamente al menos 1,5 mg de la sustancia de ensayo en un vial en V con rosca Wide Mouth de 10 mm (compañía Glastechnik Gräfenroda GmbH, nº de art. 8004-WM-H/V15µ) con tapón a rosca y septum convenientes, se mezcla con DMSO hasta una concentración de 50 mg/ml y se agita durante 30 minutos mediante un vórtex.

Preparación de las soluciones de calibración:

Se realizan los pasos de pipeteado necesarios en placas de 96 pocillos profundos (DWP) de 1,2 ml mediante un robot de manejo de líquidos. Se usa como disolvente una mezcla de acetonitrilo/agua 8:2.

Preparación de la solución de partida para las soluciones de calibrado (solución madre): Se mezclan 10 µl de la solución original con 833 µl de la mezcla de disolventes (concentración= 600 µg/ml) y se homogeneiza. Se preparan de cada sustancia de ensayo diluciones 1:100 en DWP separadas y se homogeneizan de nuevo.

Solución de calibración 5 (600 ng/ml): Se mezclan 30 µl de solución madre con 270 µl de mezcla de disolventes y se homogeneiza.

Solución de calibración 4 (60 ng/ml): Se mezclan 30 µl de solución de calibración 5 con 270 µl de mezcla de disolventes y se homogeneiza.

Solución de calibración 3 (12 ng/ml): Se mezclan 100 µl de solución de calibración 4 con 400 µl de mezcla de disolventes y se homogeneizan.

Solución de calibración 2 (1,2 ng/ml): Se mezclan 30 µl de solución de calibración 3 con 270 µl de mezcla de disolventes y se homogeneizan.

Solución de calibración 1 (0,6 ng/ml): Se mezclan 150 µl de solución de calibración 2 con 150 µl de mezcla de disolventes y se homogeneizan.

Preparación de soluciones de muestra:

Se realizan las etapas de pipeteado necesarias en DWP de 96 pocillos de 1,2 ml mediante un robot de manejo de líquidos. Se mezclan 10,1 µl de la solución madre con 1000 µl de tampón PBS a pH 6,5. (Tampón PBS a pH 6,5: se pesan 61,86 g de cloruro de sodio, 39,54 g de hidrogenofosfato de sodio y 83,85 g de lejía de sosa 1 N en un matraz graduado de 1 l, se rellena con agua y se agita durante aprox. 1 hora. Se añaden 500 ml de esta solución en un matraz graduado de 5 l y se rellena con agua. Se ajusta a pH 6,5 con lejía de sosa 1 N).

Práctica:

Se realizan las etapas de pipeteado necesarias en DWP de 96 pocillos de 1,2 ml mediante un robot de manejo de líquidos. Se agitan las soluciones de muestra así preparadas durante 24 horas a 1400 rpm mediante un agitador de temperatura controlable a 20°C. Se toman de estas soluciones respectivamente 180 µl y se transfieren a tubos de centrífuga Beckman Polyallomer. Se centrifugan estas soluciones durante 1 hora a aprox. 223.000 x g. Se toman de cada solución de muestra 100 µl del sobrenadante y se diluyen 1:10 y 1:1000 con tampón PBS 6,5.

Analítica:

Se analizan las muestras mediante HPLC/EM-EM. Se cuantifica mediante una curva de calibración de cinco puntos el compuesto de enasyo. Se expresa la solubilidad en mg/l. Secuencia de análisis: 1) blanco (mezcla de disolventes); 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 disolventes); 8)

solución de muestra 1:1000; 9) solución de muestra 1:10.

Procedimiento HPLC/EM-EM

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

EM/EM: EM/EM Waters Quattro Micro Tandem; Z-Spray API-Interface; divisor de entrada HPLC-EM 1:20; medida en modo ESI.

C. Ejemplos de realización para composiciones farmacéuticas

Los compuestos según la invención pueden transformarse del siguiente modo en preparados farmacéuticos:

Comprimidos:

Composición:

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

Peso de comprimido 212 mg, diámetro 8 mm, radio de curvatura: 12 mm.

Preparación:

Se granula la mezcla de compuesto según la invención, lactosa y almidón con una solución de PVP al 5% (v/v) en agua. Después de secar, se

mezcla el granulado con estearato de magnesio durante 5 minutos. Se comprime esta mezcla con una prensa de comprimidos habitual (véase anteriormente el formato de los comprimidos). Como valor de referencia para la compresión, se usa una fuerza de compresión de 15 kN.

Suspensión administrable por vía oral:

Composición:

1000 mg del compuesto según la invención, 1000 mg de etanol (al 96%), 400 mg de Rhodigel® (goma xantana de la compañía FMC, Pensilvania, EE.UU.) y 99 g de agua.

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

Preparación:

Se suspende el Rhodigel en etanol y se añade el compuesto según la invención a la suspensión. Se realiza la adición del agua con agitación. Se agita hasta la terminación del hinchamiento del Rhodigel aprox. en 6 h.

Solución administrable por vía oral:

Composición:

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

Preparación:

Se suspende el compuesto según la invención en la mezcla de polietilenglicol y polisorbato con agitación. Se continúa el proceso de agitación hasta la disolución completa del compuesto según la invención.

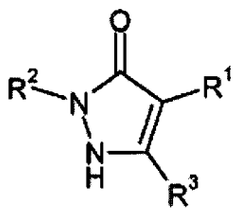
Solución i.v.:

Se disuelve el compuesto según la invención a una concentración inferior a la solubilidad de saturación en un disolvente fisiológicamente compatible (por ejemplo, solución salina isotónica, solución de glucosa al 5% y/o solución de PEG 400 al 30%). Se esteriliza por filtración la solución y se rellena en recipientes de inyección estériles y exentos de pirógenos.

