

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 477 968**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61P 7/06 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.07.2010 E 10799914 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.05.2014 EP 2455381**

54 Título: **Compuesto de triazolopiridina, y acción del mismo como inhibidor de prolil-hidroxilasa e inductor de la producción de eritropoyetina**

30 Prioridad:

17.07.2009 JP 2009169565

30.07.2009 US 273127 P

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

18.07.2014

73 Titular/es:

**JAPAN TOBACCO, INC. (100.0%)
2-1, Toranomon 2-chome, Minato-ku
Tokyo 105-8422, JP**

72 Inventor/es:

**MITANI, IKUO;
OGOSHI, YOSUKE;
MATSUI, TAKUYA;
YOKOTA, MASAHIRO;
TERASHITA, MASAKAZU;
MOTODA, DAI;
UEYAMA, KAZUHITO;
ABE, HIROYUKI;
HOTTA, TAKAHIRO y
ITO, TAKASHI**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 477 968 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Compuesto de triazolopiridina, y acción del mismo como inhibidor de prolil-hidroxilasa e inductor de la producción de eritropoyetina

5 La presente invención se refiere a un novedoso compuesto de triazolopiridina que tiene una acción inhibitora de prolil-hidroxilasa (en lo sucesivo también se denomina "PHD") y una capacidad inductora de la producción de eritropoyetina (en lo sucesivo también se denomina "EPO"). La presente invención también se refiere a un inhibidor de prolil-hidroxilasa (en lo sucesivo también se denomina "inhibidor de PHD") y un agente inductor de la producción de eritropoyetina (en lo sucesivo también se denomina "agente inductor de la producción de EPO"), conteniendo cada uno el compuesto de triazolopiridina.

10 **Técnica anterior**

La EPO es una hormona que promueve el crecimiento de glóbulos rojos que consiste en 165 aminoácidos. La EPO se produce principalmente en el riñón y en parte en el hígado, y la producción de la misma aumenta bajo condiciones de bajo oxígeno.

15 La anemia se refiere a una afección que muestra bajos niveles de glóbulos rojos y hemoglobina en la sangre. Los síntomas de la misma se derivan de la deficiencia de oxígeno debida al reducido número de glóbulos rojos, o cambios de la circulación dinámica debido a la elevada frecuencia respiratoria y frecuencia cardíaca para compensar la deficiencia de oxígeno, e incluyen "malestar general", "fácilmente fatigado", "respiración corta", "palpitación", "pesadez de la cabeza", "mareo", "mala cara", "rigidez del hombro", "dificultad para despertarse por la mañana" y similares.

20 La causa de la anemia se divide ampliamente en baja producción, destrucción promovida y pérdida promovida de glóbulos rojos, y la anemia incluye anemia debida a anomalía de la hematopoyesis en la médula ósea, anemia debida a falta de hierro, vitamina B₁₂ o ácido fólico, hemorragia durante accidente u operación, anemia asociada a inflamación crónica (enfermedades autoinmunitarias, tumor maligno, enfermedades crónicamente transmitidas, discrasia de células plasmáticas, etc.), anemia asociada a enfermedades endocrinas (hipotiroidismo, síndrome poliglandular autoinmune, diabetes tipo IA, hemorragia uterina disfuncional, etc.), anemia asociada a insuficiencia cardíaca crónica, anemia asociada a úlcera, anemia asociada a enfermedades hepáticas, anemia senil, anemia inducida por fármacos, anemia renal (anemia asociada a insuficiencia renal), anemia asociada a quimioterapia y similares.

30 En 1989, una preparación de EPO humana recombinante génica fue autorizada por la Agencia Estadounidense del medicamento (FDA) para aplicación a anemia renal, anemia asociada a tratamiento con AZT de pacientes con VIH, anemia asociada a quimioterapia de pacientes con cáncer, o para la reducción del volumen de transfusión de sangre para pacientes que se someten a una operación. Además, su aplicación se ha extendido a anemia del prematuro y similares.

35 La anemia renal se trata con un agente estimulante de la eritropoyesis (ESA). La anemia renal se produce principalmente por la disminución de la producción de EPO en las células intersticiales en la periferia de túbulos renales del riñón. Es una aplicación en la que la eritropoyetina humana recombinante génica se usa muy frecuentemente para suplemento de EPO. La eritropoyetina humana recombinante génica ha reducido impresionantemente el número de pacientes en necesidad de transfusión periódica de sangre, mejoró diversos síntomas asociados a la anemia y contribuyó enormemente a la mejora de ADL (actividades de la vida diaria) y QOL (calidad de vida). Por otra parte, siendo una preparación biológica, es cara y requiere altos gastos médicos. Además, tiene una semivida corta en la sangre y requiere administración intravenosa de 2 - 3 veces por semana del circuito de diálisis en pacientes en hemodiálisis. Así, se desea disminuir la frecuencia de inyección para prevenir accidentes médicos, y también desde el punto de vista de la cantidad de práctica médica y residuos. Además, para pacientes en diálisis peritoneal y pacientes con insuficiencia renal en periodo de prediálisis, para los que se ha empleado la administración subcutánea que proporciona un mayor periodo de duración, todavía es necesaria una vez cada una o dos semanas de administración. En este caso, los pacientes frecuentemente necesitan ir al hospital solo para la administración de la eritropoyetina humana recombinante génica, causando una carga a los pacientes.

45 Además, se ha desarrollado un medicamento de EPO de acción prolongada que tiene una semivida prolongada en sangre mediante inyección intravenosa o inyección subcutánea modificando EPO añadiendo una nueva cadena de azúcar o cadena de PEG. Sin embargo, como solo se han desarrollado preparaciones para inyección, se desea una ESA administrable por vía oral para prevenir accidentes médicos y reducir la carga a los pacientes.

Además, se espera que un ESA administrable por vía oral se administre a un intervalo más amplio de tratamientos para no solo anemia renal, sino también anemia producida por diversas causas.

55 Como molécula representativa que promueve la transcripción de EPO puede mencionarse el factor inducible de hipoxia (en lo sucesivo también se denomina "HIF"). El HIF es una proteína que consiste en un heterodímero que tiene una subunidad α reguladora del oxígeno y una subunidad β constitucionalmente expresada, en la que la prolina en la subunidad α se hidroxila por prolil-hidroxilasa (PHD) en presencia de oxígeno y la subunidad α resultante está

5 unida a proteína von Hippel-Lindau (VHL) y ubiquitinada. Sin embargo, como la subunidad α no se somete a hidroxilación por PHD bajo condiciones de bajo oxígeno, no está ubiquitinada pero sí unida a un elemento de respuesta a hipoxia intranuclear (HRE) para promover la transcripción de EPO presente aguas debajo de HIF. Por tanto, la inhibición de la actividad de PHD produce la prevención de la ubiquitinación de HIF y estabilización de la misma. Por consiguiente, aumenta la producción de EPO.

10 Ejemplos de las enfermedades que se espera mejoren inhibiendo PHD para estabilizar HIF incluyen enfermedades cardíacas isquémicas (angina de pecho, infarto de miocardio, etc.), trastornos cerebrovasculares isquémicos (infarto cerebral, embolia cerebral, ataque isquémico cerebral transitorio, etc.), insuficiencias renales crónicas (nefropatía isquémica, trastorno intersticial de los túbulos renales, etc.), complicaciones diabéticas (herida diabética, etc.), deterioros cognitivos (demencia, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington etc.) y similares.

Resumen de la invención

Problemas a resolver por la invención

15 De los hallazgos obtenidos de los estudios hasta ahora se ha dilucidado que un medicamento que inhibe prolil-hidroxilasa (PHD) promueve la producción de eritropoyetina (EPO) y es eficaz para la profilaxis o tratamiento de diversas enfermedades y patologías (trastornos) producidas por la disminución de la producción de EPO, particularmente para el tratamiento de anemia.

20 Por consiguiente, la presente invención tiene como objetivo proporcionar un medicamento que tiene una acción inhibitoria de prolil-hidroxilasa (PHD). Además, la presente invención tiene como objetivo proporcionar un medicamento que tiene capacidad inductora de la producción de EPO.

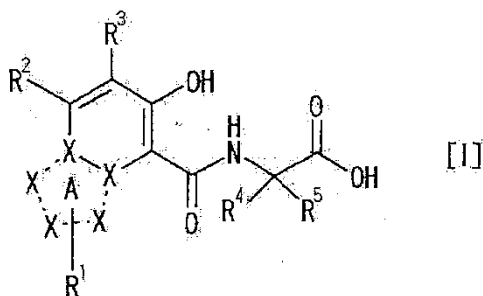
Se han desvelado inhibidores de prolil-hidroxilasa en los documentos JP11302257, WO2007/103905, WO2007/136990, WO2007/150011, WO2008/089052, WO2008/130600, WO2009/073497.

Medios para solucionar los problemas

25 Los presentes inventores han encontrado un compuesto que tiene una acción inhibitoria de prolil-hidroxilasa (PHD) y capacidad inductora de la producción de EPO, y completado la presente invención.

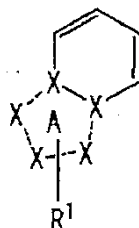
Más particularmente, la presente invención proporciona lo siguiente.

[1] Un compuesto representado por la siguiente fórmula [I] (en lo sucesivo también se denomina "el compuesto de la presente invención") o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo:

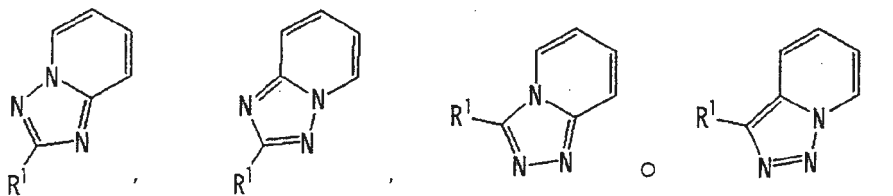


30 en la que

la fórmula estructural parcial:



es un grupo representado por cualquiera de las siguientes fórmulas:



R¹ es

- (1) un átomo de hidrógeno,
- 5 (2) un grupo alquilo C₁₋₆,
- (3) un grupo arilo C₆₋₁₄,
- (4) un grupo cicloalquilo C₃₋₈,
- (5) un grupo aril C₆₋₁₄-alquilo C₁₋₆, o
- (6) un grupo cicloalquil C₃₋₈-alquilo C₁₋₆;

10 R² es

- (1) un átomo de hidrógeno,
- (2) un grupo alquilo C₁₋₁₀,
- (3) un grupo arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido con el mismo sustituyente o 1 a 5 sustituyentes diferentes seleccionados del siguiente grupo B,
- 15 (4) un grupo cicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido con el mismo sustituyente o 1 a 5 sustituyentes diferentes seleccionados del siguiente grupo B,
- (5) un grupo cicloalqueno C₃₋₈ opcionalmente sustituido con el mismo sustituyente o 1 a 5 sustituyentes diferentes seleccionados del siguiente grupo B,
- 20 (6) un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido con el mismo sustituyente o 1 a 5 sustituyentes diferentes seleccionados del siguiente grupo B (en el que el heteroarilo tiene, además de átomos de carbono, 1 a 6 heteroátomos seleccionados de átomo de nitrógeno, átomo de oxígeno y átomo de azufre),
- (7) un grupo aril C₆₋₁₄-alquilo C₁₋₆ (en el que arilo C₆₋₁₄ está opcionalmente sustituido con el mismo sustituyente o 1 a 5 sustituyentes diferentes seleccionados del siguiente grupo B), o
- 25 (8) un grupo cicloalquil C₃₋₈-alquilo C₁₋₆ (en el que cicloalquilo C₃₋₈ está opcionalmente sustituido con el mismo sustituyente o 1 a 5 sustituyentes diferentes seleccionados del siguiente grupo B);

R³ es

- (1) un átomo de hidrógeno,
- (2) un átomo de halógeno,
- (3) un grupo alquilo C₁₋₆,
- 30 (4) un grupo arilo C₆₋₁₄,
- (5) un grupo cicloalquilo C₃₋₈, o
- (6) un grupo aril C₆₋₁₄-alquilo C₁₋₆; y

R⁴ y R⁵ son cada uno independientemente

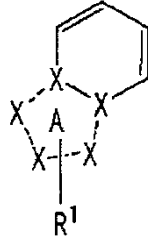
- (1) un átomo de hidrógeno, o
- 35 (2) un grupo alquilo C₁₋₆,

grupo B:

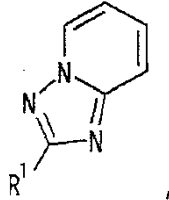
- (a) un átomo de halógeno,
- (b) un grupo alquilo C₁₋₆,
- (c) un grupo cicloalquilo C₃₋₈,
- (d) un grupo ciano, y
- (e) un grupo halo-alquilo C₁₋₆.

5

[2] El compuesto descrito en [1] mencionado antes, en el que la fórmula estructural parcial:

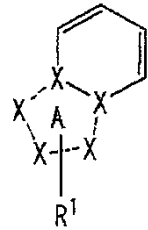


es un grupo representado por la siguiente fórmula

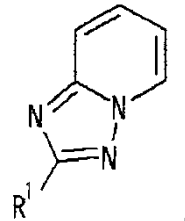


10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo.

[3] El compuesto descrito en [1] mencionado antes, en el que la fórmula estructural parcial:

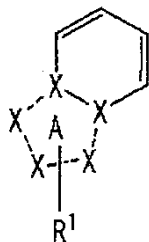


es un grupo representado por la siguiente fórmula

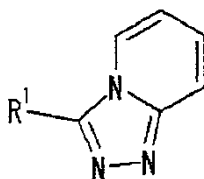


15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo.

[4] El compuesto descrito en [1] mencionado antes, en el que la fórmula estructural parcial:

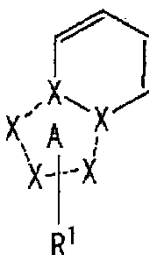


es un grupo representado por la siguiente fórmula

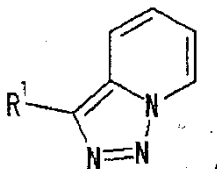


5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo.

[5] El compuesto descrito en [1] mencionado antes, en el que la fórmula estructural parcial:



es un grupo representado por la siguiente fórmula



10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo.

[6] El compuesto descrito en cualquiera de [1] a [5] mencionados antes, en el que tanto R^4 como R^5 son átomos de hidrógeno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo.

[7] El compuesto descrito en cualquiera de [1] a [5] mencionados antes, en el que R^3 es un átomo de hidrógeno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo.

15 [8] El compuesto descrito en cualquiera de [1] a [5] mencionados antes, en el que R^1 es un átomo de hidrógeno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo.

[9] El compuesto descrito en cualquiera de [1] a [5] mencionados antes, en el que R^2 es

(1) un grupo alquilo C_{1-10} ,

20 (2) un grupo arilo C_{6-14} opcionalmente sustituido con el mismo sustituyente o 1 a 5 sustituyentes diferentes seleccionados del grupo B anteriormente mencionado,

(3) un grupo aril C_{6-14} -alquilo C_{1-6} (en el que arilo C_{6-14} está opcionalmente sustituido con el mismo sustituyente o 1 a 5 sustituyentes diferentes seleccionados del grupo B anteriormente mencionado), o

(4) un grupo cicloalquil C_{3-8} -alquilo C_{1-6} (en el que cicloalquilo C_{3-8} está opcionalmente sustituido con el mismo sustituyente o 1 a 5 sustituyentes diferentes seleccionados del grupo B anteriormente mencionado), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo.

25

[10] El compuesto descrito en [2] anteriormente mencionado, en el que tanto R^4 como R^5 son átomos de hidrógeno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo.

[11] El compuesto descrito en [10] anteriormente mencionado, en el que R^3 es un átomo de hidrógeno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo.

5 [12] El compuesto descrito en [11] anteriormente mencionado, en el que R^1 es un átomo de hidrógeno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo.

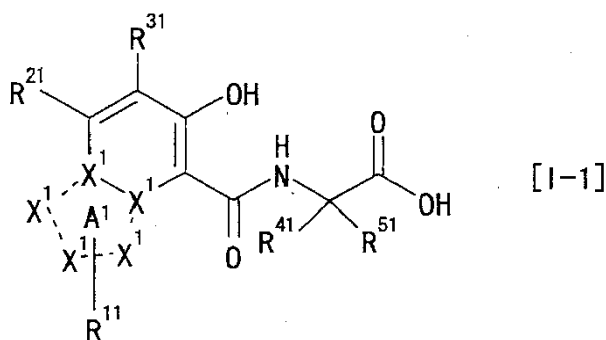
[13] El compuesto descrito en [12] anteriormente mencionado, en el que R^2 es

(1) un grupo alquilo C_{1-10} , o

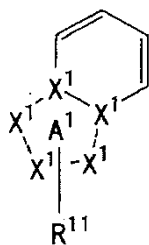
10 (2) un grupo aril C_{6-14} -alquilo C_{1-6} (en el que arilo C_{6-14} está opcionalmente sustituido con el mismo sustituyente o 1 a 5 sustituyentes diferentes seleccionados del grupo B anteriormente mencionado),

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo.

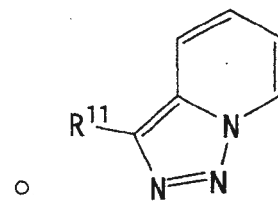
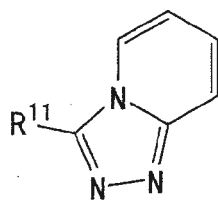
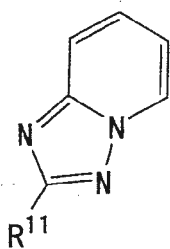
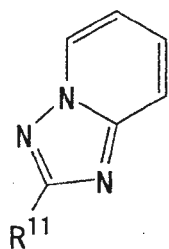
[14] Un compuesto representado por la siguiente fórmula [I-1] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo:



15 en la que la fórmula estructural parcial:



es un grupo representado por cualquiera de las siguientes fórmulas:



R^{11} es

20 (1) un átomo de hidrógeno,

(2) un grupo alquilo C_{1-6} ,

(3) un grupo fenilo,

(4) un grupo cicloalquilo C_{3-8} ,

(5) un grupo fenil-alquilo C₁₋₆, o

(6) un grupo cicloalquil C₃₋₈-alquilo C₁₋₆;

R²¹ es

(1) un átomo de hidrógeno,

5 (2) un grupo alquilo C₁₋₁₀,

(3) un grupo fenilo opcionalmente sustituido con el mismo sustituyente o 1 a 5 sustituyentes diferentes seleccionados del siguiente grupo B,

(4) un grupo cicloalquilo C₃₋₈,

(5) un grupo cicloalquenilo C₃₋₈,

10 (6) un grupo tienilo opcionalmente sustituido con el mismo sustituyente o 1 a 5 sustituyentes diferentes seleccionados del siguiente grupo B,

(7) un grupo fenil-alquilo C₁₋₆ (en el que fenilo está opcionalmente sustituido con el mismo sustituyente o 1 a 5 sustituyentes diferentes seleccionados del siguiente grupo B), o

(8) un grupo cicloalquil C₃₋₈-alquilo C₁₋₆;

15 R³¹ es

(1) un átomo de hidrógeno,

(2) un átomo de halógeno,

(3) un grupo alquilo C₁₋₆,

(4) un grupo fenilo,

20 (5) un grupo cicloalquilo C₃₋₈, o

(6) un grupo fenil-alquilo C₁₋₆; y

R⁴¹ y R⁵¹ son cada uno independientemente

(1) un átomo de hidrógeno, o

(2) un grupo alquilo C₁₋₆

25 grupo B:

(a) un átomo de halógeno,

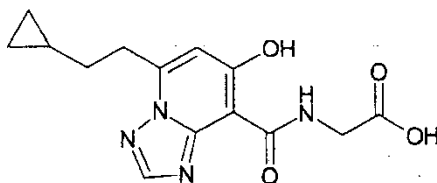
(b) un grupo alquilo C₁₋₆,

(c) un grupo cicloalquilo C₃₋₈,

(d) un grupo ciano, y

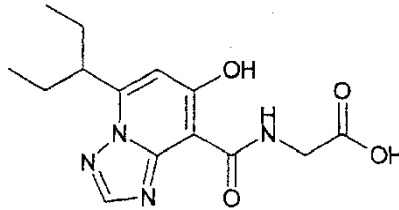
30 (e) un grupo halo-alquilo C₁₋₆.

[15] Un compuesto representado por la siguiente fórmula:



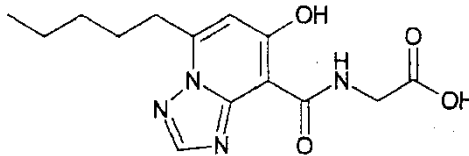
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo.

[16] Un compuesto representado por la siguiente fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo.

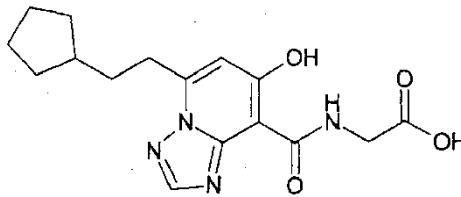
[17] Un compuesto representado por la siguiente fórmula:



5

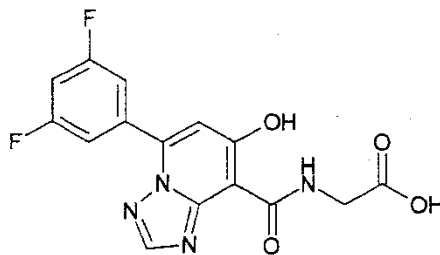
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo.

[18] Un compuesto representado por la siguiente fórmula:



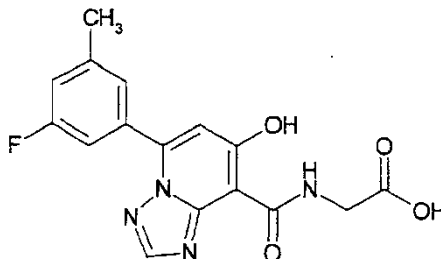
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo.

10 [19] Un compuesto representado por la siguiente fórmula:



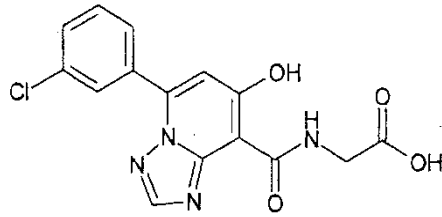
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo.

[20] Un compuesto representado por la siguiente fórmula:



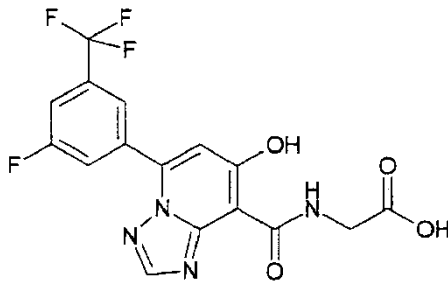
15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo.

[21] Un compuesto representado por la siguiente fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo.

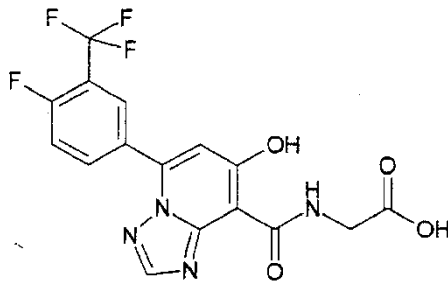
[22] Un compuesto representado por la siguiente fórmula:



5

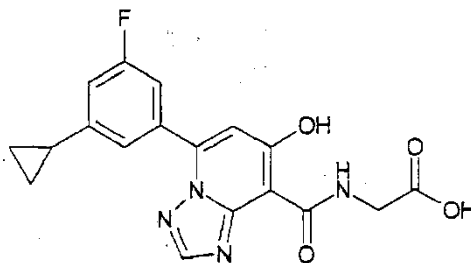
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo.

[23] Un compuesto representado por la siguiente fórmula:



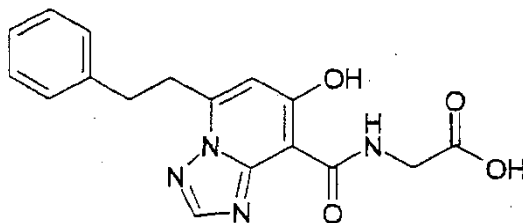
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo.

10 [24] Un compuesto representado por la siguiente fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo.

[25] Un compuesto representado por la siguiente



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo.

5 [26] Una composición farmacéutica que comprende el compuesto descrito en cualquiera de [1] a [25] mencionados antes, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable (en lo sucesivo también se denomina “la composición farmacéutica de la presente invención”).

[27] Un agente terapéutico para su uso en el tratamiento de anemia que comprende el compuesto descrito en cualquiera de [1] a [25] mencionados antes, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo.

10 [28] Un agente terapéutico para su uso en el tratamiento de anemia renal que comprende el compuesto descrito en cualquiera de [1] a [25] mencionados antes, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo.

[29] Uso del compuesto descrito en cualquiera de [1] a [25] mencionados antes, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo, para la producción de un agente terapéutico para anemia.

15 [30] Uso del compuesto descrito en cualquiera de [1] a [25] mencionados antes, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo, para la producción de un agente terapéutico para anemia renal.

[31] Un compuesto descrito en cualquiera de [1] a [25] mencionados antes, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo, para su uso en el tratamiento de anemia.

20 [32] Un compuesto descrito en cualquiera de [1] a [25] mencionados antes, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo, para su uso en el tratamiento de anemia renal.

[33] Un envase comercial que comprende la composición farmacéutica descrita en [26] mencionado antes y un material escrito asociado al mismo, estableciendo el material escrito que la composición farmacéutica puede o debe usarse para el tratamiento o profilaxis de una enfermedad seleccionada de anemia y anemia renal.

25 [34] Un kit que comprende la composición farmacéutica descrita en [26] mencionado antes y un material escrito asociado al mismo, material escrito que establece que la composición farmacéutica puede o debe usarse para el tratamiento o profilaxis de una enfermedad seleccionada de anemia y anemia renal.

Realización para poner en práctica la invención

La definición de cada sustituyente o cada resto que va a usarse en la presente memoria descriptiva es la siguiente.

El “átomo de halógeno” es un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo.

30 El “grupo alquilo C₁₋₁₀” es un grupo alquilo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene un número de carbonos de 1 a 10, preferentemente un grupo alquilo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene un número de carbonos de 1 a 7. Por ejemplo, pueden mencionarse un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo butilo, un grupo isobutilo, un grupo sec-butilo, un grupo terc-butilo, un grupo pentilo, un grupo isopentilo, un grupo terc-pentilo, un grupo 1-etilpropilo, un grupo neopentilo, un grupo hexilo, un grupo 2-etilbutilo, un grupo 3,3-dimetilbutilo, un grupo 3,3-dimetilpentilo, un grupo heptilo, un grupo octilo, un grupo nonilo, un grupo decilo y similares.

40 El “grupo alquilo C₁₋₆” es un grupo alquilo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene un número de carbonos de 1 a 6, preferentemente un grupo alquilo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene un número de carbonos de 1 a 3. Por ejemplo, pueden mencionarse aquellos ejemplificados como el “grupo alquilo C₁₋₁₀” anteriormente mencionado y que tienen un número de carbonos de 1 a 6.

El “grupo alquilo C₁₋₃” es un grupo alquilo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene un número de carbonos de 1 a 3. Por ejemplo, pueden mencionarse aquellos ejemplificados como el grupo alquilo anteriormente mencionado y que tienen un número de carbonos de 1 a 3.

El “grupo arilo C₆₋₁₄” es un grupo de hidrocarburo aromático que tiene un número de carbonos de 6 a 14. Por

ejemplo, puede mencionarse un grupo fenilo, un grupo naftilo, un grupo antrilo, un grupo indenilo, un grupo azuleno, un grupo fluoreno, un grupo fenantrilo, un grupo pentalenilo y similares, dándose preferencia a un grupo fenilo.

5 El "grupo cicloalquilo C₃₋₈" es un grupo cicloalquilo saturado que tiene un número de carbonos de 3 a 8, preferentemente 3 a 5, y, por ejemplo, puede mencionarse un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo, un grupo cicloheptilo, un grupo ciclooctilo y similares.

El "grupo cicloalquilo C₃₋₅" es un grupo cicloalquilo saturado que tiene un número de carbonos de 3 a 5. Por ejemplo, pueden mencionarse aquellos ejemplificados como el "grupo cicloalquilo C₃₋₈" anteriormente mencionado y que tiene un número de carbonos de 3 a 5.