Habiendo descrito la invención como antecede, se declara como propiedad lo contenido en las siguientes

REIVINDICACIONES

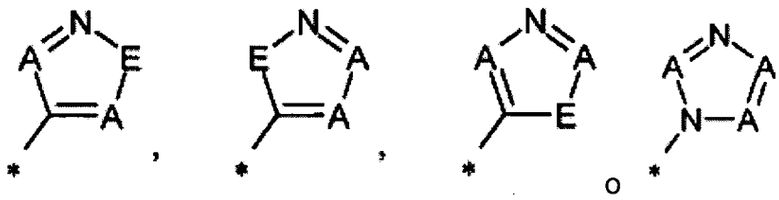
1. Compuesto de formula (I)



(I),

en la que

R^1 representa un grupo heteroarilo de fórmulas



en las que

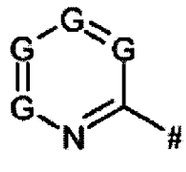
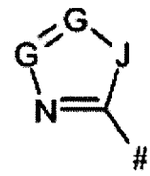
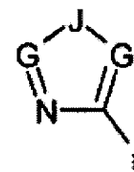
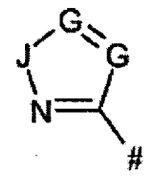
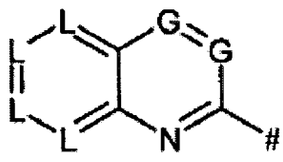
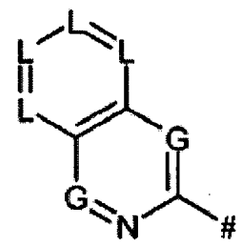
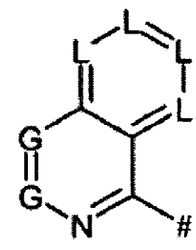
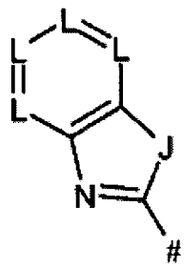
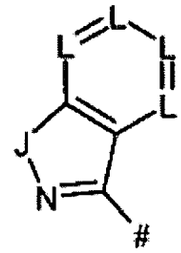
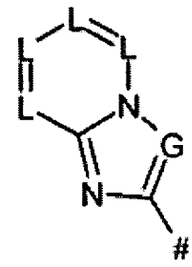
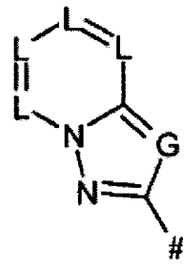
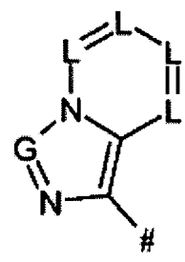
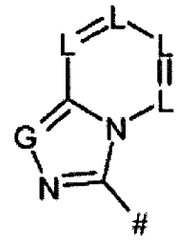
* significa el sitio de unión con el anillo de dihidropirazolona,

A significa en cada aparición individual C-R^4 o N, representando como máximo dos miembros de anillo A simultáneamente N,

y

E significa O, S o N-R^5,

R^2 representa un grupo heteroarilo de fórmulas

o

en las que

significa el sitio de unión con el anillo de dihidropirazolona,

G significa en cada aparición individual C-R^6 o N, representando como máximo dos miembros de anillo G simultáneamente N,

J significa O, S o N-R^7,

y

L significa en cada aparición individual C-R^8 o N, representando como máximo dos miembros de anillo L simultáneamente N,

en las que

R^4, R^6 y R^8 son iguales o distintos y representan en cada caso individual, independientemente entre sí, hidrógeno o un sustituyente seleccionado de la serie de halógeno, ciano, nitro, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_7, heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, fenilo, heteroarilo de 5 ó 6 miembros, -C(=O)-R^9, -C(=O)-OR^{10}, -C(=O)-$NR^{11}R^{12}$, -O-C(=O)-R^{13}, -O-C(=O)-$NR^{14}R^{15}$, -NR^{16}-(C=O)-R^{17}, -NR^{18}-C(=O)-OR^{19}, -NR^{20}-C(=O)-$NR^{21}R^{22}$, -NR^{23}-SO_2-R^{24}, -SO_2-R^{25}, -SO_2-$NR^{26}R^{27}$, -OR^{28}, -SR^{29} y –$NR^{30}R^{31}$, en los que

(i) alquilo C_1-C_6 puede estar sustituido a su vez una a tres veces, de forma igual o distinta, con restos seleccionados de la serie de halógeno, ciano, oxo, cicloalquilo C_3-C_7, heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, fenilo, heteroarilo de 5 ó 6 miembros, -C(=O)-R^9, -C(=O)-OR^{10}, -C(=O)-$NR^{11}R^{12}$, -O-C(=O)-R^{13}, -O-C(=O)-$NR^{14}R^{15}$, -NR^{16}-(C=O)-R^{17}, -NR^{18}-C(=O)-OR^{19}, -NR^{20}-C(=O)-$NR^{21}R^{22}$, -NR^{23}-SO_2-R^{24}, -SO_2-R^{25}, -SO_2-$NR^{26}R^{27}$, -OR^{28}, -SR^{29} y –$NR^{30}R^{31}$,

en los que los restos cicloalquilo, heterocicloalquilo, fenilo y heteroarilo citados en último lugar pueden estar sustituidos a su vez respectivamente hasta tres veces, de forma igual o distinta, con halógeno, ciano, alquilo C_1-C_4, trifluorometilo, hidroxi, alcoxi C_1-C_4, trifluorometoxi, oxo, amino, monoalquil C_1-C_4-amino, dialquil C_1-C_4-amino, hidroxicarbonilo y/o alcoxi C_1-C_4-carbonilo,

(ii) cicloalquilo C_3-C_7, heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, fenilo y heteroarilo de 5 ó 6 miembros pueden estar sustituidos a su vez respectivamente una a tres veces, de forma igual o distinta, con restos seleccionados de la serie de alquilo C_1-C_6, halógeno, ciano, oxo, -C(=O)-R^9, -C(=O)-OR^{10}, -C(=O)-$NR^{11}R^{12}$, -O-C(=O)-R^{13}, -O-C(=O)-$NR^{14}R^{15}$, -NR^{16}-(C=O)-R^{17}, -NR^{18}-C(=O)-OR^{19}, -NR^{20}-C(=O)-$NR^{21}R^{22}$, -NR^{23}-SO_2-R^{24}, -SO_2-R^{25}, -SO_2-$NR^{26}R^{27}$, -OR^{28}, -SR^{29} y –$NR^{30}R^{31}$,

en los que el resto alquilo citado en último lugar puede estar sustituido a su vez hasta tres veces, de forma igual o distinta, con halógeno, ciano, hidroxi, trifluorometoxi, alcoxi C_1-C_4, amino, monoalquil C_1-C_4-amino, dialquil C_1-C_4-amino, hidroxicarbonilo, alcoxi C_1-C_4-carbonilo, cicloalquilo C_3-C_7, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, fenilo y/o

heteroarilo de 5 ó 6 miembros,

(iii) R^9, R^{10}, R^{11}, R^{13}, R^{14}, R^{17}, R^{19}, R^{21}, R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{28}, R^{29} y R^{30} representan independientemente entre sí en cada aparición individual un resto seleccionado de la serie de hidrógeno, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_7, heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, fenilo y heteroarilo de 5 ó 6 miembros, en los que cicloalquilo C_3-C_7, heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, fenilo y heteroarilo de 5 ó 6 miembros pueden estar sustituidos a su vez respectivamente hasta tres veces, de forma igual o distinta, con halógeno, ciano, alquilo C_1-C_4, trifluorometilo, hidroxi, alcoxi C_1-C_4, trifluorometoxi, oxo, amino, monoalquil C_1-C_4-amino, dialquil C_1-C_4-amino, hidroxicarbonilo y/o alcoxi C_1-C_4-carbonilo,

y

alquilo C_1-C_6 puede estar sustituido una a tres veces, de forma igual o distinta, con halógeno, ciano, hidroxi, trifluorometoxi, alcoxi C_1-C_4, amino, monoalquil C_1-C_4-amino, dialquil C_1-C_4-amino, hidroxicarbonilo, alcoxi C_1-C_4-carbonilo, cicloalquilo C_3-C_7, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, fenilo y/o heteroarilo de 5 ó 6 miembros,

(iv) R^{12}, R^{15}, R^{16}, R^{18}, R^{20}, R^{22}, R^{23}, R^{27} y R^{31} representan independientemente entre sí en cada

aparición individual un resto seleccionado de la serie de hidrógeno y alquilo C_1-C_6,

en los que alquilo C_1-C_6 puede estar sustituido una a tres veces, de forma igual o distinta, con halógeno, ciano, hidroxi, trifluorometoxi, alcoxi C_1-C_4, amino, monoalquil C_1-C_4-amino, dialquil C_1-C_4-amino, hidroxicarbonilo y/o alcoxi C_1-C_4-carbonilo,

y/o en los que

(v) R^{11} y R^{12}, R^{14} y R^{15}, R^{16} y R^{17}, R^{18} y R^{19}, R^{20} y R^{21}, R^{21} y R^{22}, R^{23} y R^{24}, R^{26} y R^{27}, así como R^{30} y R^{31} pueden formar respectivamente por pares junto con los átomos a los que están unidos un anillo heterocicloalquilo de 5 ó 6 miembros, que puede estar sustituido una a tres veces, de forma igual o distinta, con halógeno, ciano, alquilo C_1-C_4, trifluorometilo, hidroxi, alcoxi C_1-C_4, trifluorometoxi, oxo, amino, monoalquil C_1-C_4-amino, dialquil C_1-C_4-amino, hidroxicarbonilo y/o alcoxi C_1-C_4-carbonilo,

y

R^5 y R^7 son iguales o distintos y representan independientemente entre sí hidrógeno o un sustituyente seleccionado de la serie de alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_7, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros, en los que

(i) alquilo C_1-C_6 puede estar sustituido a su vez una a

tres veces, de forma igual o distinta, con restos seleccionados de la serie de halógeno, ciano, oxo, cicloalquilo C_3-C_7, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, fenilo, heteroarilo de 5 ó 6 miembros, -C(=O)-R^9, -C(=O)-OR^{10}, -C(=O)-$NR^{11}R^{12}$, -O-C(=O)-R^{13}, -O-C(=O)-$NR^{14}R^{15}$, -NR^{16}-(C=O)-R^{17}, -NR^{18}-C(=O)-OR^{19}, -NR^{20}-C(=O)-$NR^{21}R^{22}$, -NR^{23}-SO_2-R^{24}, -SO_2-R^{25}, -SO_2-$NR^{26}R^{27}$, -OR^{28}, -SR^{29} y –$NR^{30}R^{31}$, en los que los restos cicloalquilo, heterocicloalquilo, fenilo y heteroarilo citados en último lugar pueden estar sustituidos a su vez respectivamente hasta tres veces, de forma igual o distinta, con halógeno, ciano, alquilo C_1-C_4, trifluorometilo, hidroxi, alcoxi C_1-C_4, trifluorometoxi, oxo, amino, monoalquil C_1-C_4-amino, dialquil C_1-C_4-amino, hidroxicarbonilo y/o alcoxi C_1-C_4-carbonilo,

y

(ii) cicloalquilo C_3-C_7, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, fenilo y heteroarilo de 5 ó 6 miembros pueden estar sustituidos a su vez respectivamente una a tres veces, de forma igual o distinta, con restos seleccionados de la serie de alquilo C_1-C_6, halógeno, ciano, oxo, -C(=O)-R^9, -C(=O)-OR^{10}, -C(=O)-$NR^{11}R^{12}$, -O-C(=O)-R^{13}, -O-C(=O)-$NR^{14}R^{15}$, -NR^{16}-(C=O)-R^{17}, -NR^{18}-C(=O)-OR^{19}, -NR^{20}-C(=O)-

$NR^{21}R^{22}$, $-NR^{23}-SO_2-R^{24}$, $-SO_2-R^{25}$, $-SO_2-NR^{26}R^{27}$, $-OR^{28}$, $-SR^{29}$ y $-NR^{30}R^{31}$,

en los que el resto alquilo citado en último lugar puede estar sustituido a su vez hasta tres veces, de forma igual o distinta, con halógeno, ciano, hidroxi, trifluorometoxi, alcoxi C_1-C_4, amino, monoalquil C_1-C_4-amino, dialquil C_1-C_4-amino, hidroxicarbonilo, alcoxi C_1-C_4-carbonilo, cicloalquilo C_3-C_7, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, fenilo y/o heteroarilo de 5 ó 6 miembros,

en los que

(a) R^9, R^{10}, R^{11}, R^{13}, R^{14}, R^{17}, R^{19}, R^{21}, R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{28}, R^{29} y R^{30} representan independientemente entre sí en cada aparición individual un resto seleccionado de la serie de hidrógeno, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_7, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, fenilo y heteroarilo de 5 ó 6 miembros, en los que cicloalquilo C_3-C_7, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, fenilo y heteroarilo de 5 ó 6 miembros pueden estar sustituidos a su vez respectivamente hasta tres veces, de forma igual o distinta, con halógeno, ciano, alquilo C_1-C_4, trifluorometilo, hidroxi, alcoxi C_1-C_4, trifluorometoxi, oxo, amino, monoalquil C_1-C_4-amino, dialquil C_1-C_4-amino, hidroxicarbonilo y/o alcoxi C_1-C_4-carbonilo,

y

alquilo C_1-C_6 puede estar sustituido una a tres veces, de forma igual o distinta, con halógeno, ciano, hidroxi, trifluorometoxi, alcoxi C_1-C_4, amino, monoalquil C_1-C_4-amino, dialquil C_1-C_4-amino, hidroxicarbonilo, alcoxi C_1-C_4-carbonilo, cicloalquilo C_3-C_7, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, fenilo y/o heteroarilo de 5 ó 6 miembros,