10 El "grupo aril C₆₋₁₄-alquilo C₁₋₆" es un grupo aril C₆₋₁₄-alquilo C₁₋₆ en el que el resto arilo C₆₋₁₄ del mismo es el "grupo arilo C₆₋₁₄" definido anteriormente y el resto alquilo C₁₋₆ del mismo es el "grupo alquilo C₁₋₆" definido anteriormente, dándose preferencia a un grupo aril C₆₋₁₄-alquilo C₁₋₆ en el que el resto alquilo C₁₋₆ es un grupo alquilo C₁₋₆ de cadena lineal. Ejemplos del grupo C₆₋₁₄ aril-alquilo C₁₋₆ incluyen un grupo fenilmetilo, un grupo feniletilo, un grupo fenilpropilo, un grupo fenilbutilo, un grupo fenilpentilo, un grupo fenilhexilo, un grupo naftilmetilo, un grupo naftiletilo, un grupo naftilpropilo, un grupo naftilbutilo, un grupo naftilpentilo, un grupo naftilhexilo, un grupo antrilmetilo, un grupo indenilmetilo, un grupo azulenilmetilo, un grupo fluorenilmetilo, un grupo fenantrilmetilo, un grupo pentalenilmetilo y similares.

20 El "grupo cicloalquil C₃₋₈-alquilo C₁₋₆" es un grupo cicloalquil C₃₋₈-alquilo C₁₋₆ en el que el resto cicloalquilo C₃₋₈ del mismo es el "grupo cicloalquilo C₃₋₈" definido anteriormente y el resto alquilo C₁₋₆ del mismo es el "grupo alquilo C₁₋₆" definido anteriormente. Ejemplos del mismo incluyen un grupo ciclopropilmetilo, un grupo ciclopropiletilo, un grupo ciclopropilpropilo, un grupo ciclopropilbutilo, un grupo ciclopropilpentilo, un grupo ciclopropilhexilo, un grupo ciclobutilmetilo, un grupo ciclobutiletilo, un grupo ciclobutilpropilo, un grupo ciclobutilbutilo, un grupo ciclobutilpentilo, un grupo ciclobutilhexilo, un grupo ciclopentilmetilo, un grupo ciclopentiletilo, un grupo ciclopentilpropilo, un grupo ciclopentilbutilo, un grupo ciclopentilpentilo, un grupo ciclopentilhexilo, un grupo ciclohexilmetilo, un grupo ciclohexiletilo, un grupo ciclohexilpropilo, un grupo ciclohexilbutilo, un grupo ciclohexilpentilo, un grupo ciclohexilhexilo, un grupo cicloheptilmetilo, un grupo cicloheptiletilo, un grupo cicloheptilpropilo, un grupo cicloheptilbutilo, un grupo cicloheptilpentilo, un grupo cicloheptilhexilo, un grupo ciclooctilmetilo, un grupo ciclooctilpropilo, un grupo ciclooctilbutilo, un grupo ciclooctilpentilo, un grupo ciclooctilhexilo y similares.

30 El "grupo cicloalqueno C₃₋₈" es un grupo cicloalqueno que tiene un número de carbonos de 3 a 8 y contiene al menos uno, preferentemente 1 ó 2, dobles enlaces. Por ejemplo, puede mencionarse un grupo ciclopropeno, un grupo ciclobuteno, un grupo ciclopenteno, un grupo ciclopentadieno, un grupo ciclohexeno, un grupo ciclohexadieno (un grupo 2,4-ciclohexadien-1-ilo, un grupo 2,5-ciclohexadien-1-ilo, etc.), un grupo ciclohepteno, un grupo ciclohepteno y similares.

35 El "grupo heteroarilo" es un heterociclo aromático que tiene, como átomo constituyente de anillo, además de átomos de carbono, 1 a 6 heteroátomos seleccionados de átomo de nitrógeno, átomo de oxígeno y átomo de azufre, en el que el número de átomos constituyentes de anillo es 3 a 14, que incluye monociclo y anillo condensado.

40 El "grupo heteroarilo monocíclico" es un grupo heteroarilo monocíclico que tiene preferentemente 1 a 4 heteroátomos y, por ejemplo, puede mencionarse un grupo tienilo (por ejemplo, tieno-2-ilo, tieno-3-ilo), un grupo furilo (por ejemplo, furano-2-ilo, furano-3-ilo, etc.), un grupo pirrolilo (por ejemplo, grupo 2-pirrolin-1-ilo, 3-pirrolin-3-ilo, etc.), un grupo oxazolilo (por ejemplo, oxazol-2-ilo, oxazol-4-ilo, oxazol-5-ilo, etc.), un grupo isoxazolilo (por ejemplo, isoxazol-3-ilo, isoxazol-4-ilo, isoxazol-5-ilo, etc.), un grupo tiazolilo (por ejemplo, tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo, tiazol-5-ilo, etc.), un grupo isotiazolilo (por ejemplo, isotiazol-3-ilo, isotiazol-4-ilo, isotiazol-5-ilo, etc.), un grupo imidazolilo (por ejemplo, imidazol-1-ilo, 1H-imidazol-2-ilo, 1H-imidazol-4-ilo, etc.), un grupo pirazolilo (por ejemplo, pirazol-1-ilo, 1H-pirazol-3-ilo, 2H-pirazol-3-ilo, 1H-pirazol-4-ilo, etc.), un grupo oxadiazolilo (por ejemplo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 1,2,3-oxadiazol-4-ilo, 1,2,3-oxadiazol-5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 1,2,5-oxadiazol-3-ilo, etc.), un grupo tiadiazolilo (por ejemplo, 1,3,4-tiadiazol-2-ilo, 1,2,3-tiadiazol-4-ilo, 1,2,3-tiadiazol-5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3-ilo, 1,2,4-tiadiazol-5-ilo, 1,2,5-tiadiazol-3-ilo, etc.), un grupo triazolilo (por ejemplo, 1,2,4-triazol-3-ilo, 1,2,4-triazol-1-ilo, 1,2,3-triazol-1-ilo, 1,2,3-triazol-2-ilo, 1,3,4-triazol-1-ilo, etc.), un grupo tetrazolilo (por ejemplo, tetrazol-1-ilo, tetrazol-2-ilo, 1H-tetrazol-5-ilo, 2H-tetrazol-5-ilo, etc.), un grupo piridilo (por ejemplo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, etc.), un grupo pirimidinilo (por ejemplo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, pirimidin-5-ilo, etc.), un grupo piridazinilo (por ejemplo, piridazin-3-ilo, piridazin-4-ilo, etc.), un grupo pirazinilo (por ejemplo, pirazin-2-ilo, etc.), un grupo triazinilo (por ejemplo, 1,3,5-triazin-2-ilo, etc.) y similares.

55 Ejemplos de "grupo heteroarilo condensado" incluyen un grupo quinolilo, un grupo isoquinolilo, un grupo quinazolinilo, un grupo quinoxalilo, un grupo ftalazinilo, un grupo cinolinilo, un grupo naftiridinilo, un grupo indolilo, un grupo benzimidazolilo, un grupo indolinilo, un grupo benzofuranilo, un grupo benzotienilo, un grupo benzoxazolilo, un grupo benzotiazolilo, un grupo benzodioxinilo, un grupo benzotiazolilo, un grupo tetrahydroquinolilo, un grupo dihydrobenzofuranilo, un grupo dihydrobenzotienilo, un grupo dihydrobenzodioxinilo, un grupo indenotiazolilo, un grupo tetrahydrobenzotiazolilo, un grupo 5,7-dihidropirrolol[3,4-d]pirimidinilo, un grupo 6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidinilo, un grupo imidazo[2,1-b]tiazolilo, un grupo pteridinilo, un grupo purinilo y similares.

El "grupo halo-alquilo C₁₋₆" es un "grupo alquilo C₁₋₆" definido anteriormente que está sustituido con el mismo átomo de halógeno o 1 a 5 átomos de halógeno diferentes, y, por ejemplo, pueden mencionarse clorometilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, bromometilo, cloroetilo, fluoroetilo, bromoetilo, cloropropilo, fluoropropilo, bromopropilo y similares.

5 El "grupo B" incluye los siguientes grupos sustituyentes (a) a (e).

- (a) el "átomo de halógeno" definido anteriormente,
- (b) el "grupo alquilo C₁₋₆" definido anteriormente,
- (c) el "grupo cicloalquilo C₃₋₈" definido anteriormente,
- (d) un grupo ciano, y

10 (e) el "grupo halo-alquilo C₁₋₆" definido anteriormente.

El "grupo arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido con el mismo sustituyente o 1 a 5 sustituyentes diferentes seleccionados del grupo B" es el "grupo arilo C₆₋₁₄" definido anteriormente, que está opcionalmente sustituido con el mismo sustituyente o 1 a 5 sustituyentes diferentes, e incluye grupo arilo C₆₋₁₄ sin sustituir. Los sustituyentes son iguales o diferentes y se seleccionan del "grupo B" definido anteriormente.

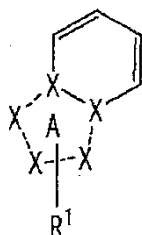
15 El "grupo cicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido con el mismo sustituyente o 1 a 5 sustituyentes diferentes seleccionados del grupo B" es el "grupo cicloalquilo C₃₋₈" definido anteriormente que está opcionalmente sustituido con el mismo sustituyente o 1 a 5 sustituyentes diferentes, e incluye grupo cicloalquilo C₃₋₈ sin sustituir. Los sustituyentes son iguales o diferentes y se seleccionan del "grupo B" definido anteriormente.

20 El "grupo cicloalqueno C₃₋₈ opcionalmente sustituido con el mismo sustituyente o 1 a 5 sustituyentes diferentes seleccionados del grupo B" es el "grupo cicloalqueno C₃₋₈" definido anteriormente que está opcionalmente sustituido con el mismo sustituyente o 1 a 5 sustituyentes diferentes, e incluye grupo cicloalqueno C₃₋₈ sin sustituir. Los sustituyentes son iguales o diferentes y se seleccionan del "grupo B" definido anteriormente.

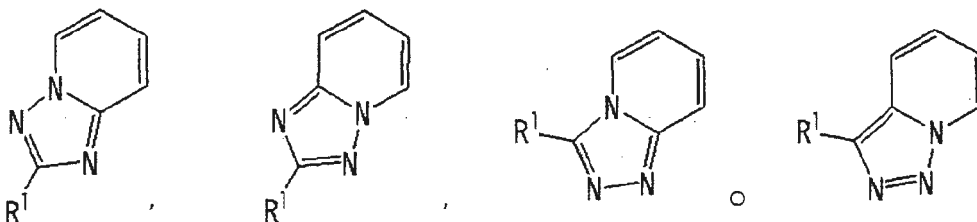
25 El "grupo heteroarilo opcionalmente sustituido con el mismo sustituyente o 1 a 5 sustituyentes diferentes seleccionados del grupo B" es el "grupo heteroarilo" definido anteriormente que está opcionalmente sustituido con el mismo sustituyente o 1 a 5 sustituyentes diferentes, e incluye grupo heteroarilo sin sustituir. Los sustituyentes son iguales o diferentes y se seleccionan del "grupo B" definido anteriormente.

En la fórmula [I] anteriormente mencionada, grupos preferibles son como se describen a continuación.

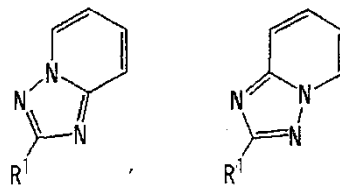
La fórmula estructural parcial:



30 es un grupo representado por cualquiera de las siguientes fórmulas:

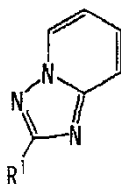


Como fórmula estructural parcial, son preferidos grupos representados por



y similares.

Como fórmula estructural parcial, más preferido es un grupo representado por



5

R¹ es

- (1) un átomo de hidrógeno,
- (2) un grupo alquilo C₁₋₆,
- (3) un grupo arilo C₆₋₁₄,
- (4) un grupo cicloalquilo C₃₋₈,
- (5) un grupo aril C₆₋₁₄-alquilo C₁₋₆, o
- (6) un grupo cicloalquil C₃₋₈-alquilo C₁₋₆.

10

R¹ es preferentemente

- (1) un átomo de hidrógeno,
- (2) un grupo alquilo C₁₋₃ (por ejemplo, metilo),
- (3) un grupo arilo C₆₋₁₄ (por ejemplo, fenilo),
- (4) un grupo cicloalquilo C₃₋₅ (por ejemplo, ciclopropilo),
- (5) un grupo aril C₆₋₁₄ (por ejemplo, fenil)-alquilo C₁₋₃ (preferentemente alquilo C₁₋₃ de cadena lineal, por ejemplo, etilo),
- (6) un grupo cicloalquil C₃₋₈ (por ejemplo, ciclohexil)-alquil C₁₋₃ (por ejemplo, etilo), o similares.

15

20

R¹ es más preferentemente un átomo de hidrógeno.

R² es

- (1) un átomo de hidrógeno,
- (2) un grupo alquilo C₁₋₁₀,
- (3) un grupo arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido con el mismo sustituyente o 1 a 5 sustituyentes diferentes seleccionados del grupo B anteriormente mencionado,
- (4) un grupo cicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido con el mismo sustituyente o 1 a 5 sustituyentes diferentes seleccionados del grupo B anteriormente mencionado,
- (5) un grupo cicloalqueno C₃₋₈ opcionalmente sustituido con el mismo sustituyente o 1 a 5 sustituyentes diferentes seleccionados del grupo B anteriormente mencionado,
- (6) un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido con el mismo sustituyente o 1 a 5 sustituyentes diferentes seleccionados del grupo B anteriormente mencionado (en el que el heteroarilo tiene, además de átomos de carbono, 1 a 6 heteroátomos seleccionados de átomo de nitrógeno, átomo de oxígeno y átomo de azufre),

25

30

(7) un grupo aril C₆₋₁₄-alquilo C₁₋₆ (en el que arilo C₆₋₁₄ está opcionalmente sustituido con el mismo sustituyente o 1 a 5 sustituyentes diferentes seleccionados del grupo B anteriormente mencionado), o

(8) un grupo cicloalquil C₃₋₈-alquilo C₁₋₆ (en el que cicloalquilo C₃₋₈ está opcionalmente sustituido con el mismo sustituyente o 1 a 5 sustituyentes diferentes seleccionados del grupo B anteriormente mencionado).

5 R² es preferentemente

(1) un átomo de hidrógeno,

(2) un grupo alquilo C₁₋₁₀,

(3) un grupo arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido con el mismo sustituyente o 1 a 5 sustituyentes diferentes seleccionados del grupo B anteriormente mencionado,

10 (4) un grupo cicloalquilo C₃₋₈ (por ejemplo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo),

(5) un grupo cicloalquenilo C₃₋₈ (por ejemplo, ciclohexenilo),

(6) un grupo heteroarilo (preferentemente grupo heteroarilo monocíclico, por ejemplo, tienilo) opcionalmente sustituido con el mismo sustituyente o 1 a 5 sustituyentes diferentes (por ejemplo, 1) seleccionados del grupo B anteriormente mencionado

15 (por ejemplo, (a) un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de cloro), y

(b) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo))

(en el que el heteroarilo tiene, además de átomos de carbono, 1 a 6 (por ejemplo, 1 a 4) heteroátomos seleccionados de átomo de nitrógeno, átomo de oxígeno y átomo de azufre (por ejemplo, un átomo de azufre)),

20 (7) un grupo aril C₆₋₁₄-alquilo C₁₋₆ (en el que arilo C₆₋₁₄ está opcionalmente sustituido con el mismo sustituyente o 1 a 5 sustituyentes diferentes seleccionados del grupo B anteriormente mencionado), o

(8) un grupo cicloalquil C₃₋₈-alquilo C₁₋₃ (en el que cicloalquilo C₃₋₈ está opcionalmente sustituido con el mismo sustituyente o 1 a 5 sustituyentes diferentes seleccionados del grupo B anteriormente mencionado).

R² es más preferentemente

25 (1) un grupo alquilo C₁₋₁₀ (por ejemplo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, pentilo, isopentilo, terc-pentilo, hexilo, 1-etilpropilo, 2-etilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 3,3-dimetilpentilo),

(2) un grupo arilo C₆₋₁₄ (por ejemplo, fenilo) opcionalmente sustituido con el mismo sustituyente o 1 a 5 sustituyentes diferentes (por ejemplo, 1 a 3) seleccionados del grupo B anteriormente mencionado

(por ejemplo, (a) un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de cloro, átomo de flúor),

(b) un grupo alquilo C₁₋₃ (por ejemplo, metilo),

30 (c) un grupo cicloalquilo C₃₋₅ (por ejemplo, ciclopropilo),

(d) un grupo ciano, y

(e) un grupo halo-alquilo C₁₋₃ (por ejemplo, trifluorometilo)),

35 (3) un grupo aril C₆₋₁₄ (por ejemplo, fenil)-alquilo C₁₋₆ (preferentemente alquilo C₁₋₆ de cadena lineal, por ejemplo, metilo, etilo, propilo) (el arilo C₆₋₁₄ está opcionalmente sustituido con el mismo sustituyente o 1 a 5 sustituyentes diferentes (por ejemplo, 1 a 3) seleccionados del grupo B anteriormente mencionado

(por ejemplo, (a) un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de cloro, átomo de flúor),

(b) un grupo cicloalquilo C₃₋₈ (por ejemplo, ciclopropilo), y

(c) un grupo halo-alquilo C₁₋₃ (por ejemplo, trifluorometilo)), o

40 (4) un grupo cicloalquil C₃₋₈ (por ejemplo, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil)-alquilo C₁₋₃ (por ejemplo, metilo, etilo) (el cicloalquilo C₃₋₈ está opcionalmente sustituido con el mismo sustituyente o 1 a 5 sustituyentes diferentes seleccionados del grupo B anteriormente mencionado).

R² es todavía más preferentemente

(1) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, butilo, pentilo, 1-etilpropilo),

(2) fenilo opcionalmente sustituido con el mismo sustituyente o 1 a 3 sustituyentes diferentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de cloro, átomo de flúor),

(b) un grupo alquilo C_{1-3} (por ejemplo, metilo),

(c) un grupo cicloalquilo C_{3-5} (por ejemplo, ciclopropilo), y

5 (d) un grupo halo-alquilo C_{1-3} (por ejemplo, trifluorometilo),

(3) feniletilo, o

(4) ciclopentiletilo.

R^2 es particularmente preferentemente butilo, feniletilo o 4-fluoro-3-trifluorometilfenilo.

En otra realización de la presente invención, R^2 es preferentemente

10 (1) un grupo alquilo C_{1-10} , o

(2) un grupo aril C_{6-14} -alquilo C_{1-6} (en el que arilo C_{6-14} está opcionalmente sustituido con el mismo sustituyente o 1 a 5 sustituyentes diferentes seleccionados del grupo B anteriormente mencionado).

R^3 es

(1) un átomo de hidrógeno,

15 (2) un átomo de halógeno,

(3) un grupo alquilo C_{1-6} ,

(4) un grupo arilo C_{6-14} ,

(5) un grupo cicloalquilo C_{3-8} , o

(6) un grupo aril C_{6-14} -alquilo C_{1-6} .

20 R^3 es preferentemente

(1) un átomo de hidrógeno,

(2) un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de cloro),

(3) un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, etilo, pentilo),

(4) un grupo arilo C_{6-14} (por ejemplo, fenilo), o

25 (5) un grupo aril C_{6-14} (por ejemplo, fenil)-alquilo C_{1-6} (preferentemente alquilo C_{1-6} de cadena lineal, por ejemplo, etilo).

R^3 es más preferentemente un átomo de hidrógeno.

R^4 y R^5 son cada uno independientemente

(1) un átomo de hidrógeno, o

30 (2) un grupo alquilo C_{1-6} .

R^4 y R^5 son preferentemente cada uno independientemente

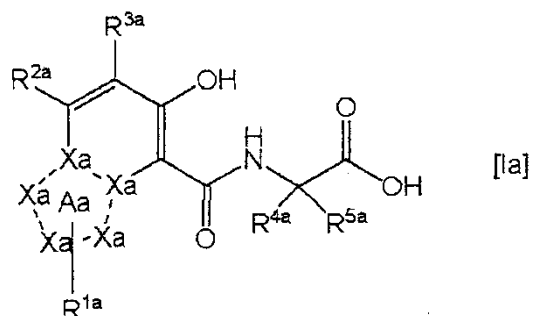
(1) un átomo de hidrógeno, o

(2) un grupo alquilo C_{1-3} (por ejemplo, metilo).

R^4 y R^5 son más preferentemente ambos átomos de hidrógeno.

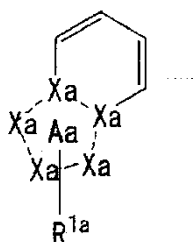
35

En la fórmula [I], un compuesto representado por la siguiente fórmula [Ia]



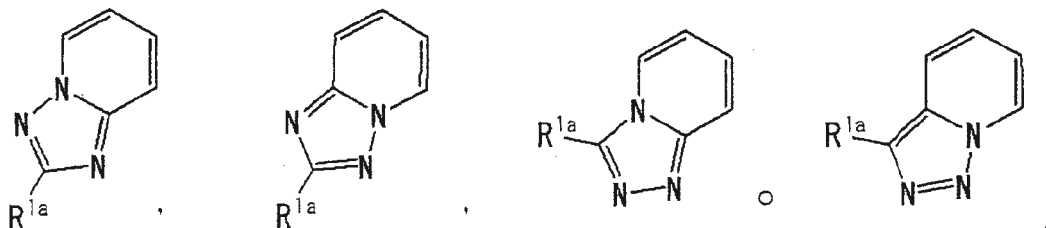
en la que

la fórmula estructural parcial:



5

es un grupo representado por



R^{1a} es

- (1) un átomo de hidrógeno,
- 10 (2) un grupo alquilo C₁₋₃ (por ejemplo, metilo),
- (3) un grupo arilo C₆₋₁₄ (por ejemplo, fenilo),
- (4) un grupo cicloalquilo C₃₋₅ (por ejemplo, ciclopropilo),
- (5) un grupo aril C₆₋₁₄ (por ejemplo, fenil)-alquilo C₁₋₃ (preferentemente alquilo C₁₋₃ de cadena lineal, por ejemplo, etilo), o
- 15 (6) un grupo cicloalquilo C₃₋₈ (por ejemplo, ciclohexil)-alquilo C₁₋₃ (por ejemplo, etilo);

R^{2a} es

- (1) un átomo de hidrógeno,
- (2) un grupo alquilo C₁₋₁₀,
- 20 (3) un grupo arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido con el mismo sustituyente o 1 a 5 sustituyentes diferentes seleccionados del grupo B anteriormente mencionado,
- (4) un grupo cicloalquilo C₃₋₈ (por ejemplo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo),
- (5) un grupo cicloalqueno C₃₋₈ (por ejemplo, ciclohexenilo),
- (6) un grupo heteroarilo (preferentemente grupo heteroarilo monocíclico, por ejemplo, tienilo) opcionalmente

sustituido con el mismo sustituyente o 1 a 5 sustituyentes diferentes (por ejemplo, 1) seleccionados del grupo B anteriormente mencionado

(por ejemplo, (a) un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de cloro), y

(b) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo))

5 (en el que el heteroarilo tiene, además de átomos de carbono, 1 a 6 (por ejemplo, 1 a 4) heteroátomos seleccionados de átomo de nitrógeno, átomo de oxígeno y átomo de azufre (por ejemplo, un átomo de azufre)),

(7) un grupo aril C₆₋₁₄-alquilo C₁₋₆ (en el que arilo C₆₋₁₄ está opcionalmente sustituido con el mismo sustituyente o 1 a 5 sustituyentes diferentes seleccionados del grupo B anteriormente mencionado), o

10 (8) un grupo cicloalquil C₃₋₈-alquilo C₁₋₃ (en el que cicloalquilo C₃₋₈ está opcionalmente sustituido con el mismo sustituyente o 1 a 5 sustituyentes diferentes seleccionados del grupo B anteriormente mencionado);

R^{3a} es

(1) un átomo de hidrógeno,

(2) un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de cloro),

(3) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, etilo, pentilo),

15 (4) un grupo arilo C₆₋₁₄ (por ejemplo, fenilo), o

(5) un grupo aril C₆₋₁₄ (por ejemplo, fenil)-alquilo C₁₋₆ (preferentemente alquilo C₁₋₆ de cadena lineal, por ejemplo, etilo); y

R^{4a} y R^{5a} son cada uno independientemente

(1) un átomo de hidrógeno, o

20 (2) un grupo alquilo C₁₋₃ (por ejemplo, metilo)

es más preferible.

Como compuesto de la presente invención es más preferible un compuesto representado por la fórmula [Ia] anteriormente mencionada, en la que

R^{1a} es un átomo de hidrógeno;

25 R^{2a} es

(1) un grupo alquilo C₁₋₁₀ (por ejemplo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, pentilo, isopentilo, terc-pentilo, hexilo, 1-etilpropilo, 2-etilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 3,3-dimetilpentilo),

(2) un grupo arilo C₆₋₁₄ (por ejemplo, fenilo) opcionalmente sustituido con el mismo sustituyente o 1 a 5 sustituyentes diferentes (por ejemplo, 1 a 3) seleccionados del grupo B anteriormente mencionado

30 (por ejemplo, (a) un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de cloro, átomo de flúor),

(b) un grupo alquilo C₁₋₃ (por ejemplo, metilo),

(c) un grupo cicloalquilo C₃₋₅ (por ejemplo, ciclopropilo),

(d) un grupo ciano, y

(e) un grupo halo-alquilo C₁₋₃ (por ejemplo, trifluorometilo)),

35 (3) un grupo aril C₆₋₁₄ (por ejemplo, fenil)-alquilo C₁₋₆ (preferentemente alquilo C₁₋₆ de cadena lineal, por ejemplo, metilo, etilo, propilo) (el arilo C₆₋₁₄ está opcionalmente sustituido con el mismo sustituyente o 1 a 5 sustituyentes diferentes (por ejemplo, 1 a 3) seleccionados del grupo B anteriormente mencionado

(por ejemplo, (a) un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de cloro, átomo de flúor),

(b) un grupo cicloalquilo C₃₋₈ (por ejemplo, ciclopropilo), y

40 (c) un grupo halo-alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, trifluorometilo)), o

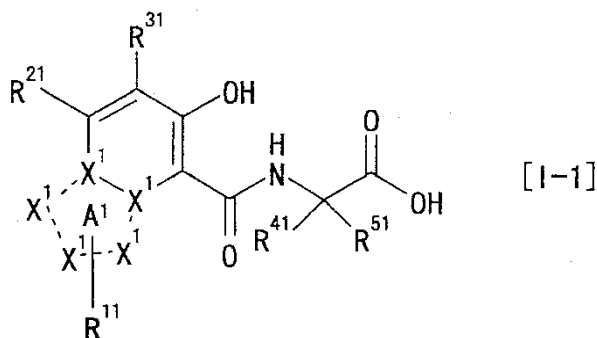
(4) un grupo cicloalquil C₃₋₈ (por ejemplo, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil)-alquilo C₁₋₃ (por ejemplo, metilo,

etilo) (el cicloalquilo C₃₋₈ está opcionalmente sustituido con el mismo sustituyente o 1 a 5 sustituyentes diferentes seleccionados del grupo B anteriormente mencionado);

R^{3a} es un átomo de hidrógeno; y

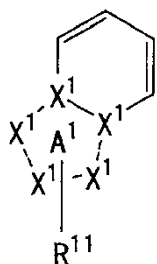
R^{4a} y R^{5a} son ambos átomos de hidrógeno.

- 5 En otra realización de la presente invención, a partir de los compuestos representados por la fórmula [I], es preferible un compuesto representado por la siguiente fórmula [I-1]:



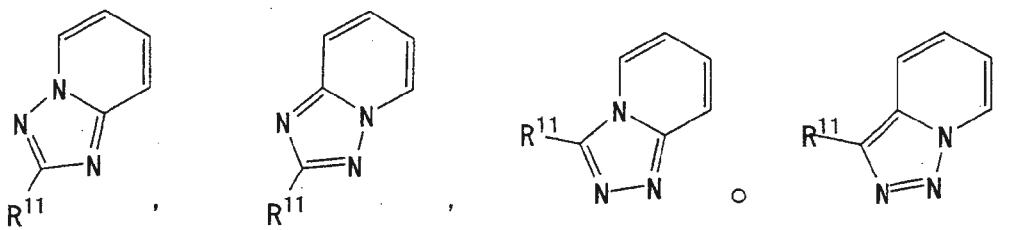
en la que

la fórmula estructural parcial:



10

es un grupo representado por cualquiera de las siguientes fórmulas:



R¹¹ es

- 15 (1) un átomo de hidrógeno,
 (2) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo),
 (3) un grupo fenilo,
 (4) un grupo cicloalquilo C₃₋₈ (por ejemplo, ciclopropilo),
 (5) un grupo fenil-alquilo C₁₋₆, o
 (6) un grupo cicloalquil C₃₋₈-alquilo C₁₋₆;
- 20 R²¹ es
 (1) un átomo de hidrógeno,
 (2) un grupo alquilo C₁₋₁₀ (por ejemplo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, n-pentilo, n-hexilo, 1-etilpropilo, 3-metilbutilo, 2,2-dimetilpropilo, 3,3-dimetilbutilo, 2-etilbutilo, 3,3-dimetilpentilo),

(3) un grupo fenilo opcionalmente sustituido con el mismo sustituyente o 1 a 5 sustituyentes diferentes (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de cloro, metilo, ciano, ciclopropilo, trifluorometilo) seleccionados del grupo B anteriormente mencionado,

(4) un grupo cicloalquilo C₃₋₈ (por ejemplo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo),

5 (5) un grupo cicloalqueno C₃₋₈ (por ejemplo, ciclohexenilo),

(6) un grupo tienilo opcionalmente sustituido con el mismo sustituyente o 1 a 5 sustituyentes diferentes (por ejemplo, átomo de cloro, metilo) seleccionados del grupo B anteriormente mencionado,

10 (7) un grupo fenil-alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, fenilmetilo, feniletilo, fenilpropilo) (en el que fenilo está opcionalmente sustituido con el mismo sustituyente o 1 a 5 sustituyentes diferentes (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de cloro, ciclopropilo, trifluorometilo) seleccionados del grupo B anteriormente mencionado), o

(8) un grupo cicloalquil C₃₋₈-alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, ciclopropiletilo, ciclobutiletilo, ciclopentiletilo, ciclohexiletilo);

R³¹ es

(1) un átomo de hidrógeno,

15 (2) un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de cloro),

(3) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, etilo, n-pentilo),

(4) un grupo fenilo,

(5) un grupo cicloalquilo C₃₋₈, o

(6) un grupo fenil-alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, feniletilo); y

20 R⁴¹ y R⁵¹ son cada uno independientemente

(1) un átomo de hidrógeno, o

(2) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo).

De los compuestos representados por la fórmula [I-1], un compuesto en el que

R¹¹ es

25 (1) un átomo de hidrógeno,

(2) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo),

(3) un grupo fenilo, o

(4) un grupo cicloalquilo C₃₋₈ (por ejemplo, ciclopropilo);

R²¹ es

30 (1) un átomo de hidrógeno,

(2) un grupo alquilo C₁₋₁₀ (por ejemplo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, n-pentilo, n-hexilo, 1-etilpropilo, 3-metilbutilo, 2,2-dimetilpropilo, 3,3-dimetilbutilo, 2-etilbutilo, 3,3-dimetilpentilo),

35 (3) un grupo fenilo opcionalmente sustituido con el mismo sustituyente o 1 a 5 sustituyentes diferentes (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de cloro, metilo, ciano, ciclopropilo, trifluorometilo) seleccionados del grupo B anteriormente mencionado,

(4) un grupo cicloalquilo C₃₋₈ (por ejemplo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo),

(5) un grupo cicloalqueno C₃₋₈ (por ejemplo, ciclohexenilo),

(6) un grupo tienilo opcionalmente sustituido con el mismo sustituyente o 1 a 5 sustituyentes diferentes (por ejemplo, átomo de cloro, metilo) seleccionados del grupo B anteriormente mencionado,

40 (7) un grupo fenil-alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, fenilmetilo, feniletilo, fenilpropilo) (en el que fenilo está opcionalmente sustituido con el mismo sustituyente o 1 a 5 sustituyentes diferentes (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de cloro, ciclopropilo, trifluorometilo) seleccionados del grupo B anteriormente mencionado), o

(8) un grupo cicloalquil C₃₋₈-alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, ciclopropiletilo, ciclobutiletilo, ciclopentiletilo, ciclohexiletilo);

R³¹ es

- (1) un átomo de hidrógeno,
- 5 (2) un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de cloro),
- (3) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, etilo, n-pentilo),
- (4) un grupo fenilo, o
- (6) un grupo fenil-alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, feniletilo);

R⁴¹ y R⁵¹ son cada uno independientemente

- 10 (1) un átomo de hidrógeno, o
- (2) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo),

es preferible,

R¹¹ es un átomo de hidrógeno, metilo, fenilo o ciclopropilo;

- 15 R²¹ es un átomo de hidrógeno; etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, n-pentilo, n-hexilo, 1-etilpropilo, 3-metilbutilo, 2,2-dimetilpropilo, 3,3-dimetilbutilo, 2-etilbutilo, 3,3-dimetilpentilo; fenilo opcionalmente sustituido con el mismo sustituyente o 1 a 5 sustituyentes diferentes seleccionados de átomo de flúor, átomo de cloro, metilo, ciano, ciclopropilo y trifluorometilo; ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo; ciclohexenilo; tienilo opcionalmente sustituido con el mismo sustituyente o 1 a 5 sustituyentes diferentes seleccionados de átomo de cloro y metilo; fenilmetilo, feniletilo,
- 20 fenilpropilo (el fenilo está opcionalmente sustituido con el mismo sustituyente o 1 a 5 sustituyentes diferentes seleccionados de átomo de flúor, átomo de cloro, ciclopropilo y trifluorometilo); ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, ciclopropiletilo, ciclobutiletilo, ciclopentiletilo o ciclohexiletilo;

R³¹ es un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro, etilo, n-pentilo, fenilo o feniletilo; y

R⁴¹ y R⁵¹ son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o metilo,

es más preferible.

- 25 Como compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo, los compuestos descritos en los Ejemplos 1 - 122 se prefieren, los compuestos descritos en los Ejemplos 1, 2, 21, 31, 40, 44, 47, 52, 60, 74, 79, 116, 118, 119, 120, 121 y 122 son particularmente preferibles.

- 30 Una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto representado por la fórmula [I] puede ser cualquier sal en tanto que forme una sal no tóxica con el compuesto de la presente invención. Ejemplos de la misma incluyen sales con ácidos inorgánicos, sales con ácidos orgánicos, sales con bases inorgánicas, sales con bases orgánicas, sales con aminoácidos y similares.

Ejemplos de la sal con ácido inorgánico incluyen una sal con ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido bromhídrico y similares.

- 35 Ejemplos de la sal con ácido orgánico incluyen sales con ácido oxálico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido málico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido glucónico, ácido ascórbico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y similares.

Ejemplos de la sal con base inorgánica incluyen sal de sodio, sal de potasio, sal de calcio, sal de magnesio, sal de amonio y similares.

- 40 Ejemplos de la sal con base orgánica incluyen metilamina, dietilamina, trimetilamina, trietilamina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, etilendiamina, tris(hidroximetil)metilamina, dicitclohexilamina, N,N'-dibenciletildiamina, guanidina, piridina, picolina, colina, cinconina, meglumina y similares.

Ejemplos de la sal con aminoácido incluyen sales con lisina, arginina, ácido aspártico, ácido glutámico y similares.

Cada sal puede obtenerse haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula [I] con una base inorgánica, base orgánica, ácido inorgánico, ácido orgánico o aminoácido según un procedimiento conocido.

- 45 El "solvato" es un compuesto representado por la fórmula [I] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en el que una molécula del disolvente está coordinada, y también incluye hidratos. Como solvato, un solvato

- 5 farmacéuticamente aceptable es preferible e incluye, por ejemplo, hidrato, etanolato, dimetilsulfoxidato y similares, del compuesto representado por la fórmula [I] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Ejemplos específicos del mismo incluyen hemihidrato, monohidrato, dihidrato y monoetanolato del compuesto representado por la fórmula [I], monohidrato de sal de sodio, 2/3 de etanolato de diclorhidrato y similares, del compuesto representado por la fórmula [I].
- El solvato del compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede obtenerse según un procedimiento por sí conocido.
- 10 Además, el compuesto representado por la fórmula [I] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo, tiene diversos isómeros. Por ejemplo, la forma E y la forma Z están presentes como isómeros geométricos, cuando un átomo de carbono asimétrico está presente, enantiómero y diaestereómero están presentes como estereoisómeros basados en él, y cuando está presente quiralidad axial, estereoisómeros basados en él están presentes. Además, también pueden estar presentes tautómeros. Por consiguiente, la presente invención engloba todos estos isómeros y mezclas de los mismos.
- 15 Además, el compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo, puede marcarse con un isótopo (por ejemplo, ^3H , ^{14}C , ^{35}S , etc.).
- Como compuesto representado por la fórmula [I] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo es preferible un compuesto representado por la fórmula [I] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo, cada uno de los cuales está sustancialmente purificado. Más preferido es un compuesto representado por la fórmula [I] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo, cada uno de los cuales se purifica para tener una pureza útil como producto farmacéutico.
- 20 En la presente invención, un profármaco del compuesto representado por la fórmula [I] también puede ser un medicamento útil. El "profármaco" es un derivado del compuesto de la presente invención que tiene un grupo químicamente o metabólicamente degradable que, después de la administración al cuerpo, se restaura al compuesto original por, por ejemplo, hidrólisis, solvólisis o descomposición bajo condiciones fisiológicas, y muestra eficacia inherente. Incluye un complejo no covalente y una sal. El profármaco se utiliza para, por ejemplo, mejora de la absorción en la administración por vía oral, o elección como diana de un resto diana.
- Ejemplos del resto modificado incluyen, en el compuesto de la presente invención, un grupo funcional altamente reactivo tal como un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, un grupo amino y similares.
- 30 Ejemplos específicos del grupo modificador de hidroxilo incluyen un grupo acetilo, un grupo propionilo, un grupo isobutirilo, un grupo pivaloilo, un grupo palmitoilo, un grupo benzoilo, un grupo 4-metilbenzoilo, un grupo dimetilcarbamoilo, un grupo dimetilaminometilcarbonilo, un grupo sulfo, un grupo alanilo, un grupo fumarilo y similares. Además, puede mencionarse la sal de sodio del grupo 3-carboxibenzoilo, grupo 2-carboxietilcarbonilo y similares.
- 35 Ejemplos específicos del grupo modificador de carboxilo incluyen un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo butilo, un grupo isobutilo, un grupo terc-butilo, un grupo pivaloiloximetilo, un grupo carboximetilo, un grupo dimetilaminometilo, un grupo 1-(acetiloxi)etilo, un grupo 1-(etoxicarboniloxi)etilo, un grupo 1-(isopropiloxicarboniloxi)etilo, un grupo 1-(ciclohexiloxicarboniloxi)etilo, un grupo (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo, un grupo bencilo, un grupo fenilo, un grupo o-tolilo, un grupo morfolinoetilo, un grupo N,N-dietilcarbamoilmetilo, un grupo ftalidilo y similares.
- 40 Ejemplos específicos del grupo modificador de amino incluyen un grupo terc-butilo, un grupo docosanoilo, un grupo pivaloiloximetilo, un grupo alanilo, un grupo hexilcarbamoilo, un grupo pentilcarbamoilo, un grupo 3-metil-1-(acetilamino)propilcarbonilo, un grupo 1-sulfo-1-(3-etoxi-4-hidroxifenil)metilo, un grupo (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo, un grupo (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxicarbonilo, un grupo tetrahidrofuranilo, un grupo pirrolidilmetilo y similares.
- 45 Ejemplos de la "composición farmacéutica" incluyen preparaciones orales tales como comprimido, cápsula, gránulo, polvo, trocisco, jarabe, emulsión, suspensión y similares, y agentes parenterales tales como preparación externa, supositorio, inyección, colirio, preparación nasal, preparación pulmonar y similares.
- 50 La composición farmacéutica de la presente invención se produce según un procedimiento conocido en la técnica de las preparaciones farmacéuticas, mezclando un compuesto representado por la fórmula [I] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo, con una cantidad adecuada de al menos un tipo de vehículo farmacéuticamente aceptable y similares, según convenga. Aunque el contenido del compuesto representado por la fórmula [I] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo, en la composición farmacéutica varía dependiendo de la forma de dosificación, dosis y similares, es, por ejemplo, del 0,1 al 100 % en peso de la composición completa.
- 55 Ejemplos de "vehículo farmacéuticamente aceptable" incluyen diversas sustancias de vehículo orgánicas o inorgánicas convencionalmente usadas como materiales de preparación, por ejemplo, excipiente, disgregante,

aglutinante, deslizante, lubricante y similares, para preparaciones sólidas, y disolvente, solubilizante, agente de suspensión, agente de isotonicidad, agente de tamponamiento, calmante y similares, para preparaciones líquidas. Cuando sea necesario, además, se usan aditivos tales como conservante, antioxidante, colorante, edulcorante y similares.

- 5 Ejemplos de “excipiente” incluyen lactosa, sacarosa, D-manitol, D-sorbitol, almidón de maíz, dextrina, celulosa microcristalina, celulosa cristalina, carmelosa, carmelosa cálcica, carboximetilalmidón de sodio, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, goma arábica y similares.

Ejemplos de “disgregante” incluyen carmelosa, carmelosa cálcica, carmelosa sódica, carboximetilalmidón de sodio, croscarmelosa sódica, crospovidona, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, hidroxipropilmetilcelulosa, celulosa cristalina y similares.

10 Ejemplos de “aglutinante” incluyen hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, povidona, celulosa cristalina, sacarosa, dextrina, almidón, gelatina, carmelosa sódica, goma arábica y similares.

Ejemplos de “deslizante” incluyen ácido silícico anhidro ligero, estearato de magnesio y similares.

Ejemplos de “lubricante” incluyen estearato de magnesio, estearato de calcio, talco y similares.

- 15 Ejemplos de “disolvente” incluyen agua purificada, etanol, propilenglicol, macrogol, aceite de sésamo, aceite de maíz, aceite de oliva y similares.

Ejemplos de “agentes solubilizantes” incluyen propilenglicol, D-manitol, benzoato de bencilo, etanol, trietanolamina, carbonato sódico, citrato de sodio y similares.

20 Ejemplos de “agente de suspensión” incluyen cloruro de benzalconio, carmelosa, hidroxipropilcelulosa, propilenglicol, povidona, metilcelulosa, monoestearato de glicerol y similares.

Ejemplos de “agente de isotonicidad” incluyen glucosa, D-sorbitol, cloruro sódico, D-manitol y similares.

Ejemplos de “agente de tamponamiento” incluyen hidrogenofosfato de sodio, acetato sódico, carbonato sódico, citrato de sodio y similares.

Ejemplos de “calmante” incluyen alcohol bencílico y similares.

- 25 Ejemplos de “conservante” incluyen parahidroxibenzoato de etilo, clorobutanol, alcohol bencílico, dehidroacetato de sodio, ácido sórbico y similares.

Ejemplos de “antioxidante” incluyen sulfito de sodio, ácido ascórbico y similares.

Ejemplos de “colorante” incluyen colorantes alimentarios (por ejemplo, Food Color Red No. 2 ó 3, Food Color Yellow No. 4 ó 5 etc.), β -caroteno y similares.

- 30 Ejemplos de “edulcorante” incluyen sacarina sódica, glicirricinato de dipotasio, aspartamo y similares.

El compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo, tiene un actividad inductora de la producción de EPO debido a una acción inhibidora de prolil-hidroxilasa (PHD), y puede usarse para la profilaxis o tratamiento de diversas enfermedades y patologías (trastornos) producidas por disminución de la producción de EPO.

- 35 Como las diversas enfermedades y patologías (trastornos) producidas por la disminución de la producción de EPO pueden mencionarse anemia y similares.

40 En general, la anemia incluye anemia debida a anomalía de la hematopoyesis en la médula ósea, anemia debida a falta de hierro, vitamina B₁₂ o ácido fólico, hemorragia durante accidente u operación, anemia asociada a inflamación crónica (enfermedades autoinmunitarias, tumor maligno, enfermedades crónicamente transmitidas, discrasia de células plasmáticas, etc.), anemia asociada a enfermedades endocrinas (hipotiroidismo, síndrome poliglandular autoinmune, diabetes tipo IA, hemorragia uterina disfuncional, etc.), anemia asociada a insuficiencia cardíaca crónica, anemia asociada a úlcera, anemia asociada a enfermedades hepáticas, anemia senil, anemia inducida por fármacos, anemia renal (anemia asociada a insuficiencia renal), anemia asociada a quimioterapia y similares.

45 Ejemplos de las enfermedades que se espera mejoren inhibiendo PHD para estabilizar HIF incluyen enfermedades cardíacas isquémicas (angina de pecho, infarto de miocardio, etc.), trastornos cerebrovasculares isquémicos (infarto cerebral, embolia cerebral, ataque isquémico cerebral transitorio, etc.), insuficiencias renales crónicas (nefropatía isquémica, trastorno intersticial de los túbulos renales, etc.), complicaciones diabéticas (herida diabética, etc.), deterioros cognitivos (demencia, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, etc.) y similares.

El inhibidor de prolil-hidroxilasa (PHD) y agente inductor de la producción de EPO de la presente invención se usa preferentemente como agente terapéutico para anemia, más preferentemente un agente terapéutico para anemia renal.

5 La composición farmacéutica de la presente invención puede administrarse por vía oral o parenteralmente (por ejemplo, administración tópica, rectal, intravenosa, etc.) a seres humanos, además de mamíferos distintos de seres humanos (por ejemplo, ratón, rata, hámster, cobaya, conejo, gato, perro, cerdo, bovino, caballo, oveja, mono, etc.). La dosis varía dependiendo del sujeto de administración, enfermedad, síntoma, forma de dosificación, vía de administración y similares. Por ejemplo, la dosis diaria para administración por vía oral a un paciente adulto (peso corporal: aproximadamente 60 kg) está generalmente dentro del intervalo de aproximadamente 1 mg a 1 g, basado en el compuesto de la presente invención como principio activo. Esta cantidad puede administrarse en una a varias porciones.

Como el compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo, inhibe PHD e induce la producción de EPO, puede usarse como principio activo de un agente terapéutico o agente profiláctico para anemia.

15 “Inhibir PHD” significa inhibir específicamente la función de prolil-hidroxilasa y eliminar o atenuar la actividad. Por ejemplo, significa inhibir específicamente la función como prolil-hidroxilasa basándose en las condiciones en el Ejemplo experimental 1 mencionado más adelante. “Inhibir PHD” significa preferentemente inhibir PHD humana. Como “inhibidor de PHD” se prefiere un “inhibidor de PHD humana”.

20 “Inducir la producción de EPO” significa que se promueve la producción de eritropoyetina en el riñón, etc. Por ejemplo, significa que la producción de eritropoyetina se induce basándose en las condiciones del Ejemplo experimental 2 anteriormente mencionado. “Inducir la producción de EPO” significa preferentemente “inducir la producción de EPO humana”. Un “agente inductor de la producción de EPO” es preferentemente un “agente inductor de la producción de EPO humana”.

25 El compuesto anteriormente mencionado representado por la fórmula [I] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo, puede usarse en combinación con uno o una pluralidad de otros medicamentos (en lo sucesivo también se denomina un fármaco concomitante) según un procedimiento generalmente empleado en el campo médico (en lo sucesivo se denomina uso combinado).

30 El periodo de administración del compuesto anteriormente mencionado representado por la fórmula [I] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo, y un fármaco concomitante no está limitado, y puede administrarse a un sujeto de administración como preparación de combinación, o ambas preparaciones pueden administrarse simultáneamente o a intervalos dados. Además, la composición farmacéutica de la presente invención y un fármaco concomitante pueden usarse como un medicamento en forma de un kit. La dosis del fármaco concomitante es similar a la dosis clínicamente empleada y puede seleccionarse apropiadamente según el sujeto de administración, enfermedad, síntoma, forma de dosificación, vía de administración, tiempo de administración, combinación y similares. La forma de administración del fármaco concomitante no está particularmente limitada, y solo necesita combinarse con el compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo.

Ejemplos del fármaco concomitante incluyen un agente para el tratamiento y/o profilaxis de anemia y similares, y el compuesto de la presente invención puede usarse en combinación.

40 Ejemplos de “agente terapéutico y/o agente de profilaxis de anemia” incluyen citrato ferroso, sulfato de hierro y similares.

Como PHD pueden mencionarse PHD2 y PHD3.

45 A continuación, los procedimientos de producción del compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo, se explican específicamente. Sin embargo, es innecesario decir que la presente invención no se limita a tales procedimientos de producción. Para la producción del compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo, el orden de las reacciones puede cambiarse apropiadamente. La reacción puede empezarse a partir de la etapa o resto de sustitución que parezca ser razonable.

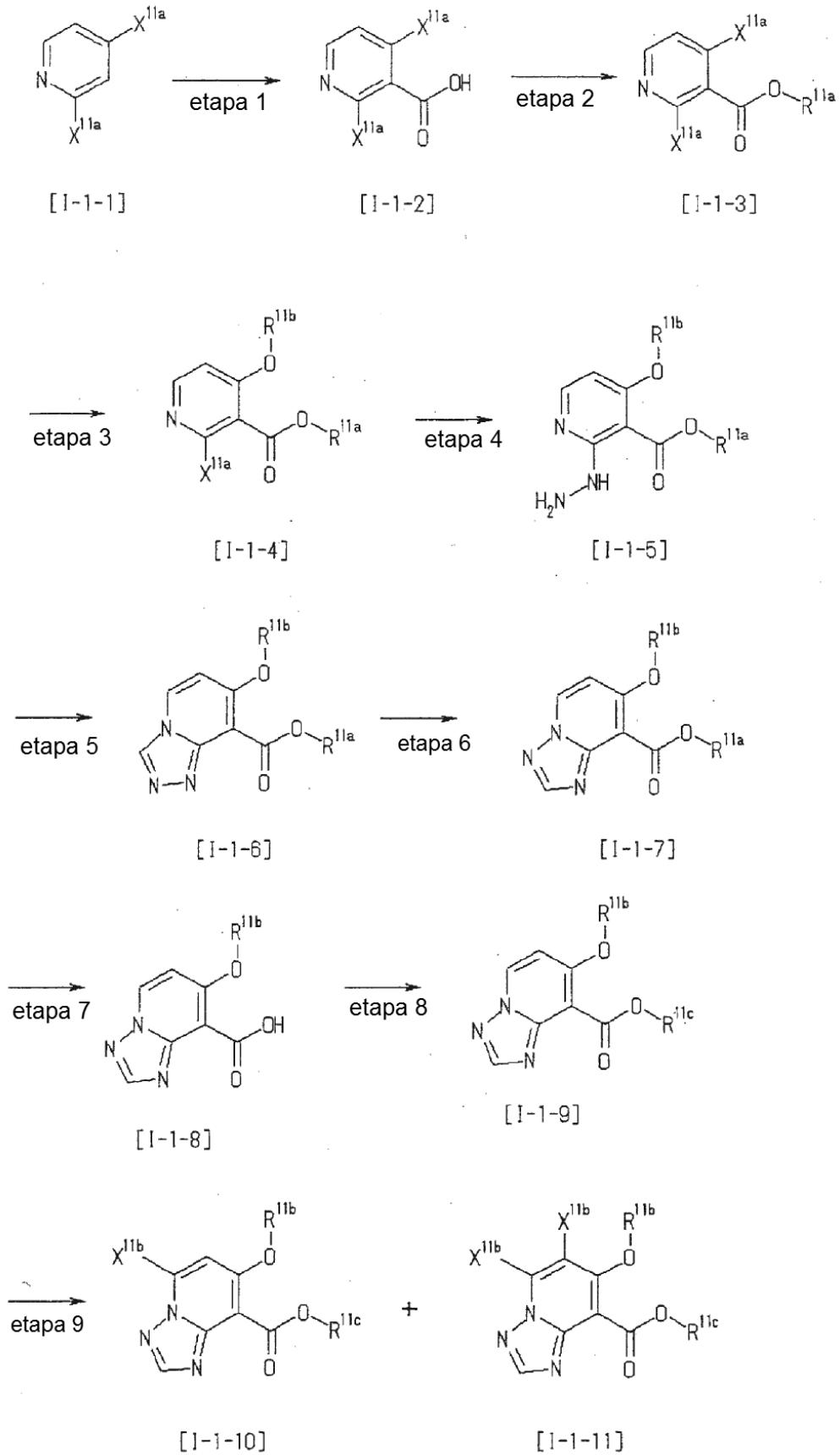
50 Además, puede insertarse una etapa de conversión de sustituyentes apropiada (conversión o modificación adicional de sustituyentes) entre etapas respectivas. Cuando un grupo funcional reactivo está presente, puede realizarse apropiadamente protección y desprotección. Para promover el progreso de la reacción, además, un reactivo distinto del reactivo ejemplificado puede usarse según convenga. Además, un compuesto de partida cuyo procedimiento de producción no se describa está tanto comercialmente disponible como puede prepararse fácilmente por una combinación de reacciones sintéticas conocidas.

55 El compuesto obtenido en cada etapa puede purificarse mediante un procedimiento convencional tal como destilación, recristalización, cromatografía en columna y similares. En algunos casos, el compuesto puede aplicarse

a la siguiente etapa sin aislamiento y purificación.

En el siguiente procedimiento de producción, "temperatura ambiente" significa 1 – 40 °C.

Procedimiento de producción I-1



5 en las que R^{11a} y R^{11c} son cada uno un grupo protector de carboxilo tal como un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo bencilo, un grupo terc-butilo y similares, R^{11b} es un grupo protector de hidroxilo tal como un grupo acetilo, un grupo bencilo, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo isopropilo, un grupo trimetilsililo, un grupo trietilsililo, un grupo terc-butildimetilsililo, un grupo triisopropilsililo, un grupo terc-butildifenilsililo y similares, X^{11a} y X^{11b} son cada uno un átomo de halógeno tal como un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo, un átomo de flúor y similares, un grupo saliente tal como un grupo p-toluenosulfonilo, un grupo metanosulfonilo, un grupo trifluorometanosulfonilo y similares.

etapa 1

10 El compuesto [I-1-2] puede obtenerse sometiendo el compuesto [I-1-1] a metalación según un procedimiento convencional, e introduciendo un grupo carboxilo usando dióxido de carbono. La metalación se realiza mediante reacción con un reactivo metálico orgánico tal como n-butil-litio, sec-butil-litio, diisopropilamida de litio, bis(trimetilsilil)amida de litio, bis(trimetilsilil)amida de sodio, bis(trimetilsilil)amida de potasio, amida de litio, amida de sodio y similares, bajo condiciones de baja temperatura en hexano, benceno, tolueno, tetrahidrofurano, éter dietílico, 1,4-dioxano y similares, solo o un disolvente mixto de los mismos, que va seguido de reacción con dióxido de carbono dando el compuesto [I-1-2].

etapa 2

20 El compuesto [I-1-3] puede obtenerse introduciendo un grupo protector en el grupo carboxilo del compuesto [I-1-2] según un procedimiento convencional. Por ejemplo, si el grupo protector es un grupo terc-butilo, el compuesto [I-1-3] puede obtenerse mediante reacción con 2,2,2-tricloroacetimidato de terc-butilo bajo condiciones de baja temperatura a calentamiento en presencia de un ácido tal como ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, trifluoruro de boro, tricloruro de boro, tribromuro de boro, tricloruro de aluminio, cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido trifluoroacético y similares, en hexano, cloroformo, cloruro de metileno, acetato de etilo, tolueno, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, sulfóxido de dimetilo, N,N-dimetilformamida, acetonitrilo y similares, solo o un disolvente mixto de los mismos.