(b) R^{12}, R^{15}, R^{16}, R^{18}, R^{20}, R^{22}, R^{23}, R^{27} y R^{31} representan independientemente entre sí en cada aparición individual un resto seleccionado de la serie de hidrógeno y alquilo C_1-C_6,

en los que alquilo C_1-C_6 puede estar sustituido una a tres veces, de forma igual o distinta, con halógeno, ciano, hidroxi, trifluorometoxi, alcoxi C_1-C_4, amino, monoalquil C_1-C_4-amino, dialquil C_1-C_4-amino, hidroxicarbonilo y/o alcoxi C_1-C_4-carbonilo,

y/o

(c) R^{11} y R^{12}, R^{14} y R^{15}, R^{16} y R^{17}, R^{18} y R^{19}, R^{20} y R^{21}, R^{21} y R^{22}, R^{23} y R^{24}, R^{26} y R^{27}, así como R^{30} y R^{31} pueden formar respectivamente por pares junto con los átomos a los que están unidos un anillo heterocicloalquilo de 5 ó 6 miembros, que puede estar sustituido una a tres veces, de forma igual o distinta, con halógeno, ciano, alquilo C_1-C_4,

trifluorometilo, hidroxi, alcoxi C_1-C_4, trifluorometoxi, oxo, amino, monoalquil C_1-C_4-amino, dialquil C_1-C_4-amino, hidroxicarbonilo y/o alcoxi C_1-C_4-carbonilo,

y

R^3 representa hidrógeno, alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_7,

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

con excepción de los compuestos

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,

3',5-dimetil-2-fenil-1'-(4-fenil-1,3-tiazol-2-il)-1'*H*,2*H*-3,4'-bipirazol-5'-ol,

3',5-dimetil-2-fenil-1'-(4-tiofen-2-il-1,3-tiazol-2-il)-1'*H*-2*H*-3,4'-bipirazol-5'-ol,

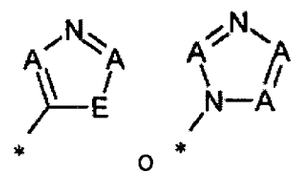
3',5-dimetil-1'-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-2-fenil-1'*H*,2*H*-3,4'-bipirazol-5'-ol,

2-(4-clorofenil)-3',5-dimetil-1'-(4-fenil-1,3-tiazol-2-il)-1'*H*,2*H*-3,4'-bipirazol-5'-ol y

2-*terc*-butil-1'-[4-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-2-il]-3',5-dimetil-1'*H*,2*H*-3,4'-bipirazol-5'-ol.

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

R^1 representa un grupo heteroarilo de fórmulas



en las que

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

A significa en cada aparición individual C-R^4 o N, representando como máximo dos miembros de anillo A simultáneamente N, en las que

R^4 representa en cada caso individual, independientemente entre sí, hidrógeno o un sustituyente seleccionado de la serie de flúor, cloro, bromo, ciano, nitro, alquilo C_1-C_6, hidroxi, alcoxi C_1-C_6, trifluorometoxi, amino, monoalquil C_1-C_6-amino, dialquil C_1-C_6-amino, hidroxicarbonilo y alcoxi C_1-C_6-carbonilo,

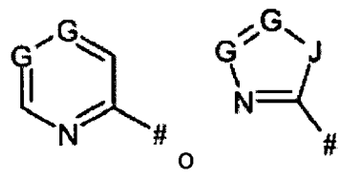
en los que el resto alquilo C_1-C_6 citado puede estar sustituido a su vez hasta tres veces, de forma igual o distinta, con flúor, cloro, bromo, ciano, hidroxi, trifluorometoxi, alcoxi C_1-C_4, amino, monoalquil C_1-C_4-amino, dialquil C_1-C_4-amino, hidroxicarbonilo y/o alcoxi C_1-C_4-carbonilo,

y

E significa O, S o N-R^5, en los que

R^5 representa hidrógeno o alquilo C_1-C_6,

R^2 representa un grupo heteroarilo de fórmulas



en las que

significa el sitio de unión con el anillo de dihidropirazolona,

G significa respectivamente C-R^6 o N, representando N no más de uno de ambos miembros de anillo G, en las que

R^6 representa en cada caso individual, independientemente entre sí, hidrógeno o un sustituyente seleccionado de la serie de flúor, cloro, bromo, ciano, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, fenilo, heteroarilo de 5 ó 6 miembros, -C(=O)-OR^{10}, -C(=O)-$NR^{11}R^{12}$, -O-C(=O)-R^{13}, -O-C(=O)-$NR^{14}R^{15}$, -NR^{16}-(C=O)-R^{17}, -NR^{18}-C(=O)-OR^{19}, -NR^{20}-C(=O)-$NR^{21}R^{22}$, -NR^{23}-SO_2-R^{24}, -OR^{28} y –$NR^{30}R^{31}$, en los que

(i) alquilo C_1-C_6 puede estar sustituido a su vez una a tres veces, de forma igual o distinta, con restos seleccionados de la serie de flúor, cloro, bromo, ciano, cicloalquilo C_3-C_6, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, fenilo, heteroarilo de 5 ó 6 miembros, -C(=O)-OR^{10}, -C(=O)-$NR^{11}R^{12}$, -O-C(=O)-R^{13}, -O-C(=O)-$NR^{14}R^{15}$, -NR^{16}-(C=O)-R^{17}, -NR^{18}-C(=O)-OR^{19}, -NR^{20}-C(=O)-$NR^{21}R^{22}$, -NR^{23}-SO_2-R^{24}, -OR^{28} y –$NR^{30}R^{31}$,

en los que los restos cicloalquilo, heterocicloalquilo, fenilo y heteroarilo citados en último lugar pueden estar sustituidos a su

vez respectivamente hasta dos veces, de forma igual o distinta, con flúor, cloro, bromo, ciano, alquilo C_1-C_4, trifluorometilo, hidroxi, alcoxi C_1-C_4, trifluorometoxi, oxo, amino, monoalquil C_1-C_4-amino, dialquil C_1-C_4-amino, hidroxicarbonilo y/o alcoxi C_1-C_4-carbonilo,

(ii) cicloalquilo C_3-C_6, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, fenilo y heteroarilo de 5 ó 6 miembros pueden estar sustituidos a su vez respectivamente una o dos veces, de forma igual o distinta, con flúor, cloro, bromo, ciano, alquilo C_1-C_4, trifluorometilo, hidroxi, alcoxi C_1-C_4, trifluorometoxi, oxo, amino, monoalquil C_1-C_4-amino, dialquil C_1-C_4-amino, hidroxicarbonilo y/o alcoxi C_1-C_4-carbonilo,

(iii) R^{10}, R^{11}, R^{13}, R^{14}, R^{17}, R^{19}, R^{21}, R^{24}, R^{28} y R^{30} representan independientemente entre sí en cada aparición individual un resto seleccionado de la serie de hidrógeno, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, fenilo y heteroarilo de 5 ó 6 miembros, en los que

cicloalquilo C_3-C_6, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, fenilo y heteroarilo de 5 ó 6 miembros pueden estar sustituidos a su vez

respectivamente hasta tres veces, de forma igual o distinta, con flúor, cloro, bromo, ciano, alquilo C_1-C_4, trifluorometilo, hidroxi, alcoxi C_1-C_4, trifluorometoxi, oxo, amino, monoalquil C_1-C_4-amino, dialquil C_1-C_4-amino, hidroxicarbonilo y/o alcoxi C_1-C_4-carbonilo,

y

alquilo C_1-C_6 puede estar sustituido una a tres veces, de forma igual o distinta, con flúor, cloro, bromo, ciano, hidroxi, trifluorometoxi, alcoxi C_1-C_4, amino, monoalquil C_1-C_4-amino, dialquil C_1-C_4-amino, hidroxicarbonilo, alcoxi C_1-C_4-carbonilo, cicloalquilo C_3-C_6, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, fenilo y/o heteroarilo de 5 ó 6 miembros,

(iv) R^{12}, R^{15}, R^{16}, R^{18}, R^{20}, R^{22}, R^{23} y R^{31} representan independientemente entre sí en cada aparición individual un resto seleccionado de la serie de hidrógeno y alquilo C_1-C_6,

en los que alquilo C_1-C_6 puede estar sustituido una o dos veces, de forma igual o distinta, con flúor, cloro, bromo, ciano, hidroxi, trifluorometoxi, alcoxi C_1-C_4, amino, monoalquil C_1-C_4-amino, dialquil C_1-C_4-amino,

hidroxicarbonilo y/o alcoxi C_1-C_4-carbonilo,

y/o en los que

(v) R^{11} y R^{12}, R^{14} y R^{15}, R^{16} y R^{17}, R^{18} y R^{19}, R^{20} y R^{21}, R^{21} y R^{22}, R^{23} y R^{24}, así como R^{30} y R^{31} pueden formar respectivamente por pares junto con los átomos a los que están unidos un anillo heterocicloalquilo de 5 ó 6 miembros, que puede estar sustituido una o dos veces, de forma igual o distinta, con flúor, cloro, bromo, ciano, alquilo C_1-C_4, trifluorometilo, hidroxi, alcoxi C_1-C_4, trifluorometoxi, oxo, amino, monoalquil C_1-C_4-amino, dialquil C_1-C_4-amino, hidroxicarbonilo y/o alcoxi C_1-C_4-carbonilo,

y

J significa O o S,

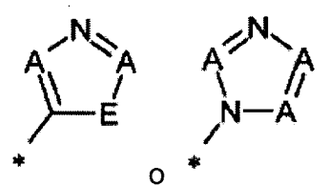
y

R^3 significa hidrógeno o metilo,

así como sus sales y solvatos de las sales.

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

R^1 representa un grupo heteroarilo de fórmulas



en las que

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

A significa en cada aparición individual C-R^4 o N, representando N como máximo uno de los miembros de anillo A, en las que

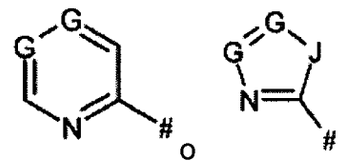
R^4 representa en cada caso individual, independientemente entre sí, hidrógeno o un sustituyente seleccionado de la serie de flúor, cloro, bromo, ciano, nitro, alquilo C_1-C_6, hidroxi, alcoxi C_1-C_6, trifluorometoxi, amino, monoalquil C_1-C_6-amino, dialquil C_1-C_6-amino, hidroxicarbonilo y alcoxi C_1-C_6-carbonilo,

en los que el resto alquilo C_1-C_6 citado puede estar sustituido a su vez hasta tres veces, de forma igual o distinta, con flúor, hidroxi, trifluorometoxi, alcoxi C_1-C_4, amino, monoalquil C_1-C_4-amino, dialquil C_1-C_4-amino, hidroxicarbonilo y/o alcoxi C_1-C_4-carbonilo,

y

E significa O o S,

R^2 representa un grupo heteroarilo de fórmulas



en las que

significa el sitio de unión con el anillo de dihidropirazolona,

G significa respectivamente C-R^6 o N, representando N no más de uno de ambos miembros de anillo G, en las que

R^6 representa en cada caso individual, independientemente entre sí, hidrógeno o un sustituyente seleccionado de la serie de flúor, cloro, bromo, ciano, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, fenilo, heteroarilo de 5 ó 6 miembros, -C(=O)-OR^{10}, -C(=O)-$NR^{11}R^{12}$, -NR^{16}-(C=O)-R^{17}, -NR^{18}-C(=O)-OR^{19}, -OR^{28} y –$NR^{30}R^{31}$, en los que

(i) alquilo C_1-C_6 puede estar sustituido a su vez una a tres veces, de forma igual o distinta, con restos seleccionados de la serie de flúor, cicloalquilo C_3-C_6, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, heteroarilo de 5 ó 6 miembros, -C(=O)-OR^{10}, -C(=O)-$NR^{11}R^{12}$, -NR^{16}-(C=O)-R^{17}, -NR^{18}-C(=O)-OR^{19}, -OR^{28} y –$NR^{30}R^{31}$,

en los que los restos cicloalquilo, heterocicloalquilo y heteroarilo citados en último lugar pueden estar sustituidos a su vez respectivamente hasta dos veces, de forma igual o distinta, con flúor, cloro, bromo, ciano, alquilo C_1-C_4, trifluorometilo, hidroxi, alcoxi C_1-C_4, trifluorometoxi, oxo, amino, monoalquil C_1-C_4-amino, dialquil C_1-C_4-amino, hidroxicarbonilo y/o alcoxi C_1-C_4-carbonilo,