25 etapa 3

30 El compuesto [I-1-4] puede obtenerse introduciendo un grupo hidroxilo protegido por un grupo protector representado por R^{11b} en el compuesto [I-1-3] según un procedimiento convencional. Por ejemplo, si se introduce un grupo hidroxilo protegido por un grupo bencilo, el compuesto [I-1-3] se hace reaccionar con alcohol bencílico bajo condiciones de baja temperatura a calentamiento en presencia de una base tal como trietilamina, terc-butóxido de potasio, carbonato de potasio, hidruro de sodio, n-butil-litio, diisopropilamida de litio y similares, en hexano, sulfóxido de dimetilo, N,N-dimetilformamida, acetonitrilo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, tolueno y similares, solo o un disolvente mixto de los mismos, por lo que puede obtenerse el compuesto [I-1.4].

etapa 4

35 El compuesto [I-1-5] puede obtenerse haciendo reaccionar el compuesto [I-1-4] con hidracina monohidratada bajo condiciones de baja temperatura a calentamiento en cloroformo, tolueno, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, metanol, etanol, 2-propanol, sulfóxido de dimetilo, N,N-dimetilformamida, acetonitrilo, agua y similares, solo o un disolvente mixto de los mismos.

etapa 5

40 El compuesto [I-1-6] puede obtenerse haciendo reaccionar el compuesto [I-1-5] con un compuesto de ortoéster tal como ortoformiato de trimetilo, ortoformiato de trietilo y similares, o ácido fórmico bajo condiciones de baja temperatura a calentamiento en presencia de un ácido tal como ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, trifluoruro de boro, tricloruro de boro, tribromuro de boro, cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y similares, en hexano, cloroformo, cloruro de metileno, acetato de etilo, tolueno, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, metanol, etanol, 2-propanol, sulfóxido de dimetilo, N,N-dimetilformamida, acetonitrilo y similares, solo o un disolvente mixto o sin disolvente.

etapa 6

50 El compuesto [I-1-7] puede obtenerse realizando una reacción de transposición endocíclica del compuesto [I-1-6] a condiciones de temperatura ambiente a bajo calentamiento en presencia de una base tal como hidróxido sódico, morfolina, piperidina, pirrolidina y similares, en hexano, cloroformo, cloruro de metileno, acetato de etilo, tolueno, 1,2-dimetoxietano, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, metanol, etanol, 2-propanol, sulfóxido de dimetilo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, acetonitrilo y similares, solo o un disolvente mixto de los mismos.

etapa 7

El compuesto [I-1-8] puede obtenerse eliminando el grupo protector de carboxilo del compuesto [I-1-7] según un procedimiento convencional. Por ejemplo, si R^{11a} es un grupo terc-butilo, el compuesto [I-1-8] puede obtenerse

5 mediante reacción con un ácido tal como ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, trifluoruro de boro, tricloruro de boro, tribromuro de boro, tricloruro de aluminio, cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido trifluoroacético y similares, bajo condiciones de baja temperatura a calentamiento en hexano, cloroformo, cloruro de metileno, acetato de etilo, tolueno, 1,2-dimetoxietano, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, metanol, etanol, 2-propanol, sulfóxido de dimetilo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, acetonitrilo, agua y similares, solo o un disolvente mixto de los mismos. Si R^{11a} es un grupo metilo, grupo etilo o grupo terc-butilo, el compuesto [I-1-8] puede obtenerse hidrolizando el compuesto [I-1-7] bajo condiciones de baja temperatura a calentamiento en presencia de una base tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato de potasio, carbonato sódico, hidróxido de litio y similares, en un disolvente mixto de agua y un disolvente tal como metanol, etanol, 2-propanol, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, N,N-dimetilformamida, acetonitrilo y similares.

etapa 8

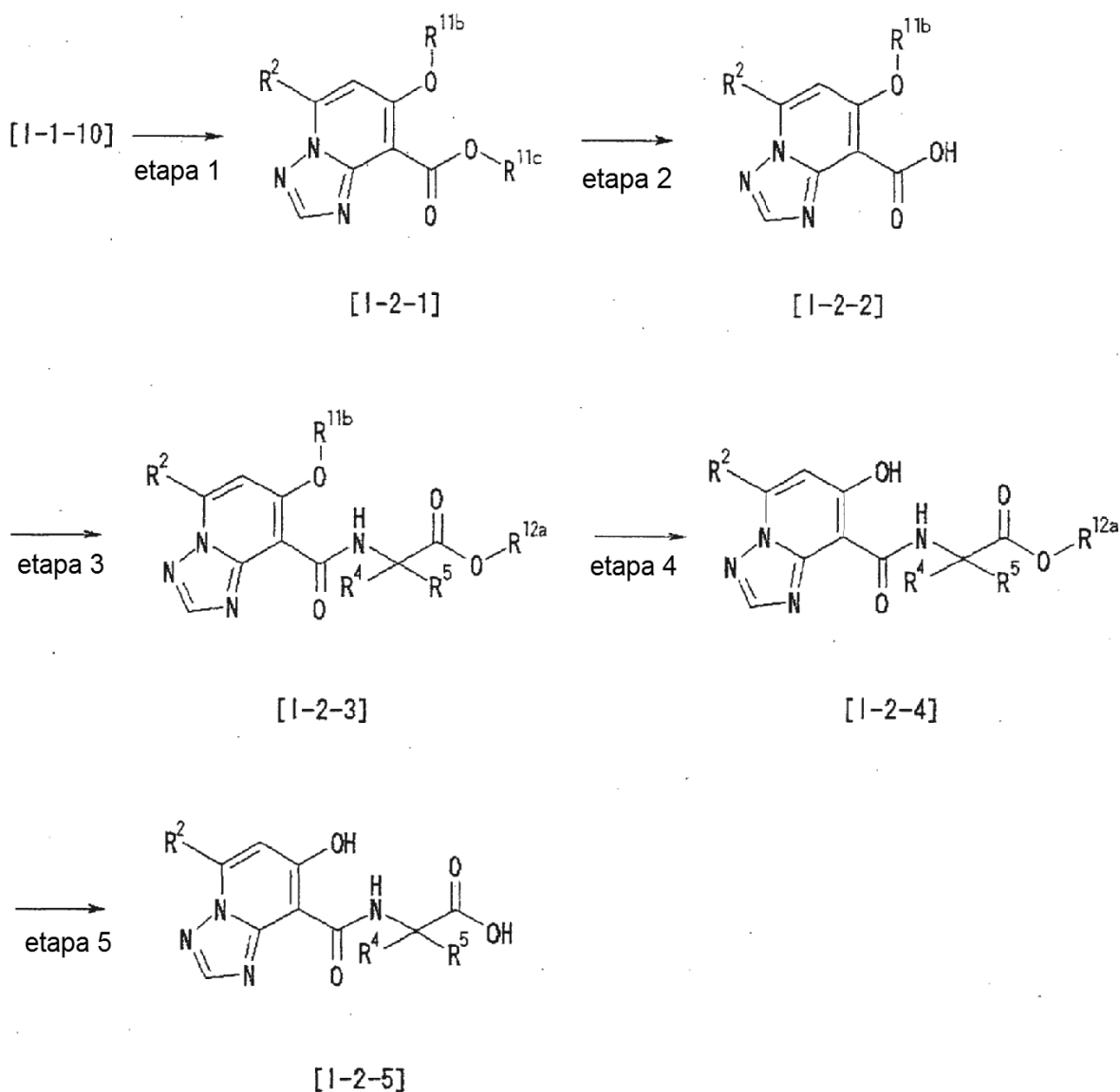
15 El compuesto [I-1-9] puede obtenerse introduciendo un grupo protector en el grupo carboxilo del compuesto [I-1-8] según un procedimiento convencional. Por ejemplo, si el grupo protector es un grupo etilo, el compuesto [I-1-9] puede obtenerse haciendo reaccionar el compuesto [I-1-8] con dietilacetato de N,N-dimetilformamida bajo condiciones de baja temperatura a calentamiento en cloroformo, cloruro de metileno, acetato de etilo, tolueno, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, metanol, etanol, 2-propanol, sulfóxido de dimetilo, N,N-dimetilformamida, acetonitrilo y similares, solo o un disolvente mixto de los mismos.

La etapa 7 y la etapa 8 pueden omitirse. En este caso, R^{11a}=R^{11c}.

20 etapa 9

25 El compuesto [I-1-10] puede obtenerse introduciendo un grupo saliente en el anillo de piridina del compuesto [I-1-9] según un procedimiento convencional. Puede obtenerse el compuesto [I-1-11] disustituido. Si el grupo saliente es un átomo de yodo, el compuesto [I-1-10] y el compuesto [I-1-11] pueden obtenerse mediante reacción con un reactivo metálico orgánico tal como n-butil-litio, sec-butil-litio, diisopropilamida de litio, bis(trimetilsilil)amida de litio, bis(trimetilsilil)amida de sodio, bis(trimetilsilil)amida de potasio, amida de litio, amida de sodio y similares, bajo condiciones de baja temperatura en hexano, tolueno, 1,2-dimetoxietano, éter dietílico, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano y similares, solo o un disolvente mixto de los mismos para realizar la metalación, seguido de reacción con yodo.

Procedimiento de producción I-2



en la que R^{12a} es un grupo protector de carboxilo tal como un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo bencilo, un grupo terc-butilo y similares, y otros símbolos son como se han definido anteriormente. Incluso si R^2 de [I-2-1] a [I-2-4] es distinto de los sustituyentes definidos, puede usarse en tanto que el sustituyente definido pueda obtenerse finalmente por conversión de sustituyentes apropiada.

etapa 1

El compuesto [I-2-1] puede obtenerse introduciendo el sustituyente R^2 o un precursor del mismo en el compuesto [I-1-10] según un procedimiento convencional. Por ejemplo, si R^2 es un grupo butilo, el compuesto [I-2-1] puede obtenerse haciendo reaccionar el compuesto [I-1-10] con ácido butilborónico a condiciones de temperatura ambiente a bajo calentamiento en presencia de un catalizador de paladio tal como dicloruro de [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II), tetraquis(trifenilfosfina)paladio, dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II), acetato de paladio-trifenilfosfina y similares, y una base tal como acetato de potasio, carbonato de potasio, hidrogenocarbonato de potasio, hidrogenocarbonato de sodio, fosfato de potasio, trietilamina, diisopropiletamina, hidrogenofosfato de sodio, carbonato de cesio y similares, añadiendo una sal de plata según sea necesario tal como carbonato de plata, nitrato de plata, óxido de plata (I) y similares, en hexano, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, acetonitrilo, 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, tolueno, agua y similares, solo o un disolvente mixto de los mismos.

etapa 2

El compuesto [I-2-2] puede obtenerse eliminando el grupo protector de carboxilo del compuesto [I-2-1] del mismo modo que en el procedimiento de producción I-1, etapa 7.

etapa 3

5 El compuesto [I-2-3] puede obtenerse condensando el compuesto [I-2-2] con un derivado de glicina representado por $H_2NC(R^4)(R^5)COOR^{12a}$ según un procedimiento convencional. Por ejemplo, el compuesto [I-2-3] puede obtenerse condensando el compuesto [I-2-2] con un derivado de glicina representado por $H_2NC(R^4)(R^5)COOR^{12a}$ bajo condiciones de baja temperatura a calentamiento en presencia de un agente de condensación tal como dicitohexilcarbodiimida, 1,1'-carbonildiimidazol, 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida o una sal de la misma, difenilfosforilazida y similares, y, según sea necesario, N-hidroxisuccinimida, 1-hidroxibenzotriazol, dimetilaminopiridina y similares, y, según sea necesario, añadiendo una base tal como carbonato de potasio, hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de cesio, trietilamina, diisopropilamina, morfolina, piridina y similares, en un disolvente tal como N,N-dimetilformamida, acetonitrilo, tetrahidrofurano, cloroformo, acetato de etilo, cloruro de metileno, tolueno y similares.

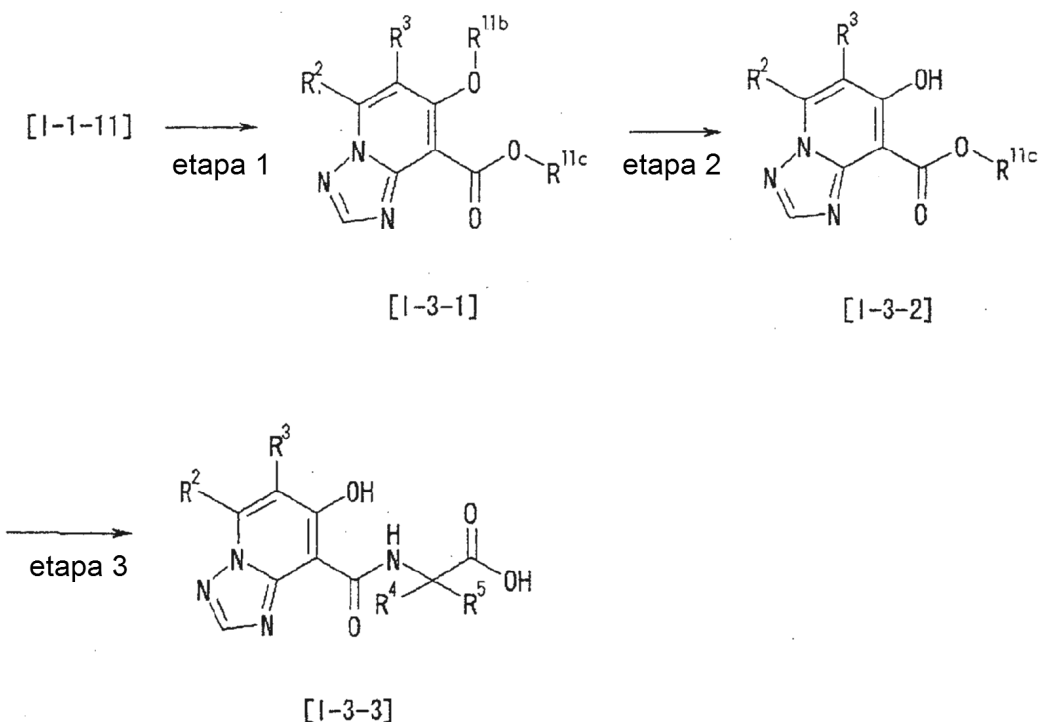
15 etapa 4

El compuesto [I-2-4] puede obtenerse eliminando el grupo protector de hidroxilo R^{11b} del compuesto [I-2-3] según un procedimiento convencional. Por ejemplo, si R^{11b} es un grupo bencilo, el compuesto [I-2-4] puede obtenerse mediante hidrogenación bajo temperatura ambiente a condiciones de calentamiento bajo una atmósfera de hidrógeno a presión normal a bajo condiciones de presurización en presencia de un catalizador tal como paladio-carbón, hidróxido de paladio, óxido de platino, platino-carbón, níquel Raney y similares, en hexano, metanol, etanol, 2-propanol, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, acetato de etilo, ácido acético, agua y similares, solo o un disolvente mixto de los mismos.

etapa 5

25 El compuesto [I-2-5] puede obtenerse del mismo modo que en el procedimiento de producción I-1, etapa 7, eliminando el grupo protector de carboxilo del compuesto [I-2-4].

Procedimiento de producción I-3



30 en las que incluso cuando R^2 y R^3 de [I-3-1] y [I-3-2] sean distintos de los sustituyentes definidos, pueden usarse en tanto que los sustituyentes definidos puedan obtenerse finalmente por conversión de sustituyentes apropiada, y otros símbolos son como se han definido anteriormente.

etapa 1

5 El compuesto [I-3-1] puede obtenerse introduciendo sustituyentes R^2 y R^3 o un precursor de los mismos en el compuesto [I-1-11] del mismo modo que en el procedimiento de producción I-2, etapa 1. Por ejemplo, si un grupo alquenilo se introduce como un precursor de R^2 y R^3 , el compuesto [I-3-1] puede obtenerse haciendo reaccionar el compuesto [I-1-11] con ácido alquenilborónico del mismo modo que en el procedimiento de producción I-2, etapa 1.

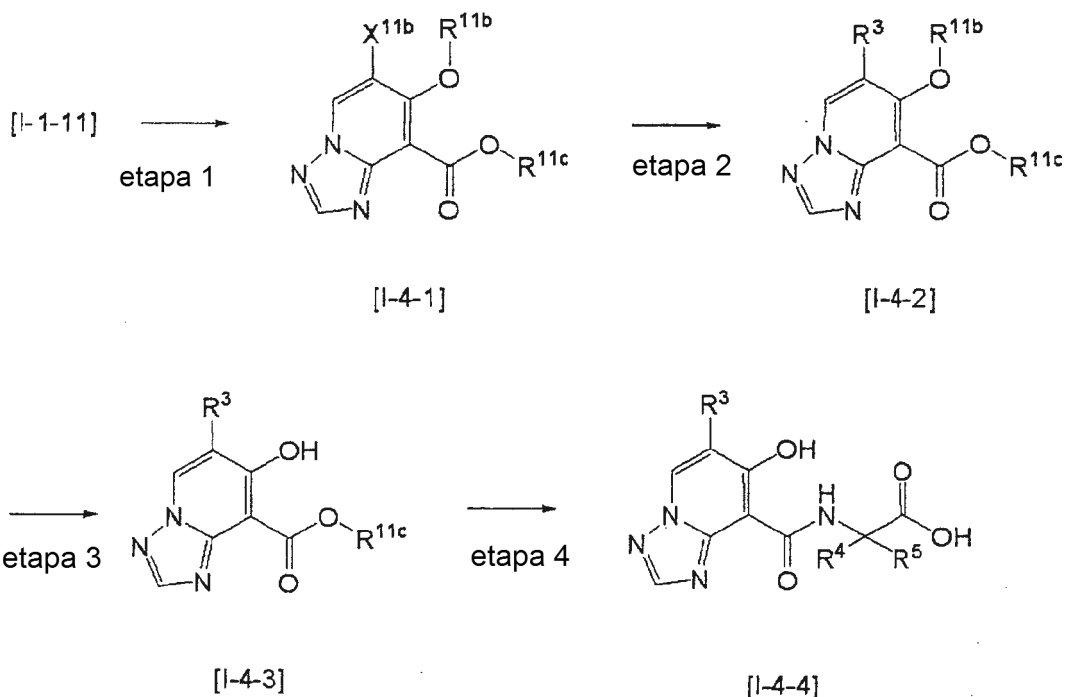
etapa 2

El compuesto [I-3-2] puede obtenerse por desprotección de R^{11b} del compuesto [I-3-1] del mismo modo que en el procedimiento de producción I-2, etapa 4.

etapa 3

10 El compuesto [I-3-3] puede obtenerse haciendo reaccionar el compuesto [I-3-2] con un derivado de glicina representado por $H_2NC(R^4)(R^5)COOH$. Por ejemplo, el compuesto [I-3-3] puede obtenerse haciendo reaccionar el compuesto [I-3-2] con una sal de sodio de derivado de glicina a condiciones de temperatura ambiente a bajo calentamiento en hexano, cloroformo, cloruro de metileno, tolueno, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, metanol, etanol, 2-propanol, 2-metoxietanol, sulfóxido de dimetilo, N,N-dimetilformamida, acetonitrilo, agua y similares, solo o un disolvente mixto de los mismos.

Procedimiento de producción I-4



20 en la que incluso cuando R^3 de [I-4-2] y [I-4-3] sea distinto de los sustituyentes definidos, puede usarse en tanto que los sustituyentes definidos puedan obtenerse finalmente por conversión de sustituyentes apropiada, y otros símbolos son como se han definido anteriormente.

etapa 1

25 El compuesto [I-4-1] puede obtenerse agitando el compuesto [I-1-11] bajo condiciones de baja temperatura a calentamiento en presencia de un catalizador de paladio tal como dicloruro de [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II), tetraquis(trifenilfosfina)paladio, dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II), acetato de paladio-trifenilfosfina y similares, y un agente reductor tal como hidruro de tri-n-butilestaño y similares, en hexano, cloroformo, cloruro de metileno, acetato de etilo, benceno, tolueno, 1,2-dimetoxietano, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, éter dietílico, acetonitrilo, agua y similares, solo o un disolvente mixto de los mismos.

etapa 2

30 El compuesto [I-4-2] puede obtenerse por sustitución de X^{11b} del compuesto [I-4-1] con R^3 o un precursor del mismo del mismo modo que en el procedimiento de producción I-2, etapa 1.

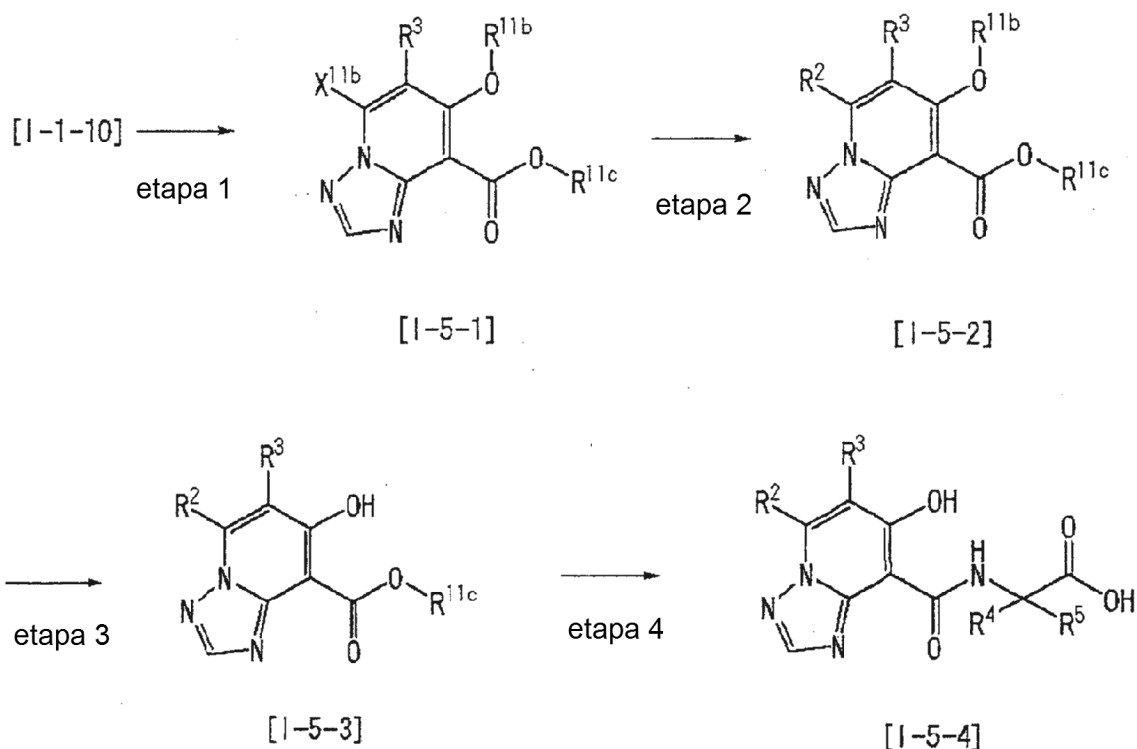
etapa 3

El compuesto [I-4-3] puede obtenerse por desprotección de R^{11b} del compuesto [I-4-2] del mismo modo que en el procedimiento de producción I-2, etapa 4.

etapa 4

- 5 El compuesto [I-4-4] puede obtenerse haciendo reaccionar el compuesto [I-4-3] con un derivado de glicina representado por H₂NC(R⁴)(R⁵)COOH o una sal con una especie metálica del mismo modo que en el procedimiento de producción I-3, etapa 3.

Procedimiento de producción I-5



- 10 en el que cada símbolo es como se ha definido anteriormente.

etapa 1

- 15 El compuesto [I-5-1] puede obtenerse introduciendo el sustituyente R³ en el compuesto [I-1-10] según un procedimiento convencional. Por ejemplo, si R³ es un grupo cloro, el compuesto [I-5-1] puede obtenerse haciendo reaccionar el compuesto [I-1-10] con un agente de cloración tal como hexacloroetano y similares, bajo condiciones de baja temperatura en presencia de un reactivo metálico orgánico tal como n-butillitio, litio hexametildisilazida, bis(trimetilsilil)amida de sodio, hexametildisilazida de potasio, diisopropilamida de litio, terc-butóxido y similares, en hexano, benceno, tolueno, tetrahidrofurano, éter dietílico, 1,4-dioxano y similares, solo o un disolvente mixto de los mismos.

etapa 2

- 20 El compuesto [I-5-2] puede obtenerse sustituyendo el sustituyente X^{11b} del compuesto [I-5-1] con el sustituyente R² o un precursor del mismo modo que en el procedimiento de producción I=2, etapa 1.

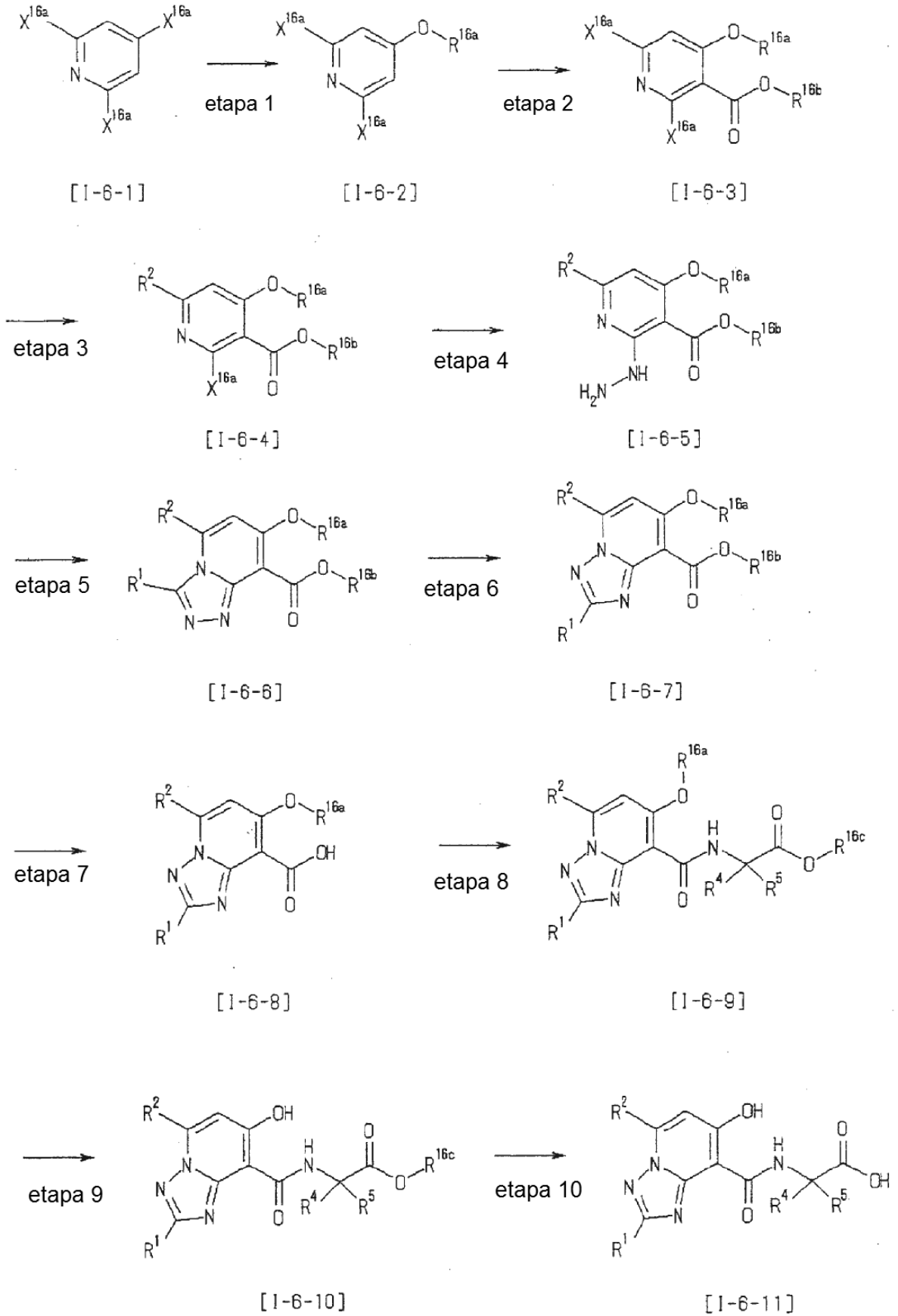
etapa 3

El compuesto [I-5-3] puede obtenerse por desprotección de R^{11b} del compuesto [I-5-2] del mismo modo que en el procedimiento de producción I-2, etapa 4.

- 25 etapa 4

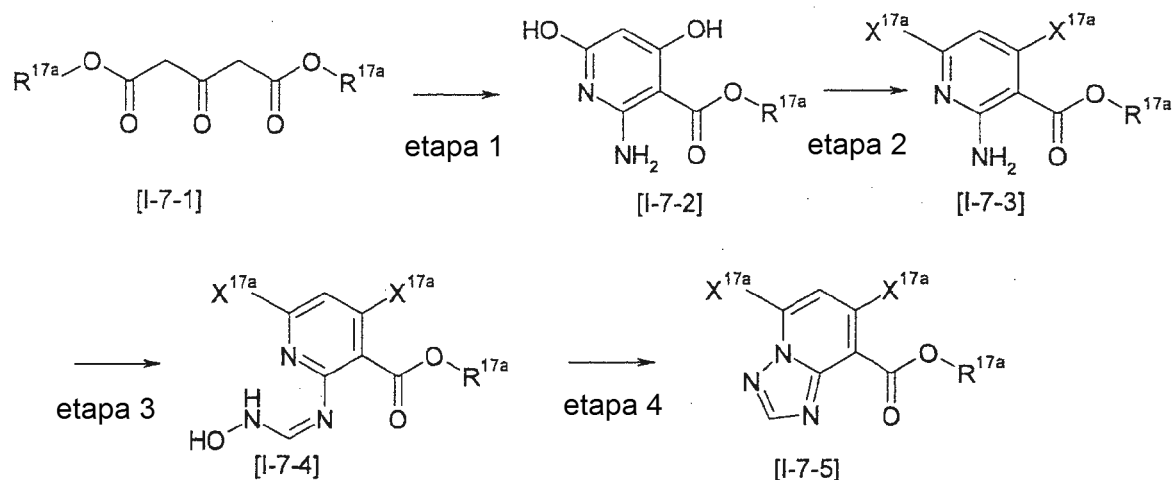
El compuesto [I-5-4] puede obtenerse haciendo reaccionar el compuesto [I-5-3] con un derivado de glicina representado por H₂NC(R⁴)(R⁵)COOH o una sal con una especie metálica del mismo modo que en el procedimiento de producción I-3, etapa 3.

Procedimiento de producción I-6



- en las que R^{16a} es un grupo protector de hidroxilo tal como un grupo acetilo, un grupo bencilo, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo isopropilo, un grupo trimetilsililo, un grupo trietilsililo, un grupo terc-butildimetilsililo, un grupo triisopropilsililo, un grupo terc-butildifenilsililo y similares, R^{16b} y R^{16c} son cada uno un grupo protector de carboxilo tal como un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo bencilo, un grupo terc-butilo y similares, X^{16a} es un átomo de halógeno tal como un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo y similares, o un grupo saliente tal como un grupo p-toluenosulfonilo, un grupo metanosulfonilo, un grupo trifluorometanosulfonilo y similares, y otros símbolos son como se han definido anteriormente. Incluso cuando R^2 de [1-6-4] a [1-6-10] sean distintos de los sustituyentes definidos, pueden usarse en tanto que los sustituyentes definidos puedan obtenerse finalmente por conversión de sustituyentes apropiada.
- 5
- 10 etapa 1
- El compuesto [I-6-2] puede obtenerse introduciendo un grupo hidroxilo protegido por un grupo protector R^{16a} en el compuesto [I-6-1] del mismo modo que en el procedimiento de producción I-1, etapa 3.
- etapa 2
- 15 El compuesto [I-6-3] puede obtenerse introduciendo un grupo carboxilo protegido por un grupo protector R^{16b} en el compuesto [I-6-2] del mismo modo que en el procedimiento de producción I-1, etapa 1.
- etapa 3
- El compuesto [I-6-4] puede obtenerse introduciendo el sustituyente R^2 o un precursor del mismo en el compuesto [I-6-3] del mismo modo que en el procedimiento de producción I-2, etapa 1.
- etapa 4
- 20 El compuesto [I-6-5] puede obtenerse a partir del compuesto [I-6-4] del mismo modo que en el procedimiento de producción I-1, etapa 4.
- etapa 5
- El compuesto [I-6-6] puede obtenerse a partir del compuesto [I-6-5] del mismo modo que en el procedimiento de producción I-1, etapa 5.
- 25 etapa 6
- El compuesto [I-6-7] puede obtenerse a partir del compuesto [I-6-6] del mismo modo que en el procedimiento de producción I-1, etapa 6.
- etapa 7
- 30 El compuesto [I-6-8] puede obtenerse eliminando el grupo protector de carboxilo del compuesto [I-6-7] del mismo modo que en el procedimiento de producción I-1, etapa 7.
- etapa 8
- El compuesto [I-6-9] puede obtenerse condensando el compuesto [I-6-8] con un derivado de glicina representado por $H_2NC(R^4)(R^5)COOR^{16c}$ del mismo modo que en el procedimiento de producción I-2, etapa 3.
- etapa 9
- 35 El compuesto [I-6-10] puede obtenerse eliminando el grupo protector de hidroxilo R^{16a} del compuesto [I-6-9] del mismo modo que en el procedimiento de producción I-2, etapa 4.
- etapa 10
- 40 El compuesto [I-6-11] puede obtenerse eliminando el grupo protector de carboxilo del compuesto [I-6-10] del mismo modo que en el procedimiento de producción I-1, etapa 7.

Procedimiento de producción I-7



en las que R^{17a} es un grupo protector de carboxilo tal como un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo bencilo, un grupo terc-butilo y similares, X^{17a} es un átomo de halógeno tal como un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo y similares, o un grupo saliente tal como un grupo p-toluenosulfonilo, un grupo metanosulfonilo, un grupo trifluorometanosulfonilo y similares.

etapa 1

El compuesto [I-7-2] puede obtenerse haciendo reaccionar el compuesto [I-7-1] con cianamida en presencia de un reactivo metálico orgánico tal como acetilacetato de níquel (II) y similares, bajo condiciones de baja temperatura a calentamiento en hexano, acetato de etilo, cloroformo, cloruro de metileno, tolueno, 1,4-dioxano, tetrahydrofurano, 1,2-dimetoxietano, metanol, etanol, 2-propanol, sulfóxido de dimetilo, N,N-dimetilformamida, N-metil-2-pirrolidona, acetonitrilo, agua y similares, solo o un disolvente mixto de los mismos.

etapa 2

El compuesto [I-7-3] puede obtenerse convirtiendo el grupo hidroxilo del compuesto [I-7-2] en un grupo saliente según un procedimiento convencional. Por ejemplo, si el grupo saliente X^{17a} es un átomo de cloro, el compuesto [I-7-3] puede obtenerse clorando el compuesto [I-7-2] con cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo, trifosgeno, pentacloruro de fósforo, oxiclorigeno de fósforo y similares, bajo condiciones de baja temperatura a calentamiento en hexano, acetato de etilo, acetona, cloroformo, cloruro de metileno, tolueno, 1,4-dioxano, tetrahydrofurano, 1,2-dimetoxietano, metanol, etanol, 2-propanol, sulfóxido de dimetilo, N,N-dimetilformamida, 2-pirrolidona, acetonitrilo y similares, solo o un disolvente mixto de los mismos o sin disolvente en presencia de, si es necesario, una base tal como trietilamina, piridina, 4-(dimetilamino)piridina, N-metilmorfolina, diisopropiltilamina, tetrametilendiamina y similares y, si es necesario, N,N-dimetilformamida.

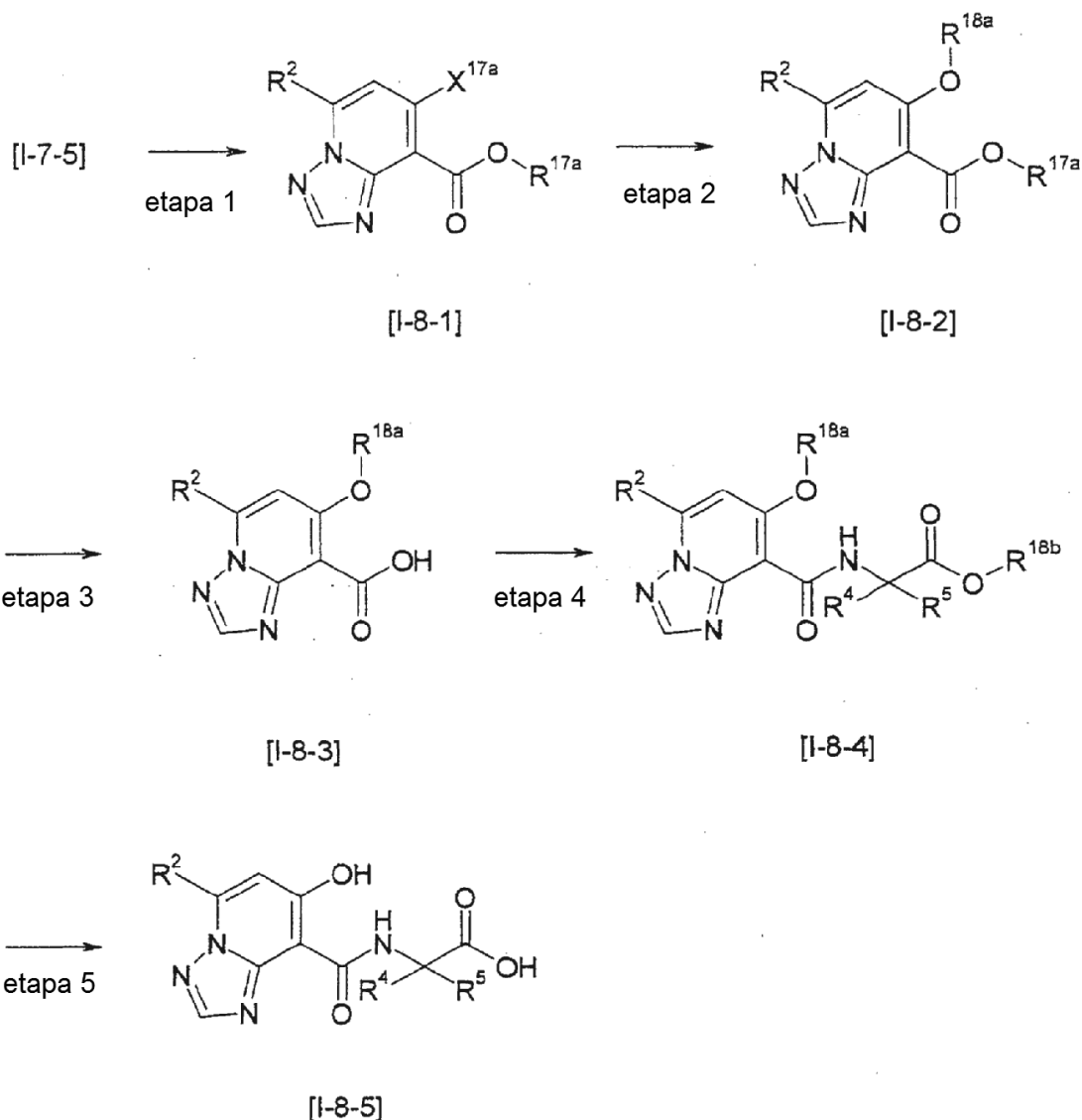
etapa 3

El compuesto [I-7-4] puede obtenerse haciendo reaccionar el compuesto [I-7-3] con dialquilacetal de N,N-dimetilformamida bajo condiciones de baja temperatura a calentamiento en acetato de etilo, cloroformo, tolueno, 1,4-dioxano, tetrahydrofurano, 1,2-dimetoxietano, metanol, etanol, 2-propanol, sulfóxido de dimetilo, N,N-dimetilformamida, acetonitrilo y similares, solo o un disolvente mixto de los mismos, y luego con hidroxilamina o un clorhidrato del mismo.

etapa 4

El compuesto [I-7-5] puede obtenerse sometiendo el compuesto [I-7-4] a una reacción de deshidratación usando ácido polifosfórico, cloruro de tionilo, oxiclorigeno de fósforo, cloruro de p-toluenosulfonilo, anhídrido acético, cloruro de acetilo, anhídrido trifluoroacético y similares, bajo condiciones de baja temperatura a alta temperatura, en hexano, acetato de etilo, acetona, cloroformo, tolueno, 1,4-dioxano, tetrahydrofurano, 1,2-dimetoxietano, sulfóxido de dimetilo, N,N-dimetilformamida, acetonitrilo y similares, solo o un disolvente mixto de los mismos.

Procedimiento de producción I-8



en las que R^{18a} es un grupo protector de hidroxilo tal como un grupo acetilo, un grupo bencilo, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo isopropilo, un grupo trimetilsililo, un grupo trietilsililo, un grupo terc-butildimetilsililo, un grupo triisopropilsililo, un grupo terc-butildifenilsililo y similares, R^{18b} es un grupo protector de carboxilo tal como grupo metilo, un grupo etilo, un grupo bencilo, un grupo terc-butilo y similares, y otros símbolos son como se han definido anteriormente.

etapa 1

El compuesto [I-8-1] puede obtenerse introduciendo el sustituyente R^2 o un precursor del mismo en el compuesto [I-7-5] según un procedimiento convencional del mismo modo que en el procedimiento de producción I-2, etapa 1.

etapa 2

El compuesto [I-8-2] puede obtenerse introduciendo un grupo hidroxilo protegido por un grupo protector representado por R^{18a} en el compuesto [I-8-1]. Por ejemplo, si se introduce un grupo hidroxilo protegido por un grupo metilo, el compuesto [I-8-2] puede obtenerse haciendo reaccionar el compuesto [I-8-1] con metóxido de sodio bajo condiciones de baja temperatura a calentamiento en hexano, sulfóxido de dimetilo, N,N-dimetilformamida, acetonitrilo, tetrahydrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, tolueno, metanol, agua y similares, solo o un disolvente mixto de los mismos, o con una base tal como trietilamina, terc-butóxido de potasio, metóxido de sodio, carbonato de potasio, hidruro de sodio, n-butillitio, diisopropilamida de litio y similares, bajo condiciones de baja temperatura a calentamiento en metanol, solo o un disolvente mixto con hexano, sulfóxido de dimetilo, N,N-dimetilformamida, acetonitrilo, tetrahydrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, tolueno y similares.

etapa 3

El compuesto [I-8-3] puede obtenerse eliminando el grupo protector de carboxilo del compuesto [I-8-2] del mismo modo que en el procedimiento de producción I-1, etapa 7.

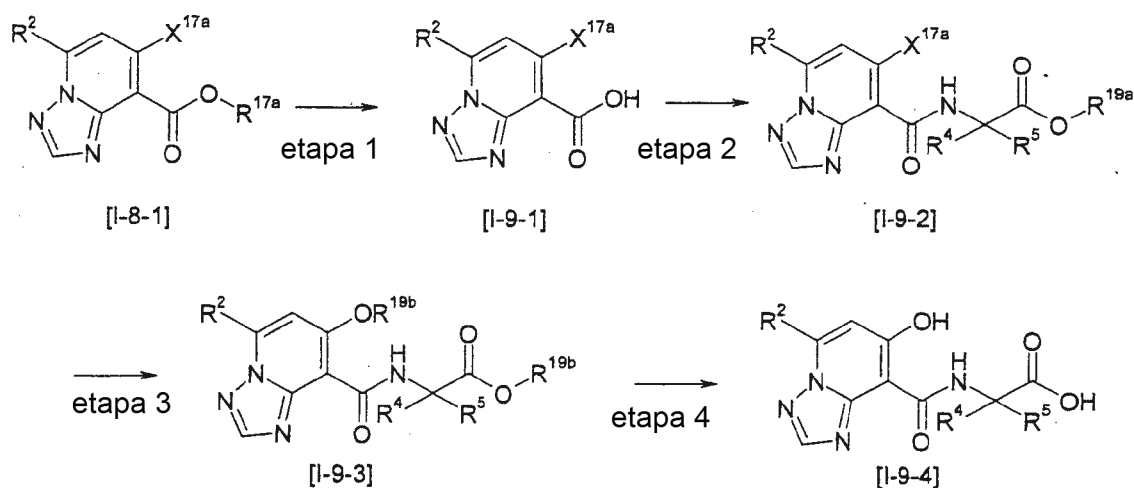
etapa 4

- 5 El compuesto [I-8-4] puede obtenerse condensando el compuesto [I-8-3] con un derivado de glicina representado por $H_2NC(R^4)(R^5)COOR^{18b}$ del mismo modo que en el procedimiento de producción I-2, etapa 3.

etapa 5

- 10 El compuesto [I-8-5] puede obtenerse eliminando el grupo protector de hidroxilo R^{18a} y el grupo protector de carboxilo R^{18b} del compuesto [I-8-4] según un procedimiento convencional. Por ejemplo, si R^{18a} es un grupo metilo y R^{18b} es un grupo terc-butilo, el compuesto [I-8-5] puede obtenerse agitando el compuesto [I-8-4] a condiciones de temperatura ambiente a bajo calentamiento en presencia de un ácido tal como ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, trifluoruro de boro, complejo de trifluoruro de boro-éter dietílico, tricloruro de boro, tribromuro de boro, cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido trifluoroacético y similares, en hexano, acetato de etilo, acetona, cloroformo, cloruro de metileno, acetato de etilo, tolueno, 1,2-dimetoxietano, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, metanol, etanol, isopropanol, sulfóxido de dimetilo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, acetonitrilo, ácido acético, agua y similares, solo o un disolvente mixto de los mismos.

Procedimiento de producción I-9



- 20 en las que R^{19a} es un grupo protector de carboxilo tal como un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo bencilo, un grupo terc-butilo y similares, R^{19b} es una especie metálica que forma una sal con ácido carboxílico o fenol, tal como litio, sodio, calcio, etc., y otros símbolos son como se han definido anteriormente.

etapa 1

- 25 El compuesto [I-9-1] puede obtenerse eliminando el grupo protector de carboxilo del compuesto [I-8-1] del mismo modo que en el procedimiento de producción I-1, etapa 7.

etapa 2

El compuesto [I-9-2] puede obtenerse condensando el compuesto [I-9-1] con un derivado de glicina representado por $H_2NC(R^4)(R^5)COOR^{19a}$ del mismo modo que en el procedimiento de producción I-2, etapa 3.

etapa 3

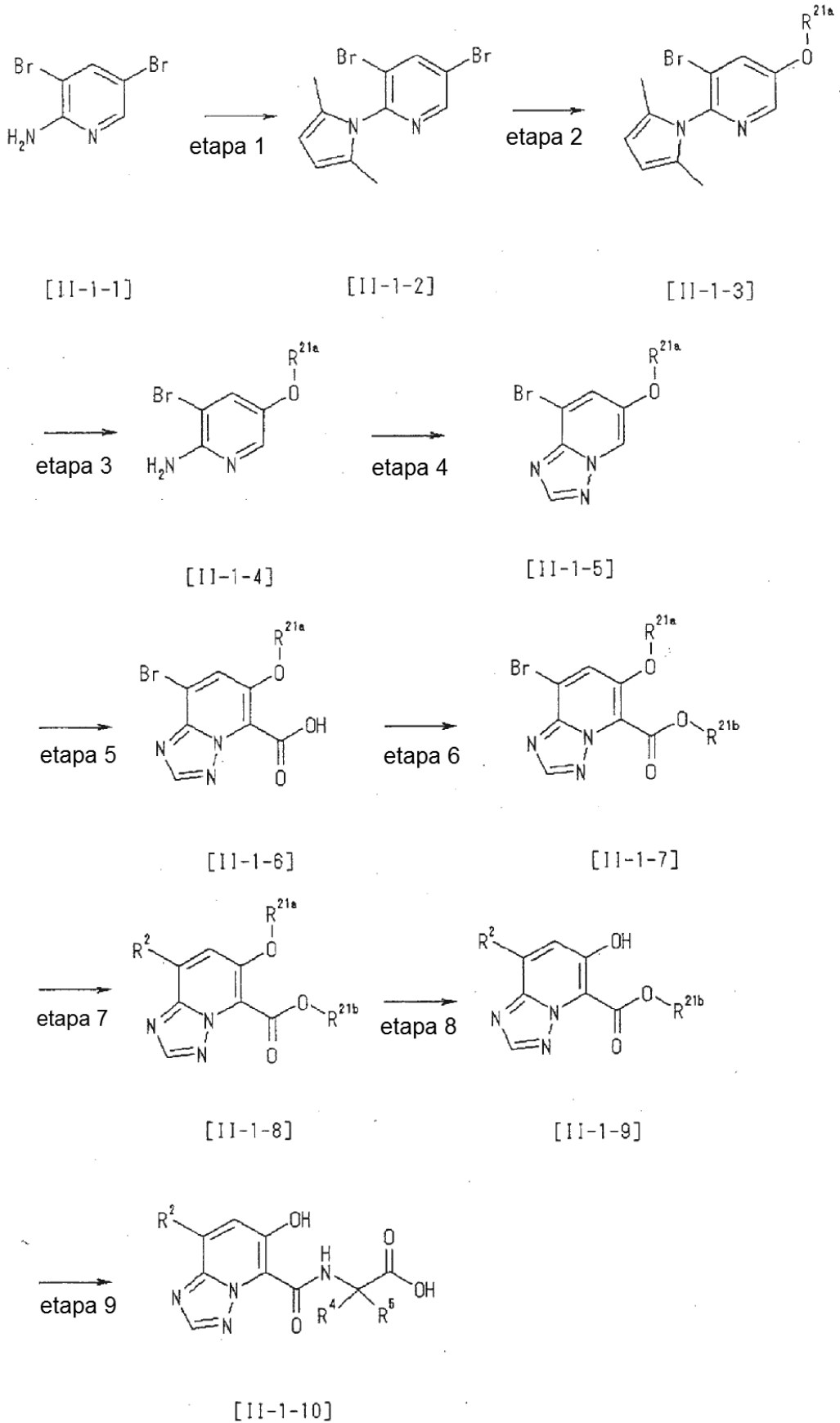
- 30 El compuesto [I-9-3] puede obtenerse haciendo reaccionar el compuesto [I-9-2] con una base. Por ejemplo, si R^{19b} es sodio, el compuesto [I-9-3] puede obtenerse haciendo reaccionar el compuesto [I-9-2] con hidróxido sódico a condiciones de temperatura ambiente a bajo calentamiento en sulfóxido de dimetilo, N,N-dimetilformamida, dimetilacetamida, acetonitrilo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, tolueno, metanol, etanol, 2-metoxietanol, 2-etoxietanol, agua y similares, solo o un disolvente mixto de los mismos.

35

etapa 4

- 5 El compuesto [I-9-4] puede obtenerse haciendo reaccionar el compuesto [I-9-3] con un ácido tal como ácido acético, ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido trifluoroacético, cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y similares, bajo condiciones de baja temperatura a calentamiento en sulfóxido de dimetilo, N,N-dimetilformamida, acetona, acetonitrilo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, tolueno, metanol, etanol, 2-metoxietanol, 2-etoxietanol, agua y similares, solo o un disolvente mixto de los mismos.

Procedimiento de producción II-1



5 en las que R^{21a} es un grupo protector de hidroxilo tal como un grupo bencilo, un grupo acetilo, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo isopropilo, un grupo trimetilsililo, un grupo trietilsililo, un grupo terc-butildimetilsililo, un grupo triisopropilsililo, un grupo terc-butildifenilsililo y similares, R^{21b} es un grupo protector de carboxilo tal como grupo metilo, un grupo etilo, un grupo bencilo, un grupo terc-butilo y similares, y otros símbolos son como se han definido anteriormente. Incluso si R^2 de [II-1-8] a [II-1-9] son distintos de los sustituyentes definidos, pueden usarse en tanto que los sustituyentes definidos puedan obtenerse finalmente por conversión de sustituyentes apropiada.

etapa 1

10 El compuesto [II-1-2] puede obtenerse haciendo reaccionar el compuesto [II-1-1] con 2,5-hexanodiona bajo condiciones de baja temperatura a calentamiento en presencia de un ácido tal como ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, trifluoruro de boro, tricloruro de boro, tribromuro de boro, tricloruro de aluminio, cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido sulfámico, ácido acético, ácido trifluoroacético y similares, en hexano, cloroformo, cloruro de metileno, acetato de etilo, metanol, etanol, 2-propanol, tolueno, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, sulfóxido de dimetilo, N,N-dimetilformamida, acetonitrilo, agua y similares, solo o un disolvente mixto de los mismos.

15 etapa 2

El compuesto [II-1-3] puede obtenerse introduciendo un grupo hidroxilo protegido por un grupo protector representado por R^{21a} en el compuesto [II-1-2] del mismo modo que en el procedimiento de producción I-1, etapa 3.

etapa 3

20 El compuesto [II-1-4] puede obtenerse agitando el compuesto [II-1-3] bajo condiciones de baja temperatura a calentamiento en presencia de una base tal como trietilamina, terc-butóxido de potasio, carbonato de potasio, hidruro de sodio, diisopropilamida de litio y similares, y cloruro de hidroxilamonio en metanol, etanol, 2-propanol, sulfóxido de dimetilo, N,N-dimetilformamida, acetonitrilo, agua y similares, solo o un disolvente mixto de los mismos.

etapa 4

25 El compuesto [II-1-4] se hace reaccionar con dimetilacetato de N,N-dimetilformamida a condiciones de temperatura ambiente a bajo calentamiento en acetato de etilo, cloroformo, tolueno, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, metanol, etanol, 2-propanol, sulfóxido de dimetilo, N,N-dimetilformamida, acetonitrilo y similares, solo o un disolvente mixto de los mismos, dando un compuesto, que se hace reaccionar con hidroxilamina o una sal de la misma, en presencia de una base tal como trietilamina, diisopropiletilamina, morfolina, piridina y similares, bajo condiciones de temperatura baja a temperatura alta en hexano, acetato de etilo, acetona, cloroformo, tolueno, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, metanol, etanol, 2-propanol, sulfóxido de dimetilo, N,N-dimetilformamida, acetonitrilo y similares, solo o un disolvente mixto de los mismos, y se hace reaccionar con ácido polifosfórico o ácido hidroxilamina-O-sulfónico, por lo que puede obtenerse el compuesto [II-1-5].

etapa 5

35 El compuesto [II-1-6] puede obtenerse introduciendo un grupo carboxilo en el compuesto [II-1-5] del mismo modo que en el procedimiento de producción I-1, etapa 1.

etapa 6

40 El compuesto [II-1-7] puede obtenerse introduciendo un grupo protector R^{21b} en el grupo carboxilo del compuesto [II-1-6] según un procedimiento convencional. Por ejemplo, si R^{21b} es un grupo etilo, el compuesto [II-1-7] puede obtenerse haciendo reaccionar el compuesto [II-1-6] con dietilacetato de N,N-dimetilformamida a condiciones de temperatura ambiente a bajo calentamiento en hexano, cloroformo, cloruro de metileno, acetato de etilo, tolueno, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, sulfóxido de dimetilo, N,N-dimetilformamida, acetonitrilo y similares, solo o un disolvente mixto de los mismos.

etapa 7

45 El compuesto [II-1-8] puede obtenerse introduciendo un sustituyente R^2 o un precursor del mismo en el compuesto [II-1-7] según un procedimiento convencional. Por ejemplo, si se introduce un grupo terc-butilacetileno, el compuesto [II-1-8] puede obtenerse haciendo reaccionar el compuesto [II-1-7] con terc-butilacetileno a condiciones de temperatura ambiente a bajo calentamiento en presencia de un catalizador de paladio tal como dicloruro [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II), tetraquis(trifenilfosfina)paladio, dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II), acetato de paladio-trifenilfosfina y similares, una base tal como acetato de potasio, carbonato de potasio, hidrogenocarbonato de potasio, hidrogenocarbonato de sodio, fosfato de potasio, trietilamina, diisopropiletilamina, hidrogenofosfato de sodio, carbonato de cesio y similares, y yoduro de cobre en hexano, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, acetonitrilo, 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, tolueno, agua y similares, solo o un disolvente mixto de los mismos.

etapa 8

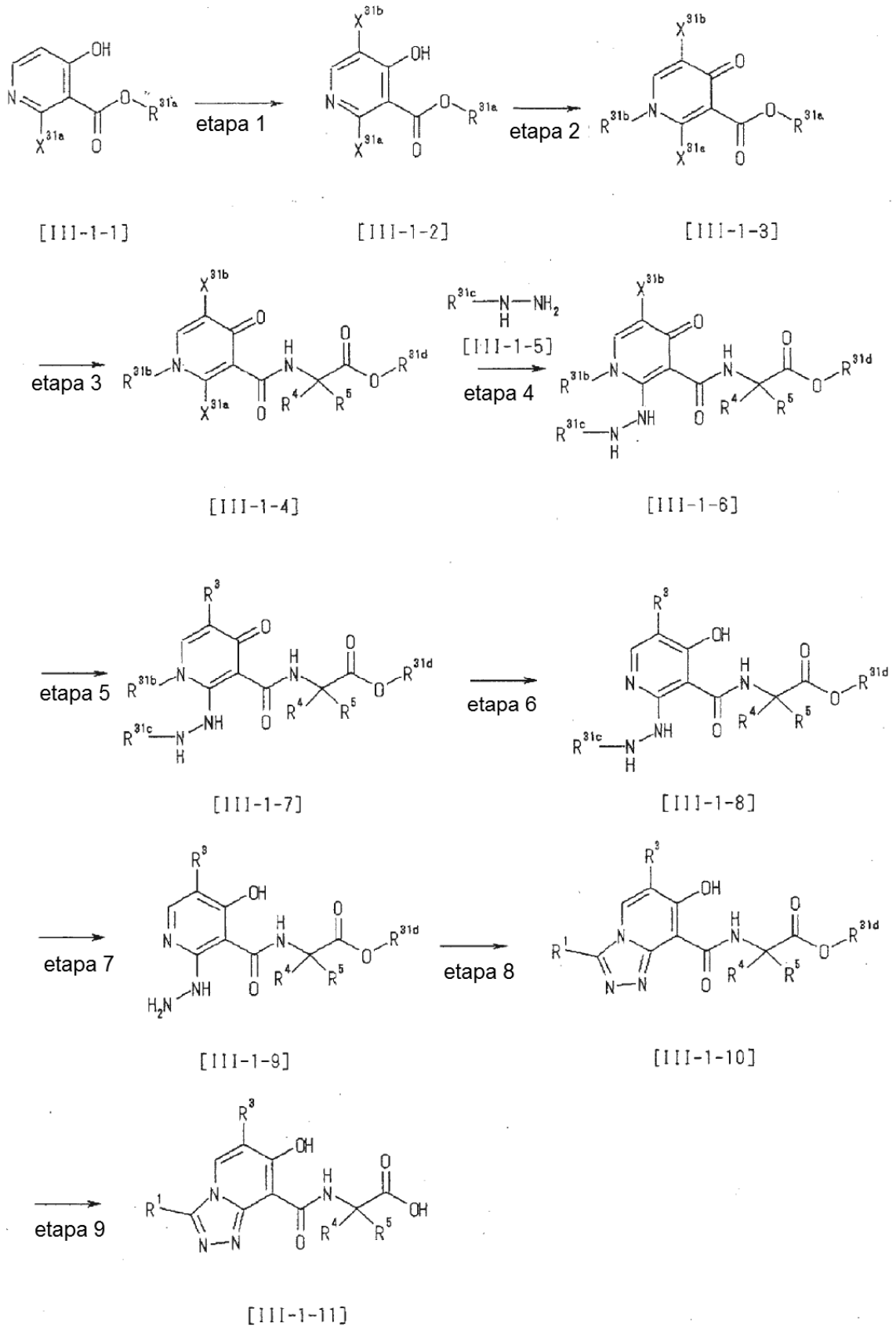
El compuesto [II-1-9] puede obtenerse por desprotección del grupo protector de hidroxilo R^{21a} del compuesto [II-1-8] del mismo modo que en el procedimiento de producción I-2, etapa 4.

etapa 9

- 5 El compuesto [II-1-10] puede obtenerse a partir del compuesto [II-1-9] del mismo modo que en el procedimiento de producción I-3, etapa 3.