(ii) cicloalquilo C_3-C_6, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, fenilo y heteroarilo de 5 ó 6 miembros pueden estar sustituidos a su vez respectivamente una o dos veces, de forma igual o distinta, con flúor, cloro, bromo, ciano, alquilo C_1-C_6, hidroxi, alcoxi C_1-C_4, trifluorometoxi, oxo, amino, monoalquil C_1-C_4-amino, dialquil C_1-C_4-amino, hidroxicarbonilo y/o alcoxi C_1-C_4-carbonilo,

en los que alquilo C_1-C_6 puede estar sustituido a su vez hasta tres veces, de forma igual o distinta, con flúor, hidroxi, alcoxi C_1-C_4, amino, monoalquil C_1-C_4-amino, dialquil C_1-C_4-amino, hidroxicarbonilo, alcoxi C_1-C_4-carbonilo, cicloalquilo C_3-C_6, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, fenilo y/o heteroarilo de 5 ó 6 miembros,

(iii) R^{10}, R^{11}, R^{17}, R^{19}, R^{28} y R^{30} representan independientemente entre sí en cada aparición individual un resto seleccionado de la serie de hidrógeno, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6 y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, en los que cicloalquilo C_3-C_6 y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros pueden estar sustituidos a su vez respectivamente hasta tres veces, de forma igual o distinta, con flúor, alquilo C_1-C_4, trifluorometilo, hidroxi, alcoxi C_1-C_4, oxo, amino, monoalquil C_1-C_4-

amino, dialquil C_1-C_4-amino, hidroxicarbonilo y/o alcoxi C_1-C_4-carbonilo,

y

alquilo C_1-C_6 puede estar sustituido una a tres veces, de forma igual o distinta, con flúor, hidroxi, alcoxi C_1-C_4, amino, monoalquil C_1-C_4-amino, dialquil C_1-C_4-amino, hidroxicarbonilo, alcoxi C_1-C_4-carbonilo, cicloalquilo C_3-C_6, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, fenilo y/o heteroarilo de 5 ó 6 miembros,

(iv) R^{12}, R^{16}, R^{18} y R^{31} representan independientemente entre sí en cada aparición individual un resto seleccionado de la serie de hidrógeno y alquilo C_1-C_6,

en los que alquilo C_1-C_6 puede estar sustituido una o dos veces, de forma igual o distinta, con flúor, hidroxi, alcoxi C_1-C_4, amino, monoalquil C_1-C_4-amino, dialquil C_1-C_4-amino, hidroxicarbonilo y/o alcoxi C_1-C_4-carbonilo,

y/o en los que

(v) R^{11} y R^{12}, R^{16} y R^{17}, R^{18} y R^{19}, así como R^{30} y R^{31} pueden formar respectivamente por pares junto con los átomos a los que están unidos un anillo heterocicloalquilo de 5 ó 6 miembros, que puede estar sustituido una o dos veces, de forma igual o

distinta, con flúor, alquilo C_1-C_4, trifluorometilo, hidroxi, alcoxi C_1-C_4, oxo, amino, monoalquil C_1-C_4-amino, dialquil C_1-C_4-amino, hidroxicarbonilo y/o alcoxi C_1-C_4-carbonilo,

y

J significa O o S,

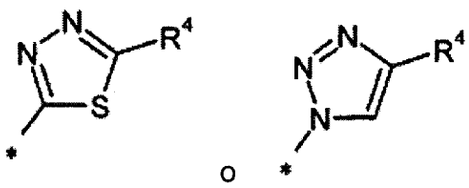
y

R^3 significa hidrógeno,

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

4. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, 2 ó 3, en la que

R^1 representa un grupo heteroarilo de fórmulas



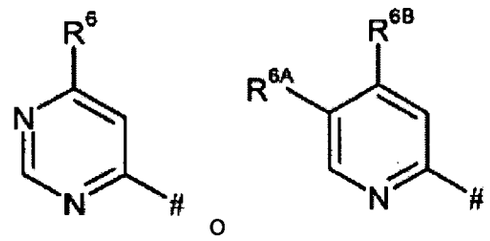
en las que

* significa el sitio de unión con el anillo de dihidropirazolona

y

R^4 significa hidrógeno, flúor, cloro, bromo, ciano, alquilo C_1-C_4, trifluorometilo, hidroxímetilo, alcoxi C_1-C_4, trifluorometoxi, hidroxicarbonilo o alcoxi C_1-C_4-carbonilo,

R^2 representa un grupo heteroarilo de fórmulas



o

en las que

significa el sitio de unión con el anillo de dihidropirazolona

y

R^6, R^{6A} y R^{6B} son iguales o distintos y significan independientemente entre sí hidrógeno o un sustituyente seleccionado de la serie de flúor, cloro, bromo, ciano, alquilo C_1-C_6, trifluorometilo, hidroxi, alcoxi C_1-C_6, trifluorometoxi, amino, monoalquil C_1-C_4-amino, dialquil C_1-C_4-amino, hidroxicarbonilo, alcoxi C_1-C_4-carbonilo, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, fenilo y heteroarilo de 5 ó 6 miembros,

en los que

alquilo C_1-C_6 puede estar sustituido a su vez con hidroxi, alcoxi C_1-C_4 o amino

y

heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, fenilo y heteroarilo de 5 ó 6 miembros pueden estar sustituidos a su vez respectivamente una o dos veces, de forma igual o distinta, con flúor, cloro, bromo, ciano, alquilo C_1-C_4, trifluorometilo, hidroxi, alcoxi C_1-C_4, trifluorometoxi, oxo, amino, monoalquil C_1-C_4-amino, dialquil C_1-C_4-amino, hidroxicarbonilo y/o

alcoxi C_1-C_4-carbonilo,

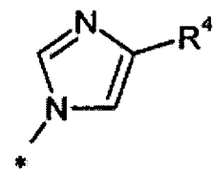
y

R^3 representa hidrógeno,

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

5. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, 2 ó 3, en la que

R^1 representa un grupo heteroarilo de fórmula



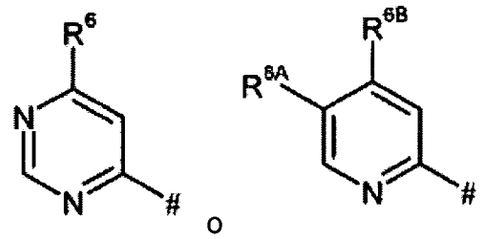
en la que

* significa el sitio de unión con el anillo de dihidropirazolona

y

R^4 significa hidrógeno, flúor, cloro, bromo, ciano, alquilo C_1-C_4, trifluorometilo, hidroximetilo, alcoxi C_1-C_4, trifluorometoxi, hidroxicarbonilo o alcoxi C_1-C_4-carbonilo,