- 10 En este procedimiento de producción se ha descrito un procedimiento de producción cuando R^1 es un átomo de hidrógeno. Si R^1 es el sustituyente anteriormente mencionado y distinto de un átomo de hidrógeno, puede usarse dimetilacetal de N,N-dimetilformamida sustituido con un sustituyente deseado en lugar de dimetilacetal de N,N-dimetilformamida en la etapa 4, y la etapa 5 y las siguientes pueden realizarse mediante un procedimiento similar al procedimiento descrito en este procedimiento de producción.

Procedimiento de producción III-1



en las que R^{31a} y R^{31d} son cada uno un grupo protector de carboxilo tal como un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo bencilo, un grupo terc-butilo y similares, R^{31b} y R^{31c} son cada uno un grupo protector de amino tal como un grupo benciloxycarbonilo, un grupo terc-butoxicarbonilo, un grupo bencilo y similares, X^{31a} y X^{31b} son cada uno un átomo de halógeno tal como un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo y similares, un grupo saliente tal como un grupo p-toluenosulfoniloxi, un grupo metanosulfoniloxi, un grupo trifluorometanosulfoniloxi y similares, y otros símbolos son como se ha descrito anteriormente.

5

etapa 1

El compuesto [III-1-2] puede obtenerse introduciendo un grupo saliente X^{31b} según un procedimiento convencional en el compuesto [III-1-1] obtenido desprotegiendo R^{11b} del compuesto [I-1-4] del mismo modo que en el procedimiento de producción I-2, etapa 4. Por ejemplo, si X^{31b} es un átomo de bromo, el compuesto [III-1-2] puede obtenerse haciendo reaccionar el compuesto [III-1-1] con bromo o N-bromosuccinimida bajo condiciones de baja temperatura a calentamiento en hexano, cloroformo, cloruro de metileno, acetato de etilo, tolueno, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, acetonitrilo, agua y similares, solo o un disolvente mixto de los mismos.

10

etapa 2

El compuesto [III-1-3] puede obtenerse introduciendo R^{31b} en el compuesto [III-1-2] según un procedimiento convencional. Por ejemplo, si R^{31b} es un grupo bencilo, el compuesto [III-1-3] puede obtenerse haciendo reaccionar el compuesto [III-1-2] con cloruro de bencilo o bromuro de bencilo en presencia de una base tal como carbonato de potasio, terc-butóxido de potasio, hidruro de sodio, carbonato de cesio y similares, en acetato de etilo, cloroformo, tolueno, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, sulfóxido de dimetilo, N,N-dimetilformamida, acetonitrilo, agua y similares, solo o un disolvente mixto de los mismos.

15

20

etapa 3 y etapa 4

[III-1-6] puede obtenerse desprotegiendo R^{31a} del compuesto [III-1-3] del mismo modo que en el procedimiento de producción I-1, etapa 7, convirtiendo el compuesto en cloruro de ácido según un procedimiento convencional, haciendo reaccionar el cloruro de ácido con un derivado de glicina representado por $H_2NC(R^4)(R^5)COOR^{31d}$ en presencia de una base tal como trietilamina, diisopropiletilamina, piridina y similares, bajo condiciones de baja temperatura a calentamiento en hexano, cloroformo, cloruro de metileno, acetato de etilo, tolueno, tetrahidrofurano y similares, solo o un disolvente mixto de los mismos, dando el compuesto [III-1-4], y haciendo reaccionar el compuesto con el compuesto [III-1-5] bajo condiciones de baja temperatura a calentamiento en presencia de una base tal como trietilamina, diisopropiletilamina, piridina y similares, en hexano, cloroformo, cloruro de metileno, acetato de etilo, tolueno, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano y similares, solo o un disolvente mixto de los mismos.

25

30

etapa 5

El compuesto [III-1-7] puede obtenerse a partir del compuesto [III-1-6] del mismo modo que en el procedimiento de producción I-2, etapa 1.

etapa 6

El compuesto [III-1-8] puede obtenerse por desprotección de R^{31b} del compuesto [III-1-7] del mismo modo que en el procedimiento de producción I-2, etapa 4.

35

etapa 7

El compuesto [III-1-9] puede obtenerse eliminando el grupo protector de amino R^{31c} del compuesto [III-1-8] según un procedimiento convencional. Por ejemplo, si R^{31c} es un grupo terc-butoxicarbonilo, el compuesto [III-1-9] puede obtenerse agitando bajo condiciones de baja temperatura a temperatura ambiente en presencia de un ácido tal como cloruro de hidrógeno, ácido sulfúrico, bromuro de hidrógeno, ácido fosfórico, ácido acético, ácido trifluoroacético y similares, en hexano, cloroformo, cloruro de metileno, acetato de etilo, tolueno, metanol, etanol, 2-propanol, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, acetonitrilo, agua y similares, solo o un disolvente mixto de los mismos.

40

etapa 8.

El compuesto [III-1-10] puede obtenerse a partir del compuesto [III-1-9] del mismo modo que en el procedimiento de producción I-1, etapa 5.

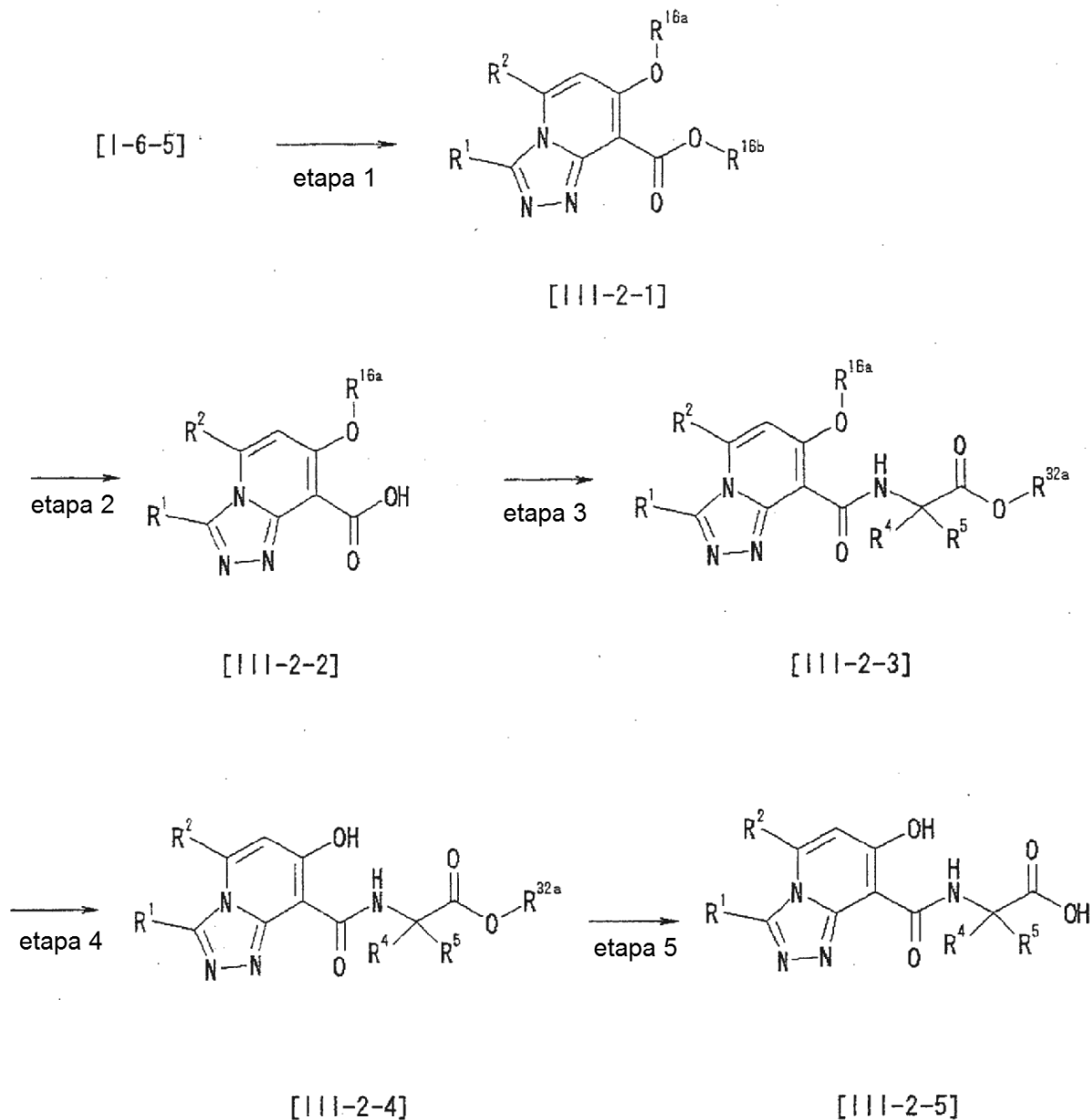
45

etapa 9

El compuesto [III-1-11] puede obtenerse eliminando el grupo protector de carboxilo del compuesto [III-1-10] del mismo modo que en el procedimiento de producción I-1, etapa 7.

50

Procedimiento de producción III-2



en las que R^{32a} es un grupo protector de carboxilo tal como un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo bencilo, un grupo terc-butilo y similares, y otros símbolos son como se han definido anteriormente.

5 etapa 1

El compuesto [III-2-1] puede obtenerse a partir del compuesto [I-6-5] del mismo modo que en el procedimiento de producción I-1, etapa 5.

etapa 2

10 El compuesto [III-2-2] puede obtenerse eliminando el grupo protector de carboxilo del compuesto [III-2-1] del mismo modo que en el procedimiento de producción I-1, etapa 7.

etapa 3

El compuesto [III-2-3] puede obtenerse condensando el compuesto [III-2-2] con un derivado de glicina representado por H₂NC(R⁴)(R⁵)COOR^{32a} del mismo modo que en el procedimiento de producción I-2, etapa 3.

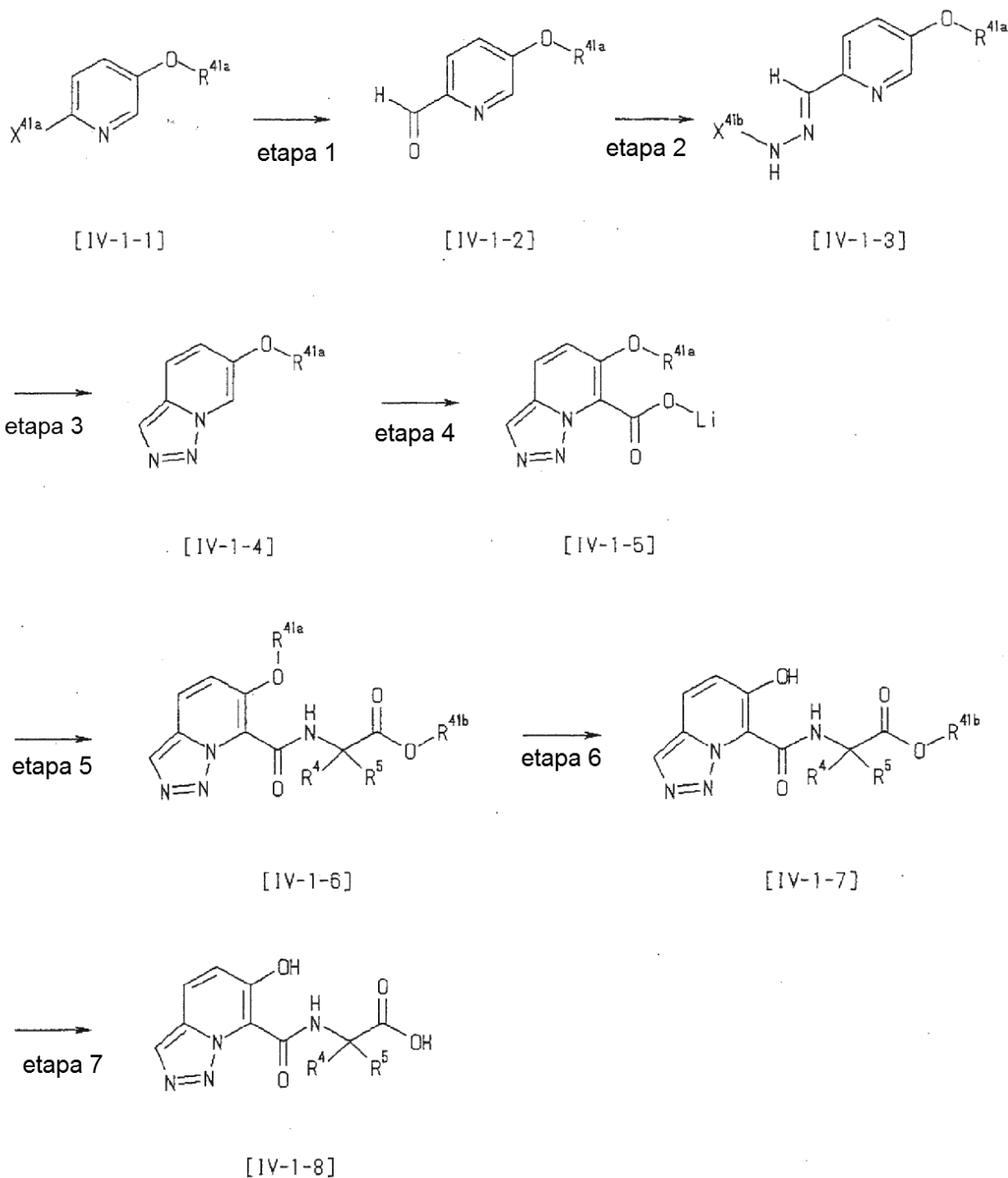
etapa 4

El compuesto [III-2-4] puede obtenerse por desprotección de R^{16a} del compuesto [III-2-3] del mismo modo que en el procedimiento de producción I-2, etapa 4.

etapa 5

5 El compuesto [III-2-5] puede obtenerse eliminando el grupo protector de carboxilo del compuesto [III-2-4] del mismo modo que en el procedimiento de producción I-1, etapa 7.

Procedimiento de producción IV-1



10 en las que R^{41a} es un grupo protector de hidroxilo tal como un grupo acetilo, un grupo bencilo, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo isopropilo, un grupo trimetilsililo, un grupo trietilsililo, un grupo terc-butildimetilsililo, un grupo

trisopropilsililo, un grupo terc-butildifenilsililo y similares, R^{41b} es un grupo protector de carboxilo tal como un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo bencilo, un grupo terc-butilo y similares, X^{41h} y X^{41b} son cada uno un átomo de halógeno tal como un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo y similares, un grupo saliente tal como un grupo p-toluenosulfonilo, un grupo metanosulfonilo, un grupo trifluorometanosulfonilo, un grupo p-toluenosulfonilo, un grupo metanosulfonilo y similares, y otros símbolos son como se han definido anteriormente.

5

etapa 1

El compuesto [IV-1-2] puede obtenerse convirtiendo el grupo saliente X^{41a} del compuesto [IV-1-1] en un grupo formilo según un procedimiento convencional. El compuesto [IV-1-2] puede obtenerse haciendo reaccionar el compuesto [IV-1-1] con un reactivo metálico orgánico tal como n-butil-litio, sec-butil-litio, diisopropilamida de litio, bis(trimetilsilil)amida de litio, bis(trimetilsilil)amida de sodio, bis(trimetilsilil)amida de potasio, amida de litio, amida de sodio y similares, bajo condiciones de baja temperatura en hexano, benceno, tolueno, tetrahidrofurano, éter dietílico, 1,4-dioxano y similares, solo o un disolvente mixto de los mismos, y luego con N,N-dimetilformamida.

10

etapa 2 y etapa 3

El compuesto [IV-1-4] puede obtenerse haciendo reaccionar el compuesto [IV-1-2] con hidracina que tiene un grupo saliente X^{41b} bajo condiciones de temperatura ambiente a bajo calentamiento en acetato de etilo, cloroformo, tolueno, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, metanol, etanol, isopropanol, sulfóxido de dimetilo, N,N-dimetilformamida, acetonitrilo y similares, solo o un disolvente mixto de los mismos, luego añadiendo una base tal como morfolina, piperidina, pirrolidina y similares, y agitando la mezcla.

15

etapa 4

El compuesto [IV-1-5] puede obtenerse a partir del compuesto [IV-1-4] del mismo modo que en el procedimiento de producción I-1, etapa 1.

20

etapa 5

El compuesto [IV-1-6] puede obtenerse condensando el compuesto [IV-1-5] con un derivado de glicina del mismo modo que en el procedimiento de producción I-2, etapa 3.

25

etapa 6

El compuesto [IV-1-7] puede obtenerse por desprotección de R^{41a} del compuesto [IV-1-6] del mismo modo que en el procedimiento de producción I-2, etapa 4.

etapa 7

El compuesto [IV-1-8] puede obtenerse eliminando el grupo protector de carboxilo del compuesto [IV-1-7] del mismo modo que en el procedimiento de producción I-1, etapa 7.

30

En este procedimiento de producción se ha descrito un procedimiento de producción cuando R^1 es un átomo de hidrógeno. Si R^1 es el sustituyente anteriormente mencionado y distinto de un átomo de hidrógeno, puede usarse N,N-dimetilformamida sustituida con un sustituyente deseado en lugar de N,N-dimetilformamida en la etapa 1, y la etapa 2 y las siguientes pueden realizarse mediante un procedimiento similar al procedimiento descrito en este procedimiento de producción.

35

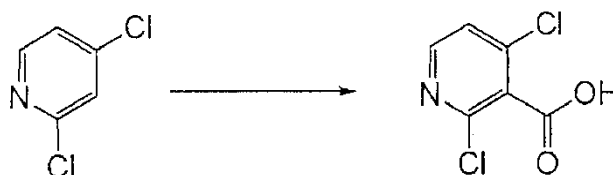
Ejemplos

Ahora, el procedimiento de producción del compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo, se explica específicamente a modo de ejemplos. Sin embargo, la presente invención no está limitada por los ejemplos.

40 Ejemplo 1

Producción de clorhidrato de ácido {[5-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-7-hidroxi[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil]amino}acético

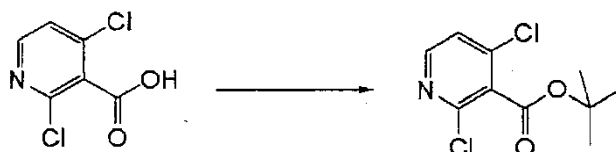
etapa 1-1



Bajo una corriente de nitrógeno se mezclaron diisopropilamina (198 ml) y tetrahidrofurano (1000 ml), y se añadió gota a gota n-butil-litio (2,76 M, 500 ml) bajo enfriamiento en baño de nieve carbónica/hexano. Después de agitar en el baño de nieve carbónica/hexano durante 1 h se añadió gota a gota 2,4-dicloropiridina. Después de agitar bajo enfriamiento en el baño de nieve carbónica/hexano durante 1 h, se insufló dióxido de carbono hasta que el aumento de temperatura cesó mientras que se prevenía una temperatura no inferior a -60 °C. Adicionalmente se insufló dióxido de carbono durante 30 min bajo enfriamiento en el baño de nieve carbónica/hexano, y se añadió gota a gota ácido clorhídrico 4 N (1000 ml). La fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo (cada vez 1000 ml, 500 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El sólido obtenido se suspendió en hexano dando el compuesto descrito en el esquema anteriormente mencionado (243 g, 96 %).

RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 7,74 (1H, d, J = 5,6 Hz), 8,47 (1H, d, J = 5,6 Hz), 14,53 (1H, s a).

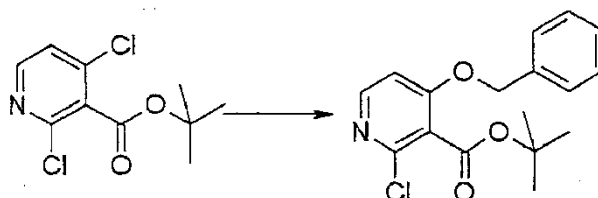
etapa 1-2



El compuesto (234 g) obtenido en la etapa 1-1 y tetrahidrofurano (1200 ml) se mezclaron, y se añadió el complejo de trifluoruro de boro-éter dietílico (8 ml). Entonces se añadió gota a gota 2,2,2-tricloroacetimidato de terc-butilo (361 ml) bajo enfriamiento con hielo. A esta mezcla de reacción se añadieron disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (1200 ml) y agua (1200 ml), y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (1200 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. Se añadió hexano (1800 ml) al residuo obtenido. Se separó material insoluble por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida dando el compuesto descrito en el esquema anteriormente mencionado (326 g) como un producto en bruto.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,63 (9H, s), 7,31 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,31 (1H, d, J = 5,2 Hz).

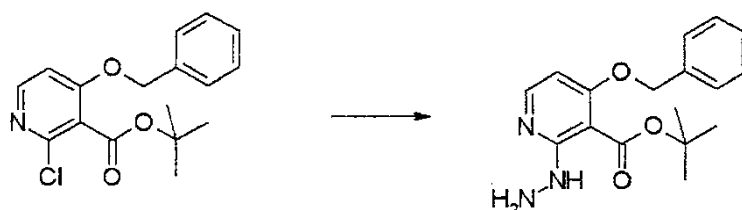
etapa 1-3



Bajo una corriente de nitrógeno se mezclaron hidruro de sodio (suspensión al 60 % de aceite) (58 g) y N,N-dimetilformamida (1000 ml) bajo enfriamiento con hielo. El compuesto (326 g) obtenido en la etapa 1-2 se disolvió en N,N-dimetilformamida (300 ml) y se añadió a la misma. A esta mezcla se añadió una mezcla de alcohol bencílico (136 ml) y N,N-dimetilformamida (200 ml). Después de agitar bajo enfriamiento con hielo durante 15 min se añadió hidruro de sodio (suspensión al 60 % de aceite) (5,2 g). Después de agitar bajo enfriamiento con hielo durante 20 min más se añadió agua (3000 ml) y el sólido precipitado se filtró, y el filtrado se secó a presión reducida a 50 °C durante la noche. El sólido se purificó por cromatografía en columna (eluyente: hexano/acetato de etilo=10/1 - acetato de etilo solo). El sólido obtenido se suspendió adicionalmente en hexano dando el producto objetivo. El filtrado en este momento se concentró, se purificó por cromatografía en columna y se suspendió en hexano dando el producto objetivo. Se combinaron dando el compuesto descrito en el esquema anteriormente mencionado (334 g, rendimiento del 83 %).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,55 (9H, s), 5,17 (2H, s), 6,83 (1H, d, J = 6,0 Hz), 7,32-7,42 (5H, m), 8,24 (1H, d, J = 6,0 Hz).

etapa 1-4

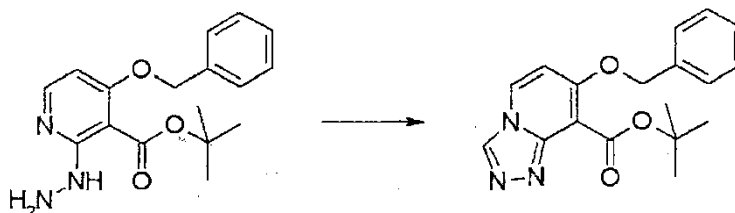


El compuesto (167 g) obtenido en la etapa 1-3, hidracina monohidratada (127 ml) y 1,4-dioxano (1200 ml) se

mezclaron, y la mezcla de reacción se agitó a 94 °C durante 17 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente se añadió acetato de etilo (1700 ml), y la mezcla se lavó sucesivamente con disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (500 ml)/agua (500 ml), disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (250 ml)/agua (250 ml) y disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (200 ml)/agua (200 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. Realizando la operación dos veces, el compuesto descrito en el esquema anteriormente mencionado (266 g) se obtuvo como un producto en bruto.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,42 (9H, s), 3,98 (2H, s a), 5,09 (2H, s), 6,32 (1H, d, J = 5,6 Hz), 7,28-7,45 (5H, m), 7,96 (1H, s a), 8,08 (1H, d, J = 5,6 Hz).

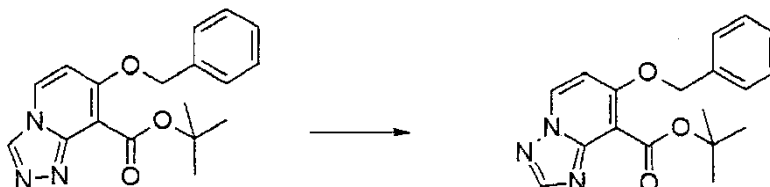
10 etapa 1-5



15 El compuesto (266 g) obtenido del mismo modo que en la etapa 1-4 y ortoformiato de trimetilo (1000 ml) se mezclaron, se añadió ácido p-toluenosulfónico monohidratado (80 g), y la mezcla se agitó a 56 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo obtenido se suspendió en hexano/acetato de etilo=2/1. Además, el residuo se suspendió en disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio/agua =1/1 dando el compuesto descrito en el esquema anteriormente mencionado (209 g, 76 %).

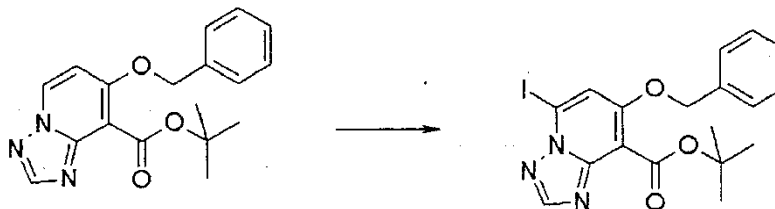
RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 1,49 (9H, s), 5,36 (2H, s), 7,22 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,32-7,50 (5H, m), 8,62 (1H, d, J = 7,6 Hz), 9,13 (1H, s).

etapa 1-6



20 El compuesto (200 g) obtenido en la etapa 1-5 y acetato de etilo (600 ml) se mezclaron, se añadió morfolina (160 ml) y la mezcla se agitó a 74 °C durante 3 h. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, y se añadió agua (600 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (400 ml), las fases orgánicas se combinaron y se lavaron sucesivamente con disolución acuosa al 5 % de hidrogenosulfato de potasio (600 ml) y salmuera saturada. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida dando el compuesto descrito en el esquema anteriormente mencionado (194 g, 97 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,59 (9H, s), 5,28 (2H, s), 6,85 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,33-7,46 (5H, m), 8,29 (1H, s), 8,50 (1H, d, J = 7,6 Hz).

etapa 1-7



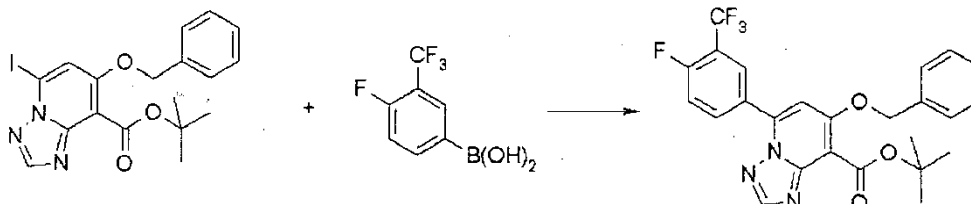
30 Bajo una corriente de nitrógeno, el compuesto (194 g) obtenido en la etapa 1-6 y tetrahidrofurano (600 ml) se mezclaron bajo enfriamiento en un baño de nieve carbónica/hexano, y se añadió gota a gota una disolución de yodo (151 g) en tetrahidrofurano (500 ml). A esta mezcla se añadió gota a gota bis(trimetilsilil)amida de litio 1,6 M (788 ml) mientras que se prevenía una temperatura no inferior a -60 °C. Después de agitar bajo enfriamiento en un baño de nieve carbónica/hexano durante 2 h se añadió gota a gota ácido clorhídrico 4 N-acetato de etilo (315 ml) mientras que se prevenía una temperatura no inferior a -60 °C. A esta mezcla de reacción se añadieron sulfito de sodio (76 g), disolución de cloruro de amonio acuosa saturada (1000 ml), agua (800 ml) y hexano/acetato de etilo=1/1 (1000 ml). La fase orgánica se lavó sucesivamente con disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (500 ml) y salmuera saturada (800 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida dando un

35

producto en bruto. El producto en bruto se suspendió en hexano dando el compuesto descrito en el esquema anteriormente mencionado (188 g, 70 %).

RMN ^1H (DMSO- D_6) δ : 1,46 (9H, s), 5,39 (2H, s), 7,33-7,51 (5H, m), 7,87 (1H, s), 8,43 (1H, s).

etapa 1-8



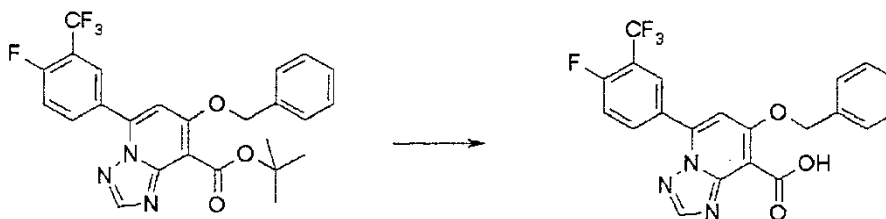
5

El compuesto (60 g) obtenido en la etapa 1-7, ácido 4-fluoro-3-(trifluorometil)fenilborónico (29 g), complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II)-diclorometano (1:1) (5,4 g), fosfato de potasio (113 g) y 1,2-dimetoxietano (600 ml) se mezclaron, y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El sólido obtenido se purificó por cromatografía en columna (eluyente: cloroformo/acetato de etilo=10/1) dando un producto en bruto del compuesto descrito en el esquema anteriormente mencionado. Éste se suspendió en éter diisopropílico/hexano=1/1 (500 ml) dando el compuesto descrito en el esquema anteriormente mencionado (45 g, 70 %).

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,61 (9H, s), 5,33 (2H, s), 6,88 (1H, s), 7,35-7,48 (6H, m), 8,04 (1H, dd, $J = 6,7, 2,1$ Hz), 8,11-8,15 (1H, m), 8,31 (1H, s).

15

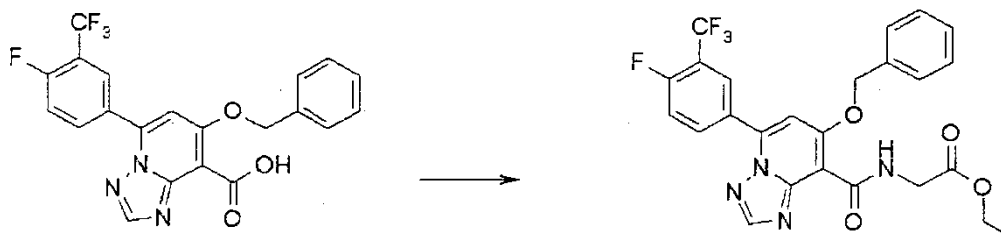
etapa 1-9



El compuesto (45 g) obtenido en la etapa 1-8 y 1,4-dioxano (450 ml) se mezclaron, y se añadió disolución acuosa de hidróxido sódico 4 N (116 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar a 100 °C durante 17 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Se añadió agua (450 ml) a la misma, y la mezcla se neutralizó con ácido clorhídrico 6 N (77 ml) bajo enfriamiento con hielo, y el sólido precipitado se recogió por filtración dando el compuesto descrito en el esquema anteriormente mencionado (43 g). RMN ^1H (DMSO- D_6) δ : 5,51 (2H, s), 7,34-7,38 (1H, m), 7,41-7,45 (2H, m), 7,50-7,52 (2H, m), 7,63 (1H, s), 7,80 (1H, dd, $J = 10,5, 8,9$ Hz), 8,40-8,48 (2H, m), 8,48 (1H, s).

20

etapa 1-10



25

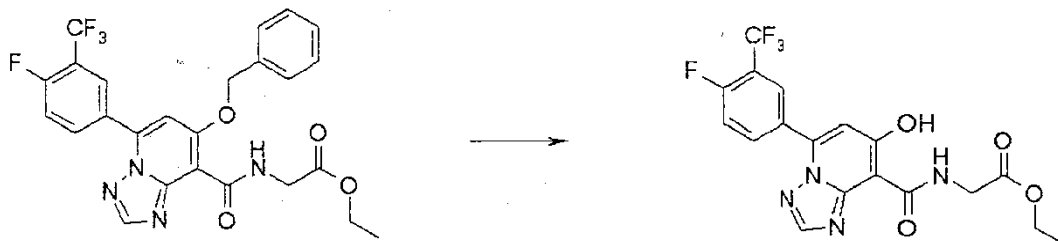
El compuesto (43 g) obtenido en la etapa 1-9, clorhidrato de éster etílico de glicina (15 g), 1-hidroxibenzotriazol hidratado (17 g) y N,N-dimetilformamida (430 ml) se mezclaron, y se añadieron trietilamina (15 ml) y clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (21 g) a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 h se añadieron agua (860 ml) y disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (215 ml), y el sólido precipitado se recogió por filtración dando el compuesto descrito en el esquema anteriormente mencionado (43 g, 84 %).

30

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,33 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 4,28 (2H, q, $J = 7,1$ Hz), 4,35 (2H, d, $J = 4,8$ Hz), 5,47 (2H, s), 6,95 (1H, s), 7,32-7,43 (4H, m), 7,54 (2H, d, $J = 7,3$ Hz), 8,01 (1H, dd, $J = 6,4, 2,0$ Hz), 8,10-8,14 (1H, m), 8,31 (1H, s), 9,72 (1H, t, $J = 4,8$ Hz).

35

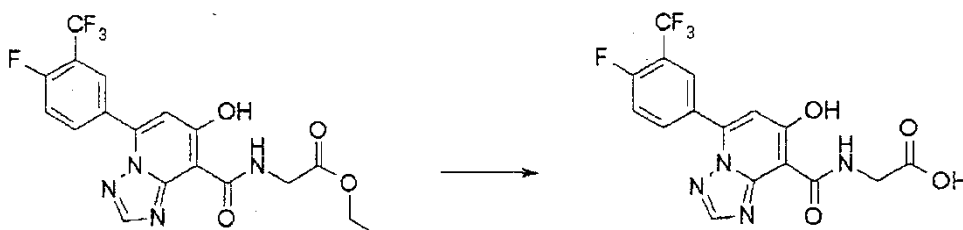
etapa 1-11



El compuesto (43 g) obtenido en la etapa 1-10 y ácido trifluoroacético (430 ml) se mezclaron y, después de agitar a 80 °C durante 6 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Se añadieron metanol (86 ml) y agua (430 ml) al residuo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, y el sólido precipitado se recogió por filtración. Éste se purificó por cromatografía en columna (eluyente: cloroformo/acetato de etilo=10/1) dando el compuesto descrito en el esquema anteriormente mencionado (28 g, 79 %).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,34 (3H, t, J = 7,3 Hz), 4,30 (2H, q, J = 7,3 Hz), 4,33 (2H, d, J = 5,2 Hz), 6,87 (1H, s), 7,41 (1H, dd, J = 9,7, 8,9 Hz), 8,16-8,20 (1H, m), 8,24 (1H, dd, J = 6,9, 2,4 Hz), 8,26 (1H, s), 10,15 (1H, t, J = 5,2 Hz), 14,13 (1H, s).

etapa 1-12



El compuesto (27 g) obtenido en la etapa 1-11 y 2-propanol (540 ml) se mezclaron, y se añadió disolución acuosa de hidróxido de litio 4 N (64 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar a 70 °C durante 1 h se añadió ácido clorhídrico 6 N (43 ml). Ésta se dejó enfriar gradualmente con agitación y precipitaron cristales a 37 °C. Se añadió agua (270 ml) y los cristales se recogieron por filtración dando el compuesto descrito en el esquema anteriormente mencionado (22 g, 87 %).

RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 4,24 (2H, d, J = 5,6 Hz), 7,30 (1H, s), 7,77 (1H, dd, J = 10,5, 9,3 Hz), 8,36-8,40 (1H, m), 8,47 (1H, d, J = 6,9 Hz), 8,60 (1H, s), 9,97 (1H, s a), 14,38 (1H, s a).

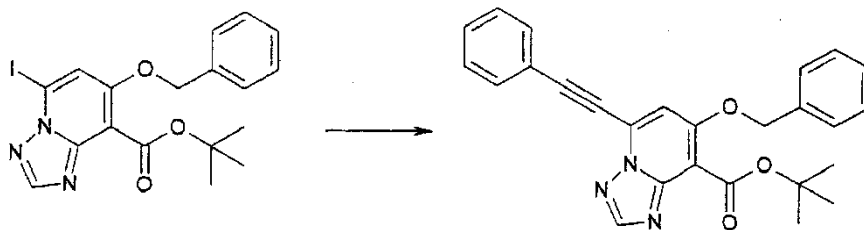
El compuesto obtenido se convirtió en clorhidrato según un procedimiento convencional dando el compuesto del Ejemplo 1.

RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 4,25 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 7,31 (s, 1H), 7,73-7,82 (m, 1H), 8,34-8,43 (m, 1H), 8,43-8,51 (m, 1H), 8,61 (s, 1H), 9,99 (t, 1H, J = 5,6 Hz).

Ejemplo 2

Producción de clorhidrato de ácido [(7-hidroxi-5-fenil[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil)amino]acético

etapa 2-1

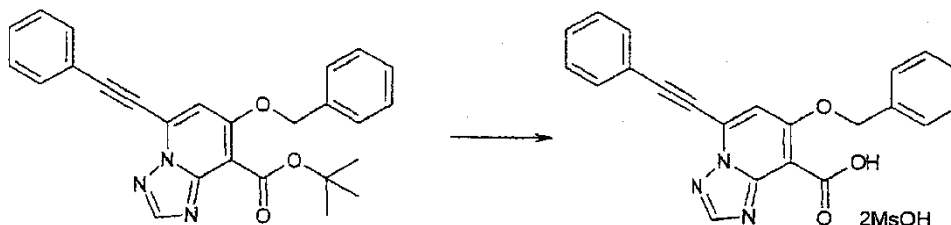


El compuesto (5,00 g) obtenido en la etapa 1-7, tolueno (35 ml) y fenilacetileno (1,34 ml) se mezclaron, y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (0,233 g), yoduro de cobre (0,063 g) y trietilamina (1,85 ml) se añadieron sucesivamente bajo enfriamiento con hielo. Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 h se añadió amoniaco acuoso al 5 % (35 ml) a la mezcla de reacción. La fase orgánica se lavó adicionalmente sucesivamente con amoniaco acuoso al 5 %, disolución de cloruro de amonio acuosa saturada y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio

anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (eluyente: hexano/acetato de etilo=3/1 - 1/1). El compuesto obtenido se suspendió en hexano dando el compuesto descrito en el esquema anteriormente mencionado (3,84 g, 82 %).

5 RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 1,48 (9H, s), 5,42 (2H, s), 7,36 (1H, tt, J = 7,1, 1,8 Hz), 7,40-7,45 (2H, m), 7,48 (2H, dt, J = 7,0, 1,9 Hz), 7,51-7,58 (3H, m), 7,72 (2H, dd, J = 7,7, 1,6 Hz), 7,78 (1H, s), 8,49 (1H, s).

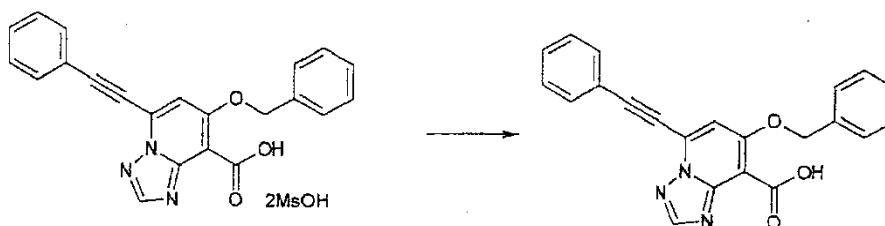
etapa 2-2



10 El compuesto (3,84 g) obtenido en la etapa 2-1, tolueno (29 ml) y acetato de etilo (9,5 ml) se mezclaron, se añadió gota a gota una mezcla de ácido metanosulfónico (2,34 ml) y acetato de etilo (2,34 ml) durante 10 min a temperatura ambiente con agitación. Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 h se añadió acetato de etilo (9,5 ml) a la mezcla de reacción, y el sólido se recogió por filtración dando el compuesto descrito en el esquema anteriormente mencionado (4,94 g, 98 %).

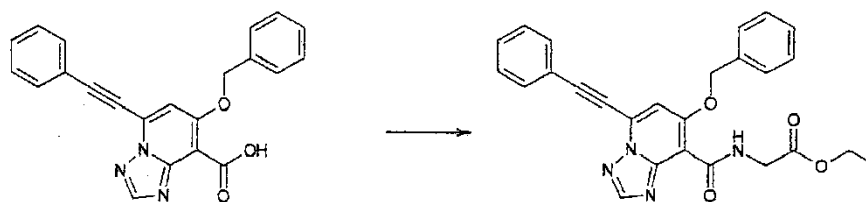
RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 2,38 (6H, s), 5,48 (2H, s), 7,37 (1H, tt, J = 7,2, 1,7 Hz), 7,41-7,45 (2H, m), 7,48-7,52 (2H, m), 7,53-7,62 (3H, m), 7,71-7,75 (2H, m), 7,86 (1H, s), 8,67 (1H, s).

15 etapa 2-3



20 El compuesto (4,94 g) obtenido en la etapa 2-2 y N,N-dimetilformamida (30 ml) se mezclaron a temperatura ambiente, y se añadió gota a gota agua (50 ml) a 0 °C durante 10 min. El sólido precipitado se recogió por filtración dando el compuesto descrito en el esquema anteriormente mencionado (3,20 g, 98 %). RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 5,45 (2H, s), 7,36 (1H, tt, J = 7,4, 2:1 Hz); 7,43 (2H, t, J = 7,3 Hz), 7,49 (2H, d, J = 7,5 Hz), 7,52-7,60 (3H, m), 7,72 (2H, dd, J = 6,7, 1,9 Hz), 7,78 (1H, s), 8,51 (1H, s), 13,59 (1H, s).

etapa 2-4

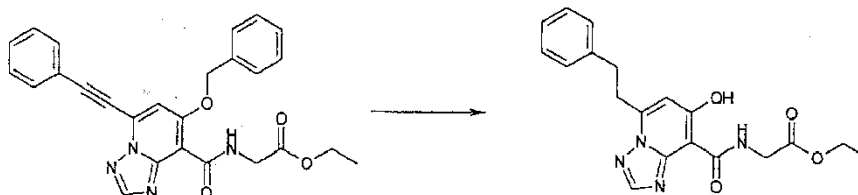


25 El compuesto (3,20 g) obtenido en la etapa 2-3 se hizo reaccionar con clorhidrato de éster etílico de glicina (1,33 g) mediante un procedimiento similar al Ejemplo 1, etapa 1-10, dando el compuesto descrito en el esquema anteriormente mencionado (3,38 g, 81 %).

RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 1,21 (3H, t, J = 7,1 Hz), 4,10 (2H, d, J = 5,7 Hz), 4,13 (2H, q, J = 7,5 Hz), 5,44 (2H, s), 7,34 (1H, tt, J = 7,2, 1,7 Hz), 7,38-7,43 (2H, m), 7,52-7,58 (5H, m), 7,71-7,74 (2H, m), 7,75 (1H, s), 8,52 (1H, s), 9,18 (1H, t, J = 5,8 Hz).

30

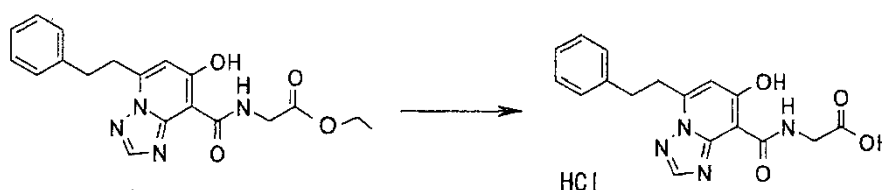
etapa 2-5



- 5 A una disolución del compuesto (3,38 g) obtenido en la etapa 2-4 en tetrahidrofurano (34 ml) y metanol (17 ml) se añadió 5 % paladio-carbón (0,34 g), y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno y presión normal durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (eluyente: cloroformo/metanol=20/0 - 20/1) y se suspendió en hexano/éter diisopropílico=1/1 dando el compuesto descrito en el esquema anteriormente mencionado (2,29 g, 83 %).

RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 1,23 (3H, t, J = 7,2 Hz), 3,12 (2H, t, J = 7,8 Hz), 3,41 (2H, t, J = 7,9 Hz), 4,17 (2H, q, J = 7,1 Hz), 4,29 (2H, d, J = 5,7 Hz), 6,82 (1H, s), 7,18-7,32 (5H, m), 8,58 (1H, s), 9,87 (1H, t, J = 5,6 Hz), 14,12 (1H, s).

10 etapa 2-6



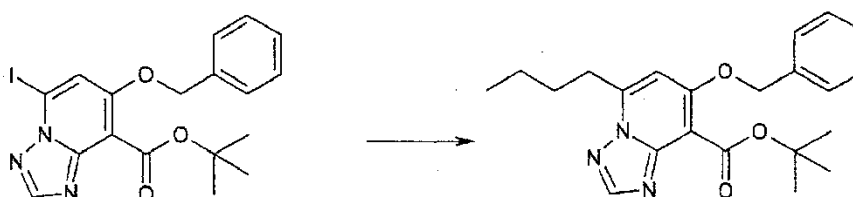
El compuesto (2,28 g) obtenido en la etapa 2-5 se hidrolizó mediante un procedimiento similar a la etapa 1-12, y el compuesto obtenido se convirtió en clorhidrato según un procedimiento convencional dando el compuesto del título (2,16 g).

- 15 RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 3,12 (t, 2H, J = 7,8 Hz), 3,41 (t, 2H, J = 7,8 Hz), 4,21 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 6,81 (s, 1H), 7,14-7,33 (m, 5H), 8,60 (s, 1H), 9,85 (t, 1H, J = 5,6 Hz).

Ejemplo 3

Producción de clorhidrato de ácido [(5-butil-7-hidroxi[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil)amino]acético

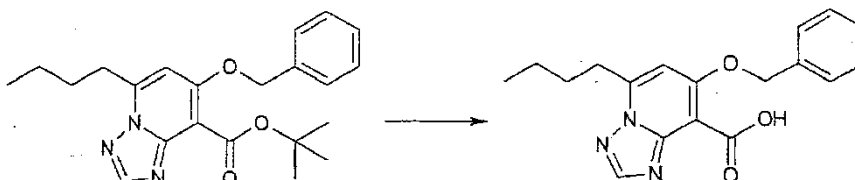
etapa 3-1



- 20 El compuesto (0,2 g) obtenido en la etapa 1-7, complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II)-diclorometano (1:1) (0,011 g), ácido butilborónico (0,050 g), óxido de plata (I) (0,12 g), carbonato de potasio (0,15 g) y tetrahidrofurano (1,6 ml) se mezclaron, y la mezcla se agitó a 80 °C durante 40 h. Se separó material insoluble por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyente: hexano/acetato de etilo=8/2 - 6/4) dando el compuesto descrito en el esquema anteriormente mencionado (0,13 g, 77 %).

25 RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 0,91 (t, 3H, J = 7,7 Hz), 1,28-1,39 (m, 2H), 1,48 (s, 9H), 1,71-1,81 (m, 2H), 3,11 (t, 2H, J = 7,7 Hz), 5,38 (s, 2H), 7,23 (s, 1H), 7,32-7,51 (m, 5H), 8,39 (s, 1H).

etapa 3-2

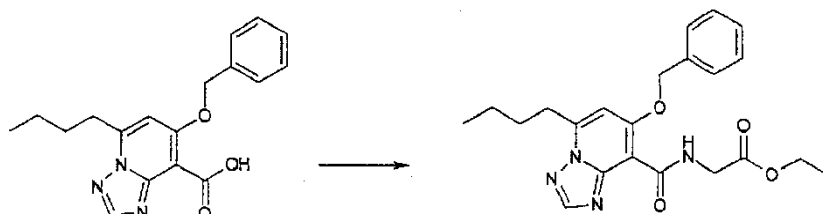


30

El grupo protector de carboxilo del compuesto (53,7 g) obtenido en la etapa 3-1 se eliminó del mismo modo que en la etapa 2-2 dando una forma de ácido carboxílico como una mezcla (69,8 g, 80 %) con ácido metanosulfónico (290 % en moles). La mezcla se trató del mismo modo que en la etapa 2-3 dando el compuesto descrito en el esquema anteriormente mencionado como una mezcla (42,8 g, 99 %) con ácido metanosulfónico (50 % en moles).

- 5 RMN ^1H (DMSO- D_6) δ : 0,91 (t, 3H, J = 7,7 Hz), 1,29-1,40 (m, 2H), 1,71-1,80 (m, 2H), 2,34 (s, 1,5H), 3,14 (t, 2H, J = 7,7 Hz), 5,47 (s, 2H), 7,32-7,45 (m, 4H), 7,48-7,53 (m, 2H), 8,73 (s, 1H).

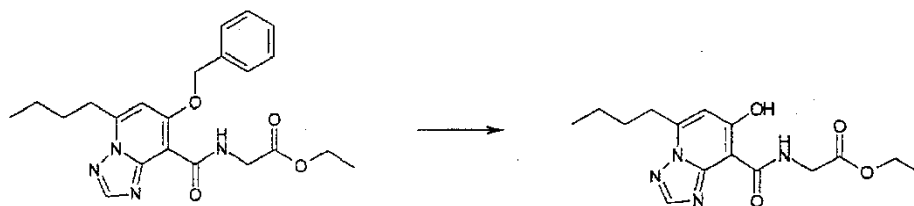
etapa 3-3



- 10 Mediante un procedimiento similar a la etapa 1-10, el compuesto (42,8 g) obtenido en la etapa 3-2 se hizo reaccionar con clorhidrato de éster etílico de glicina (19,3 g) dando el compuesto descrito en el esquema anteriormente mencionado (43,5 g, 92 %).

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 0,94 (t, 3H, J = 7,5 Hz), 1,31 (t, 3H, J = 7,1 Hz), 1,34-1,43 (m, 2H), 1,70-1,79 (m, 2H), 3,11 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 4,26 (q, 2H, J = 7,1 Hz), 4,33 (d, 2H, J = 5,2 Hz), 5,41 (s, 2H), 6,69 (s, 1H), 7,29-7,55 (m, 5H), 8,28 (s, 1H), 9,77 (t, 1H, J = 5,2 Hz).

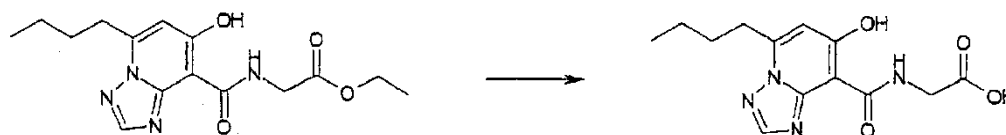
- 15 etapa 3-4



Del mismo modo que en la etapa 2-5, el compuesto descrito en el esquema anteriormente mencionado (5,0 g, 90 %) se obtuvo a partir del compuesto (7,2 g) obtenido en la etapa 3-3.

- 20 RMN ^1H (DMSO- D_6) δ : 0,93 (t, 3H, J = 7,5 Hz), 1,22 (t, 3H, J = 7,3 Hz), 1,33-1,44 (m, 2H), 1,71-1,81 (m, 2H), 3,09 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 4,16 (q, 2H, J = 7,3 Hz), 4,29 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 6,85 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 9,88 (s a, 1H), 14,14 (s, 1H).

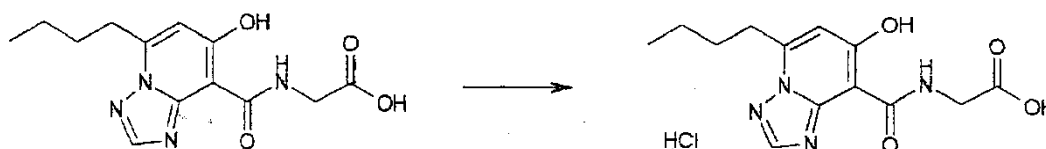
etapa 3-5



- 25 Del mismo modo que en la etapa 1-12, el compuesto descrito en el esquema anteriormente mencionado (4,56 g) se obtuvo a partir del compuesto (4,94 g) obtenido en la etapa 3-4.

RMN ^1H (DMSO- D_6) δ : 0,93 (t, 3H, J = 7,5 Hz), 1,33-1,44 (m, 2H), 1,71-1,80 (m, 2H), 3,10 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 4,20 (d, 2H, J = 5,2 Hz), 6,85 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 9,84 (s a, 1H), 14,26 (s a, 1H).

etapa 3-6



- 30 El compuesto (4,56 g) obtenido en la etapa 3-5 y disolución de ácido clorhídrico 4 N/acetato de etilo (91 ml) se mezclaron, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La suspensión de reacción se concentró a presión reducida, se añadió hexano (100 ml) al residuo y la mezcla se concentró dos veces a presión reducida. Al

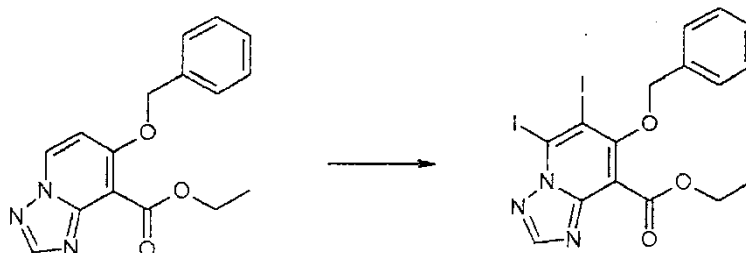
residuo se añadió una disolución mixta (100 ml) de éter dietílico/hexano=1/2 y la mezcla se agitó durante 30 min. El sólido se recogió por filtración dando el compuesto del título (4,88 g, 96 %).

RMN ^1H (DMSO- D_6) δ : 0,93 (t, 3H, J = 7,5 Hz), 1,34-1,44 (m, 2H), 1,71-1,80 (m, 2H), 3,10 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 4,21 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 6,86 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 9,83 (t, 1H, J = 5,6 Hz).

5 Ejemplo 4

Producción de clorhidrato de ácido [(5,6-dietil-7-hidroxi[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil)amino]acético

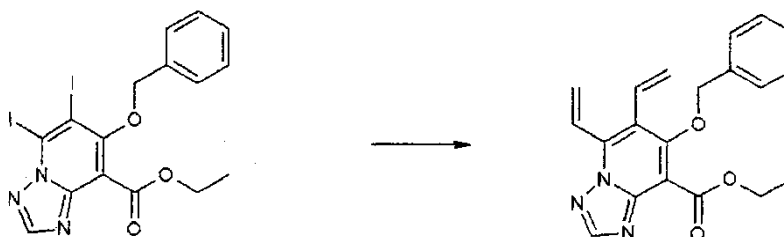
etapa 4-1



- 10 Bajo una corriente de nitrógeno, el compuesto (3,98 g) obtenido del mismo modo que en la etapa 1-6 y tetrahidrofurano (40 ml) se mezclaron, y se añadió gota a gota una disolución de yodo (3,4 g) en tetrahidrofurano (16 ml) bajo enfriamiento con nieve carbónica/etanol desnaturalizado. A esta mezcla se añadió gota a gota bis(trimetilsilil)amida de litio 1 M (26,8 ml) durante 10 min. Después de agitar tal cual durante 2,5 h, la mezcla de reacción se vertió en una mezcla de disolución de cloruro de amonio acuosa saturada (40 ml) y agua (40 ml) bajo enfriamiento con hielo. A esta mezcla se añadió sulfito de sodio (1,7 g), y la fase orgánica se separó de la mezcla.
- 15 La fase orgánica se concentró a presión reducida, el residuo obtenido se combinó con la fase acuosa, y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada (70 ml), se secó sobre sulfato de sodio, el sulfato de sodio se separó por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna. El producto de purificación obtenido se recrystalizó en heptano/cloroforno dando el compuesto descrito en el esquema anteriormente mencionado (0,295 g, 4 %).

- 20 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,38 (t, 3H, J = 7,1 Hz), 4,50 (q, 2H, J = 7,1 Hz), 5,22 (s, 2H), 7,36-7,56 (m, 5H), 8,33 (s, 1H).