R^2 representa un grupo heteroarilo de fórmulas



o

en las que

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

y

R^6, R^{6A} y R^{6B} son iguales o distintos y significan independientemente entre sí hidrógeno o un sustituyente seleccionado de la serie de flúor, cloro, bromo, ciano, alquilo C_1-C_6, trifluorometilo, hidroxi, alcoxi C_1-C_6, trifluorometoxi, amino, monoalquil C_1-C_4-amino, dialquil C_1-C_4-amino, hidroxicarbonilo, alcoxi C_1-C_4-carbonilo y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, en los que

alquilo C_1-C_6 puede estar sustituido a su vez con hidroxi, alcoxi C_1-C_4 o amino

y

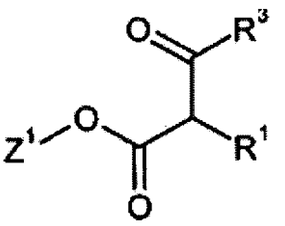
heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros puede estar sustituido a su vez una o dos veces, de forma igual o distinta, con flúor, ciano, alquilo C_1-C_4, trifluorometilo, hidroxi, alcoxi C_1-C_4, oxo, amino, monoalquil C_1-C_4-amino, dialquil C_1-C_4-amino, hidroxicarbonilo y/o alcoxi C_1-C_4-carbonilo,

y

R^3 representa hidrógeno,

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

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



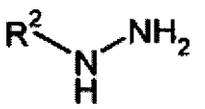
(II),

en la que R^1 y R^3 presentan los significados dados en las reivindicaciones 1 a 5

y

Z^1 representa metilo o etilo,

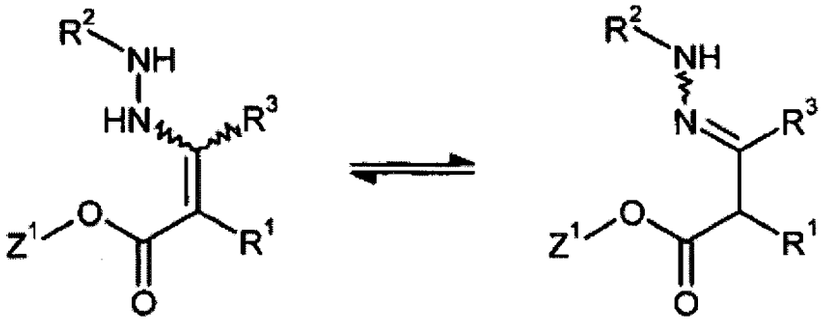
en un disolvente inerte, eventualmente en presencia de un ácido, con un compuesto de fórmula (III)



(III),

en la que R^2 presenta el significado dado en las reivindicaciones 1 a 5,

para dar compuestos de fórmula (IV)



(IV)

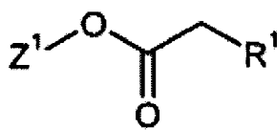
en las que Z^1, R^1, R^2 y R^3 presentan los significados anteriormente dados,

que ya en estas condiciones de reacción o en una etapa de reacción posterior se ciclan bajo la influencia de una base para dar los

compuestos de fórmula (I),

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

7. Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) como se define en las reivindicaciones 1 a 5, en el que R^3 significa hidrógeno, caracterizado porque se condensa en primer lugar un compuesto de fórmula (V)

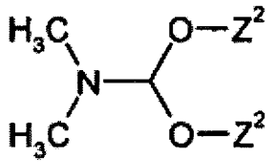


(V),

en la que R^1 presenta el significados dado en las reivindicaciones 1 a 5 y,

Z^1 representa metilo o etilo,

con un compuesto de fórmula (VI)

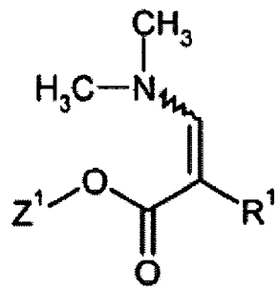


(VI),

en la que

Z^2 representa metilo o etilo,

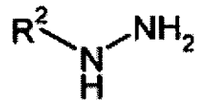
para dar compuestos de fórmula (VII)



(VII),

en la que Z^1 y R^1 presentan los significados anteriormente dados,

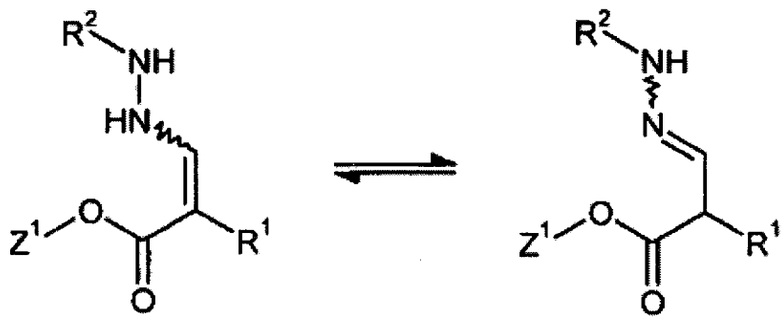
y a continuación se hace reaccionar en presencia de un ácido con un compuesto de fórmula (III)



(III),

en la que R^2 presenta el significado dado en las reivindicaciones 1 a 5,

para dar compuestos de fórmula (IV-A)



(IV-A)

en las que Z^1, R^1 y R^2 presentan los significados anteriormente dados,

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

R^3 representa hidrógeno.

8. Compuesto como se define en una de las reivindicaciones 1 a 5 para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades.

9. Uso de un compuesto como se define en una de las reivindicaciones 1 a 5 para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades cardiocirculatorias, insuficiencia cardiaca, anemia, enfermedades renales crónicas e insuficiencia renal.

10. Medicamento que contiene un compuesto como se define en una de las reivindicaciones 1 a 5, en combinación con un coadyuvante inerte no tóxico y farmacéuticamente adecuado.

11. Medicamento que contiene un compuesto como se define en una de las reivindicaciones 1 a 5, en combinación con uno o varios de otros principios activos seleccionados del grupo compuesto por inhibidores de ACE, antagonistas de receptor de angiotensina II, bloqueantes de receptor beta, antagonistas del calcio, inhibidores de PDE, antagonistas de receptor de mineralocorticoide, diuréticos, aspirina, suplementos de hierro, suplementos de vitamina B12 y ácido fólico, estatinas, derivados de digital (digoxina), agentes quimioterapéuticos de tumores y antibióticos.

12. Medicamento según la reivindicación 10 u 11 para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades cardiocirculatorias, insuficiencia cardiaca,

anemia, enfermedades renales crónicas e insuficiencia renal.

13. Procedimiento para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades cardiocirculatorias, insuficiencia cardiaca, anemia, enfermedades renales crónicas e insuficiencia renal en seres humanos y animales usando una cantidad eficaz de al menos un compuesto como se define en una de las reivindicaciones 1 a 5, o un medicamento como se define en una de las reivindicaciones 10 a 12.

DIHIDROPIRAZOLONAS SUSTITUIDAS PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES Y HEMATOLÓGICAS

La presente solicitud se refiere a derivados de dihidropirazolonas de fórmula (I), a procedimientos para su preparación, a su uso para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, así como a su uso para la preparación de medicamentos para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, particularmente de enfermedades cardiovasculares y hematológicas, de enfermedades renales, así como para la potenciación de la curación de heridas.

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**

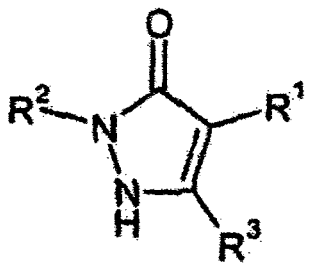
(72)Inventor(es): **THEDE, Kai; FLAMME, Ingo; OEHME, Felix; ERGÜDEN, Jens-Kerim; STOLL, Friederike; SCHUHMACHER, Joachim; WILD, Hanno; KOLKHOF, Peter; BECK, Hartmut; KELDENICH, Jörg;AKBABA, Metin; JESKE, Mario**

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

(30) Prioridad (31) ***No. Prioridad*** 32) ***Fecha*** (33) ***País***
10 2006 050 516.6 **26/10/2006** **DE**

(85) Fecha límite inicio fase nacional: **26-05-09**
(86) Datos relativos a la presentación de la solic. PCT
Fecha de presentación de la solicitud: **12 - 10 -07**
No. de solicitud **PCT/ EP2007/ 008877**

(87) Publicación internacional:
Fecha: **12 - 06 - 08**
No.Publicación:**WO/2008/067871 A1**



(I)

(54)Titulo: DIHIDROPIRAZOLONAS SUSTITUIDAS PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES Y HEMATOLÓGICAS

(57) Resumen: La presente solicitud se refiere a derivados de dihidropirazolonas de fórmula (I), a procedimientos para su preparación, a su uso para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, así como a su uso para la preparación de medicamentos para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, particularmente de enfermedades cardiovasculares y hematológicas, de enfermedades renales, así como para la potenciación de la curación de heridas. **CONTINUA AL RESPALDO**

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

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): **THEDE, Kai; FLAMME, Ingo; OEHME, Felix; ERGÜDEN, Jens-Kerim; STOLL, Friederike; SCHUHMACHER, Joachim; WILD, Hanno; KOLKHOF, Peter; BECK, Hartmut; KELDENICH, Jörg; AKBABA, Metin; JESKE, Mario**

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

(30) Prioridad	(31)	*No. Prioridad*	32)	*Fecha*	(33)	*País*
		10 2006 050 516.6		**26/10/2006**		**DE**

(85) Fecha inicio fase nacional: **26-05-09**
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT
Fecha de presentación de la solicitud: **12 - 10 -07**
No. de solicitud **PCT/ EP2007/ 008877**

(87) Publicación internacional
Fecha: **12 - 06 - 08** (dd/mm/aa)
N° publicación: **WO/2008/ 067871 A1**

(54) Titulo: **DIHIDROPIRAZOLONAS SUSTITUIDAS PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES Y HEMATOLÓGICAS**

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN

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

(30) Prioridad (31) No. Prioridad **10 2006 050 516.6** (32) Fecha **26/10/06** (33) País **DE**

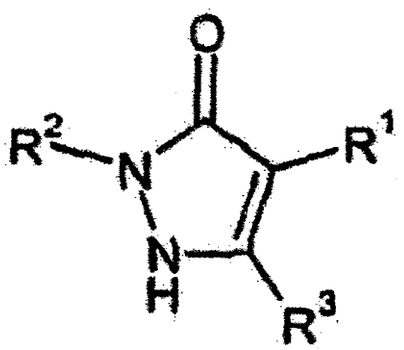
(51) Int Cl:
(71)Solicitante(s) **BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT**
(72) Inventor(es) **THEDE, Kai; FLAMME, Ingo; OEHME, Felix; ERGÜDEN, Jens-Kerim; STOLL, Friederike; SCHUHMACHER, Joachim; WILD, Hanno; KOLKHOF, Peter; BECK, Hartmut; KELDENICH, Jörg; AKBABA, Metin; JESKE, Mario**
(74) Apoderado: **JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS**

(85) Fecha limite inicio fase nacional: **26-05-09**
Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT
Fecha de presentación de la solicitud **12 - 10 -07**
No. de solicitud **PCT/EP2007/ 008877**

(87)Publicación Internacional
Fecha:**12 -06- 08** Fecha (dd/mm/aa)
N° publicación: **WO/08/ 067871 A1**

(54) Titulo: **DIHIDROPIRAZOLONAS SUSTITUIDAS PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES Y HEMATOLÓGICAS**

Resumen: La presente solicitud se refiere a derivados de dihidropirazolonas de fórmula (I), a procedimientos para su preparación, a su uso para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, así como a su uso para la preparación de medicamentos para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, particularmente de enfermedades cardiovasculares y hematológicas, de enfermedades renales, así como para la potenciación de la curación de heridas.



(I)

426

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-041439- -00000-0000

Fecha: 2009-04-24 11:34:59 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 426

Este recibo debe ser utilizado únicamente para trámites de Mario Delgado Echeverry e Hijos Ltda.

Marca: PCT/CO2007/008877

Expediente:

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 23,453
FECHA : MARZO 26 DE 2009

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
MARIO DELGADO ECHEVERRY	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	98547363	26/03/2009	11,734,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO		TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1	TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	540,000.00
			TOTAL : $	540,000.00

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 09-041439- -00000-0000

Fecha: 2009-04-24 11:34:59 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 426

REQUISITOS MÍNIMOS PARA ADMISIÓN A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCIÓN [✓] MODELO DE UTILIDAD [ ]

- ◇ Indicación de que se solicita la concesión de 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 [✓]

COMPLETA [✓] INCOMPLETA [ ]

DISEÑO INDUSTRIAL [ ]

- ◇ Indicación de que se solicita el registro de 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 [ ]

- ◇ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado [ ]
- ◇ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- ◇ Representación gráfica del esquema trazado [ ]
- ◇ Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

Edgar Navarro

Firma Responsable

Fecha 24-04-09

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5,7y10´
Conmutador: 3 82 0840
Fax: 3505220
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

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

REFERENCIA	Radicación No.	9 41439
	Solicitud internacional	PCT/EP2007/008877
	Fecha inicio fase nacional	26/05/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	6755

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 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.

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
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 12 JUN. 2009
adpa11