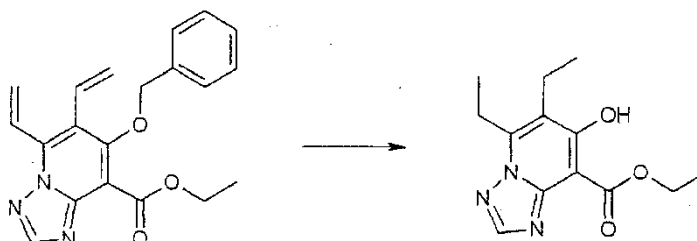
etapa 4-2



Del mismo modo que en el Ejemplo 1, etapa 1-8, el compuesto descrito en el esquema anteriormente mencionado (0,019 g, 30 %) se obtuvo a partir del compuesto (0,1 g) obtenido en la etapa 4-1.

- 25 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,38 (t, 3H, J = 7,1 Hz), 4,50 (q, 2H, J = 7,1 Hz), 5,09 (s, 2H), 5,73 (dd, 1H, J = 17,7, 1,4 Hz), 5,76 (dd, 1H, J = 11,5, 1,4 Hz), 6,05 (dd, 1H, J = 11,5, 1,4 Hz), 6,77 (dd, 1H, J = 17,7, 11,7 Hz), 6,87 (dd, 1H, J = 17,7, 1,2 Hz), 7,14 (dd, 1H, J = 17,7, 11,5 Hz), 7,35-7,44 (m, 5H), 8,37 (s, 1H).

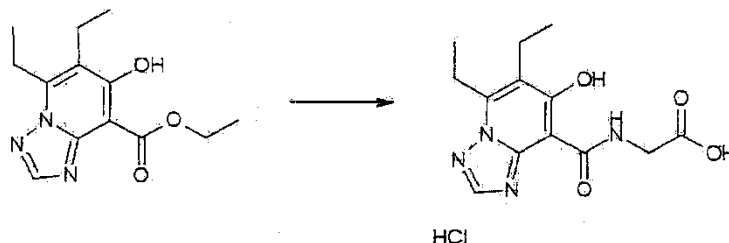
etapa 4-3



- 30 Del mismo modo que en el Ejemplo 2, etapa 2-5, el compuesto descrito en el esquema anteriormente mencionado (0,020 g, 75 %) se obtuvo a partir del compuesto (0,036 g) obtenido en la etapa 4-2.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,23 (t, 3H, J = 7,5 Hz), 1,36 (t, 3H, J = 7,5 Hz), 1,52 (t, 3H, J = 7,3 Hz), 2,78 (q, 2H, J = 7,5 Hz), 3,25 (q, 2H, J = 7,5 Hz), 4,64 (q, 2H, J = 7,3 Hz), 8,26 (s, 1H), 13,10 (s, 1H).

etapa 4-4



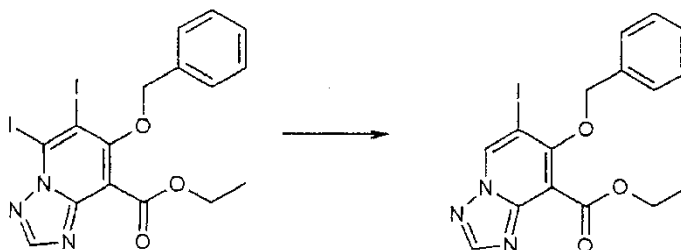
- 5 El compuesto (0,020 g) obtenido en la etapa 4-3 y 2-metoxietanol (2 ml) se mezclaron, y se añadió glicina sal de sodio (0,030 g). Después de agitar a 130 °C durante 1,5 h, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente. Se añadieron ácido clorhídrico 1 N (0,34 ml) y agua (10 ml) a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó. El precipitado se recogió por filtración y se secó a presión reducida. Al sólido obtenido se añadieron acetato de etilo (1 ml) y ácido clorhídrico 4 N-acetato de etilo (0,1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. El sólido se recogió por filtración dando el compuesto del título (0,052 mg, 67 %).

RMN ^1H (DMSO-D_6) δ : 1,15 (t, 3H, J = 7,5 Hz), 1,29 (t, 3H, J = 7,5 Hz), 2,72 (q, 2H, J = 7,5 Hz), 3,20 (q, 2H, J = 7,6 Hz), 4,21 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 8,52 (s, 1H), 9,95 (t, 1H, J = 5,6 Hz).

Ejemplo 5

Producción de clorhidrato de ácido [(7-hidroxi-6-fenil[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil)amino]acético

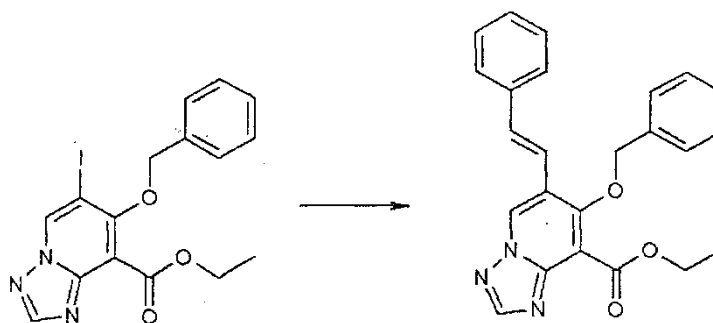
15 etapa 5-1



- 20 El compuesto (1,31 g) obtenido mediante un procedimiento similar al Ejemplo 4, etapa 4-1, tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,137 g) y tetrahidrofurano (15 ml) se mezclaron, y se añadió hidruro de tri-n-butilestaño (0,7 ml) bajo enfriamiento con hielo. Después de agitar bajo enfriamiento con hielo durante 20 min, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min, y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (eluyente: hexano/acetato de etilo=10/0 - 1/1) dando el compuesto descrito en el esquema anteriormente mencionado (0,44 g, 44 %).

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,39 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 4,51 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 5,23 (s, 2H), 7,36-7,56 (m, 5H), 8,31 (s, 1H), 8,99 (s, 1H).

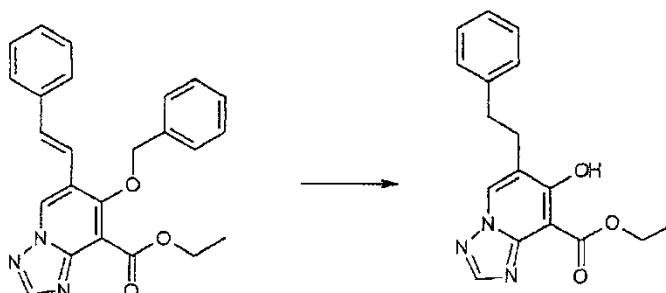
25 etapa 5-2



Del mismo modo que en el Ejemplo 1, etapa 1-8, el compuesto descrito en el esquema anteriormente mencionado (0,078 g, 109 %) se obtuvo a partir del compuesto (0,070 g) obtenido en la etapa 5-1. RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,43 (t, 3H, J = 7,1 Hz), 4,54 (q, 2H, J = 7,1 Hz), 5,17 (s, 2H), 7,13 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 7,29-7,45 (m, 11H), 8,34 (s, 1H), 8,80 (s,

1H).

etapa 5-3



5 Del mismo modo que en el Ejemplo 2, etapa 2-5, el compuesto descrito en el esquema anteriormente mencionado (0,037 g, 72 %) se obtuvo a partir del compuesto (0,070 g) obtenido en la etapa 5-2.

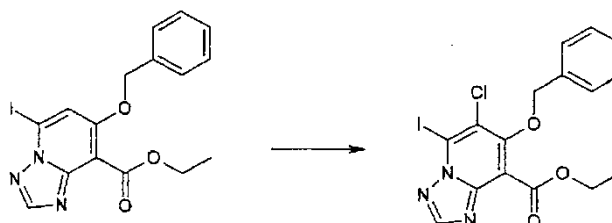
RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,54 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 3,00 (s, 4H), 4,66 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 7,16-7,31 (m, 5H), 8,20 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 13,17 (s, 1H).

10 El compuesto obtenido en esta etapa se convirtió en clorhidrato del mismo modo que en el Ejemplo 4, etapa 4-4 y según un procedimiento convencional dando el compuesto del título. RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 2,93 (s, 4H), 4,22 (d, 2H, J = 5,7 Hz), 7,19 (tt, 1H, J = 7,1, 1,8 Hz), 7,23-7,31 (m, 4H), 8,50 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 9,97 (s, 1H).

Ejemplo 6

Producción de clorhidrato de ácido [(5-butil-6-cloro-7-hidroxi[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil)amino]acético

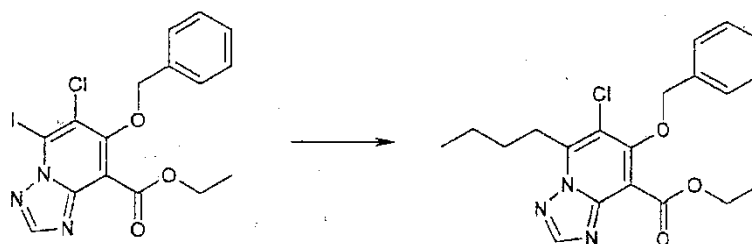
etapa 6-1



15 El compuesto (200 mg) obtenido mediante un procedimiento similar al Ejemplo 4, etapa 4-1, hexafluoroetano (224 mg) y tetrahidrofurano (4,0 ml) se mezclaron, y se añadió bis(trimetilsilil)amida de litio (0,473 ml) a -78 °C. Después de agitar a -78 °C durante 2 h, la mezcla se calentó lentamente a -40 °C. A partir de aquí, la mezcla se añadió gota a gota a disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y se añadió acetato de etilo. La fase orgánica se separó de la mezcla, y la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron dos veces con salmuera saturada, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. El residuo concentrado se purificó por cromatografía en columna (eluyente: hexano/acetato de etilo=3/1 - 2/1) dando un producto en bruto (180 mg) que contiene el compuesto descrito en el esquema anteriormente mencionado como componente principal.

20

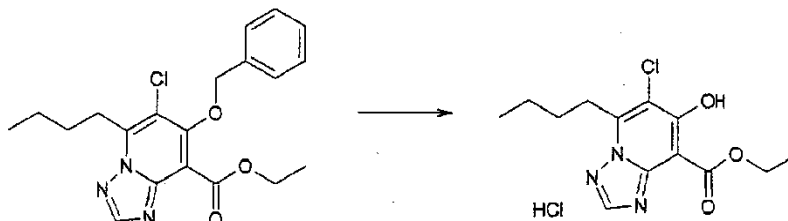
etapa 6-2



25 Del mismo modo que en el Ejemplo 3, etapa 3-1, el compuesto descrito en el esquema anteriormente mencionado (71 mg) se obtuvo a partir del compuesto (180 mg) obtenido en la etapa 6-1.

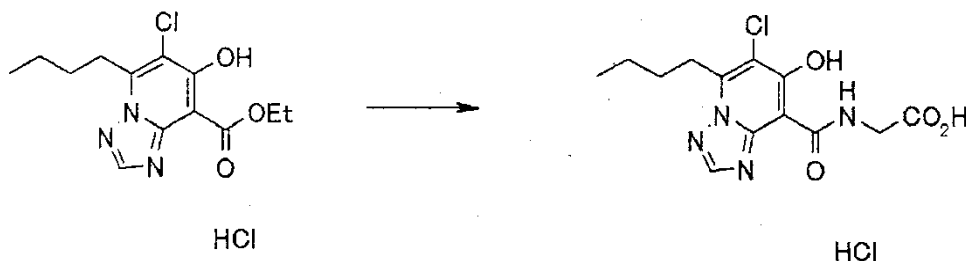
RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 0,94 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,28 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,37-1,47 (2H, m), 1,68-1,75 (2H, m), 3,32-3,37 (2H, m), 4,37 (2H, q, J = 7,1 Hz), 5,19 (2H, s), 7,37-7,52 (5H, m), 8,57 (1H, s).

etapa 6-3



5 El compuesto (70 mg) obtenido en la etapa 6-2 y ácido trifluoroacético (1 ml) se mezclaron, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. A esta mezcla de reacción se añadió cloroformo y la mezcla se concentró a presión reducida. Al residuo concentrado se añadió ácido clorhídrico 4 N-acetato de etilo (1 ml) y la mezcla se agitó. Se añadió hexano (3 ml) y la mezcla se agitó. El sólido se recogió por filtración dando el compuesto descrito en el esquema anteriormente mencionado (50 mg, 83 %). RMN ^1H (DMSO- D_6) δ : 0,92 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,31 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,37-1,45 (2H, m), 1,62-1,69 (2H, m), 3,17 (2H, t, J = 7,7 Hz), 4,35 (2H, q, J = 7,1 Hz), 8,69 (1H, s).

etapa 6-4



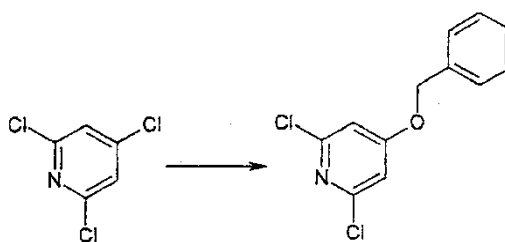
10 Del mismo modo que en el Ejemplo 4, etapa 4-4, el compuesto descrito en el esquema anteriormente mencionado (48 mg, 88 %) se obtuvo a partir del compuesto (50 mg) obtenido en la etapa 6-3.

RMN ^1H (DMSO- D_6) δ : 0,93 (t, 3H, J = 7,3 Hz), 1,36-1,47 (m, 2H), 1,64-1,72 (m, 2H), 3,15-3,28 (m, 2H), 4,15 (d, 2H, J = 2,8 Hz), 8,74 (s a, 1H), 10,20 (s a, 1H).

15 Ejemplo 7

Producción de clorhidrato de ácido [(7-hidroxi-2-metil-5-fenetil[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil)amino]acético

etapa 7-1

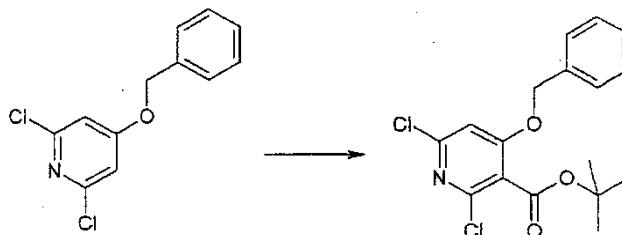


20 Se mezclaron 2,4,6-tricloropiridina (50 g) y N,N-dimetilformamida (400 ml), y se añadió hidruro de sodio (suspensión al 60 % de aceite) (11,5 g) en porciones bajo enfriamiento con hielo. A esta mezcla se añadió gota a gota bajo enfriamiento con hielo alcohol bencílico (28 ml) durante 40 min, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 3 h. Se añadió gota a gota agua (550 ml) bajo enfriamiento con hielo y el sólido resultante se recogió por filtración dando el compuesto descrito en el esquema anteriormente mencionado (50 g, 72 %).

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 5,11 (s, 2H), 6,86 (s, 2H), 7,36-7,46 (m, 5H).

25

etapa 7-2

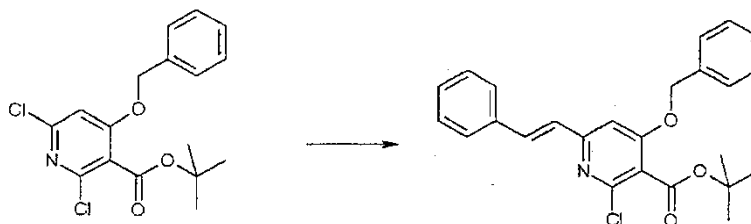


5 Bajo enfriamiento en un baño de nieve carbónica/acetona se mezclaron tetrahidrofurano (250 ml) y n-butil-litio (1,65 M, 119 ml), una disolución del compuesto (50 g) obtenido en la etapa 7-1 en tetrahidrofurano (110 ml) se añadió gota a gota durante 30 min. A esta mezcla se añadió gota a gota una disolución de dicarbonato de di-terc-butilo (45 ml) en tetrahidrofurano (100 ml) durante 1 h, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 min. Se añadió agua (450 ml) para extinguir la reacción, se añadió acetato de etilo (200 ml) para separar la fase orgánica y la fase orgánica se lavó con agua (200 ml) y salmuera saturada (200 ml). La fase orgánica se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyente: hexano/acetato de etilo=50/0 - 11/1) y el sólido

10 obtenido se suspendió adicionalmente en hexano (100 ml) dando el compuesto descrito en el esquema anteriormente mencionado (15,7 g, 31 %).

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,53 (s, 9H), 5,11 (s, 2H), 6,86 (s, 1H), 7,32-7,46 (m, 5H).

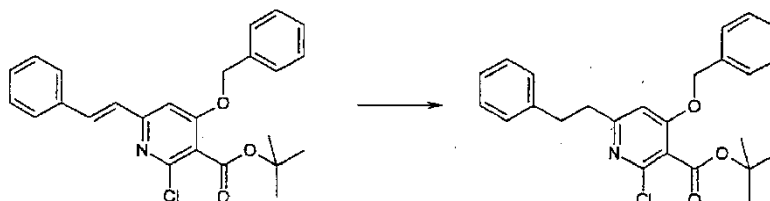
etapa 7-3



15 El compuesto (15 g) obtenido en la etapa 7-2 y 1,4-dioxano (150 ml) se mezclaron, se añadieron carbonato de potasio (18 g), ácido fenilvinilbórico (7,1 g), complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II)-diclorometano (1:1) (1,8 g) y agua (45 ml) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1,5 h con calentamiento. Se añadió ácido fenilvinilbórico (0,64 g) y la mezcla se agitó durante 1,5 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y se añadieron agua, acetato de etilo y salmuera saturada para separar la fase orgánica. La fase orgánica se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (eluyente: cloroformo). Al sólido

20 obtenido se añadió alcohol isopropílico (100 ml) y la mezcla se suspendió a 70 °C durante 0,5 h y bajo enfriamiento con hielo dando el compuesto descrito en el esquema anteriormente mencionado (11,5 g, 62 %). RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,55 (s, 9H), 5,21 (s, 2H), 6,87 (s, 1H), 7,01 (d, 1H, J = 15,9 Hz), 7,30-7,44 (m, 8H), 7,56 (d, 2H, J = 7,1 Hz), 7,65 (d, 1H, J = 16,1 Hz).

25 etapa 7-4

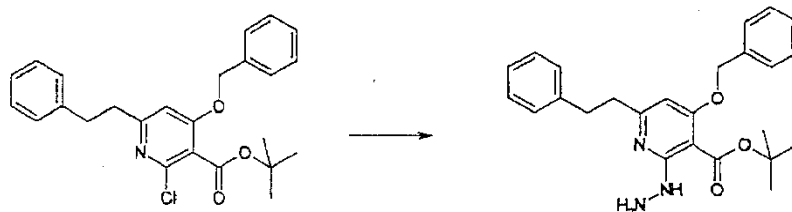


El compuesto (11,5 g) obtenido en la etapa 7-3, acetato de etilo (120 ml) y 2 % platino-carbón (2,5 g) se mezclaron, y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (3,8 kgf /cm²) a temperatura ambiente durante 23 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, y el filtrado se concentró a presión reducida dando el compuesto descrito en

30 el esquema anteriormente mencionado (11,5 g, 100 %).

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,55 (s, 9H), 3,02 (s a, 4H), 5,05 (s, 2H), 6,55 (s, 1H), 7,16-7,41 (m, 10H).

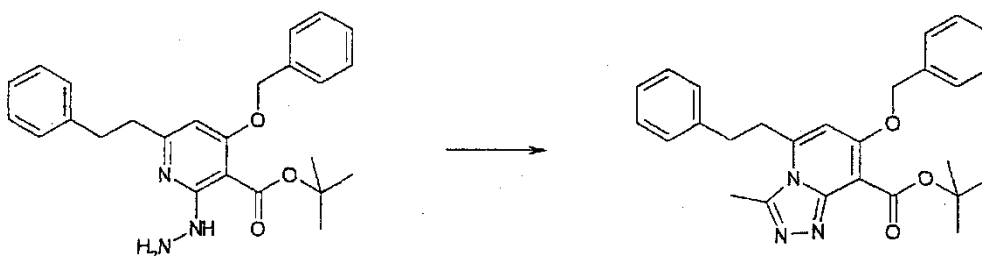
etapa 7-5



Del mismo modo que en el Ejemplo 1, etapa 1-4, el compuesto descrito en el esquema anteriormente mencionado (11,9 g, 104 %) se obtuvo a partir del compuesto (11,5 g) obtenido en la etapa 7-4.

- 5 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,39 (s, 9H), 2,92 (t, 2H, J = 8,2 Hz), 3,03 (t, 2H, J = 8,2 Hz), 4,05 (s a, 2H), 5,00 (s, 2H), 6,10 (s, 1H), 7,16-7,43 (m, 10H), 8,10 (s, 1H).

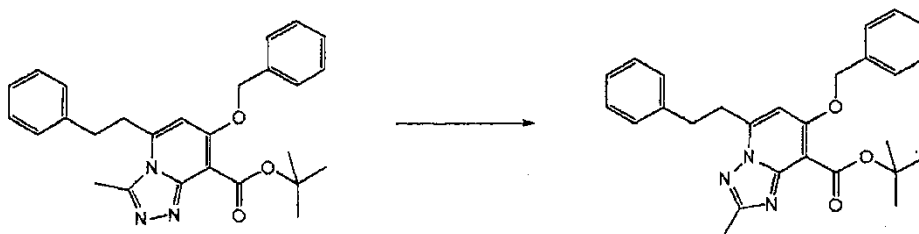
etapa 7-6



- 10 El compuesto (126 mg) obtenido en la etapa 7-5, ácido p-toluenosulfónico monohidrato (50 mg) y ortoformiato de trimetilo (1 ml) se mezclaron, se añadió tolueno (1 ml) y la mezcla se calentó a 60 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se añadió gota a gota a temperatura ambiente a la disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y se añadió acetato de etilo para separar la fase orgánica. La fase orgánica se concentró a presión reducida y el residuo concentrado se purificó por cromatografía en capa fina (eluyente: cloroformo/metanol=9:1) dando el compuesto descrito en el esquema anteriormente mencionado (32 mg, 24 %).

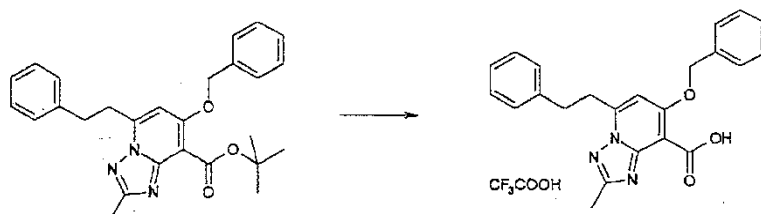
- 15 RMN ¹H (CD₃OD) δ: 1,51 (9H, s), 2,93 (3H, s), 3,06 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,52 (2H, t, J = 7,6 Hz), 5,16 (2H, s), 6,72 (1H, s), 7,14-7,48 (10H, m).

etapa 7-7



- 20 Del mismo modo que en el Ejemplo 1, etapa 1-6, el compuesto descrito en el esquema anteriormente mencionado (29 mg, 53 %) se obtuvo a partir del compuesto (55 mg) obtenido en la etapa 7-6. RMN ¹H (CD₃OD) δ: 1,49 (9H, s), 2,52 (3H, s), 3,13 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,42 (2H, t, J = 7,7 Hz), 5,16 (2H, s), 6,83 (1H, s), 7,15-7,19 (3H, m), 7,24-7,28 (2H, m), 7,32-7,44 (5H, m).

etapa 7-8



- 25 El compuesto (54 mg) obtenido en la etapa 7-7 y cloroformo (0,5 ml) se mezclaron, se añadió ácido trifluoroacético (0,22 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión

reducida, y el residuo se destiló azeotrópicamente con tolueno dando un producto en bruto (69 mg) que contiene el compuesto descrito en el esquema anteriormente mencionado como componente principal.

El compuesto obtenido en esta etapa se trató del mismo modo que en el Ejemplo 1, etapa 1-10 a etapa 1-12, y el compuesto obtenido se convirtió en clorhidrato mediante un procedimiento convencional dando el compuesto del título.

RMN ^1H (DMSO- D_6) δ : 2,52 (s, 3H), 3,10 (t, 2H, J = 7,8 Hz), 3,35 (t, 2H, J = 7,8 Hz), 4,19 (d, 2H, J = 5,7 Hz), 6,69 (s, 1H), 7,18-7,31 (m, 5H), 9,81 (t, 1H, J = 5,5 Hz).

Ejemplo 8

Producción de clorhidrato de ácido {[8-(3,3-dimetil-butil)-6-hidroxi[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-carbonil]amino}acético

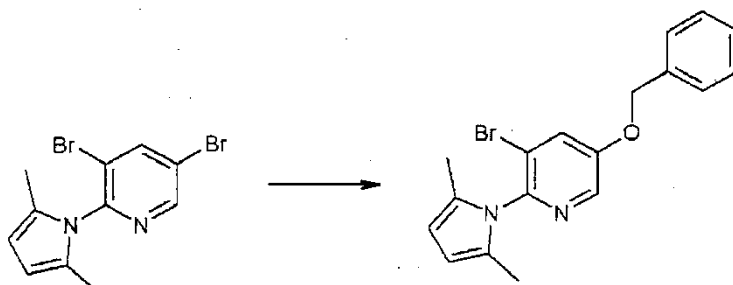
etapa 8-1



Se disolvieron 2-amino-3,5-dibromopiridina (50,4 g), 2,5-hexanodiona (23,5 g) y ácido p-toluenosulfónico monohidratado (2,7 g) en tolueno (300 ml), y la mezcla se calentó a reflujo durante 5 h mientras que se eliminaba el agua. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, se añadió acetato de etilo y la mezcla se lavó sucesivamente con disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, agua y salmuera saturada (una vez cada uno). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida dando un producto en bruto (66,6 g) del compuesto descrito en el esquema anteriormente mencionado.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2,00 (6H, s), 5,92 (2H, s), 8,22 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,63 (1H, d, J = 2,4 Hz).

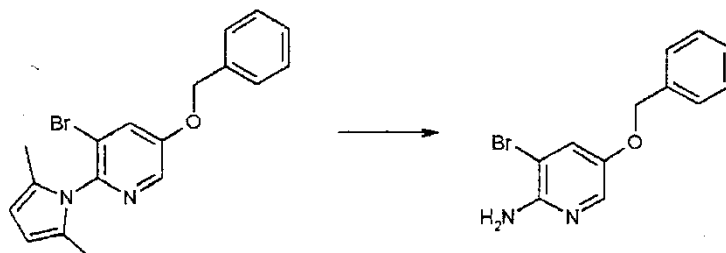
etapa 8-2



Del mismo modo que en el Ejemplo 1, etapa 1-3, el compuesto descrito en el esquema anteriormente mencionado (58,4 g, 82 %) se obtuvo a partir del compuesto (66,6 g) obtenido en la etapa 8-1.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,99 (6H, s), 5,15 (2H, s), 5,89 (2H, s), 7,37-7,48 (5H, m), 7,64 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,31 (1H, d, J = 2,8 Hz).

etapa 8-3



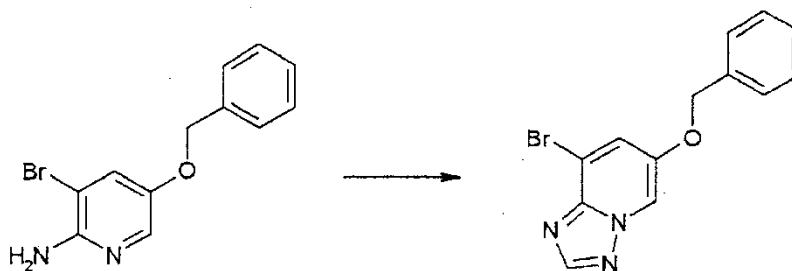
El compuesto (58,4 g) obtenido en la etapa 8-2, cloruro de hidroxilamonio (233 g), etanol (600 ml) y agua (350 ml) se mezclaron. A esta mezcla se añadió gota a gota a temperatura ambiente trietilamina (46 ml), se añadió etanol (100 ml) y la mezcla se calentó a reflujo a una temperatura del baño de 95 °C durante 89 h. La mezcla de reacción se enfrió en hielo, y se añadieron sucesivamente disolución acuosa al 50 % de hidróxido sódico (96 ml), disolución

acuosa de hidróxido sódico 8 N (134 ml) y disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (50 ml). Se añadió agua (1800 ml) a temperatura ambiente, la mezcla se agitó durante 1 h y se recogió un sólido precipitado por filtración. El sólido precipitado se secó a presión reducida durante la noche y el producto en bruto (49 g) se suspendió en 2-propanol (120 ml) dando el compuesto descrito en el esquema anteriormente mencionado (34,3 g, 75 %).

5

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 4,60 (2H, s a), 5,00 (2H, s), 7,31-7,40 (5H, m), 7,41 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 7,83 (1H, d, $J = 2,8$ Hz).

etapa 8-4

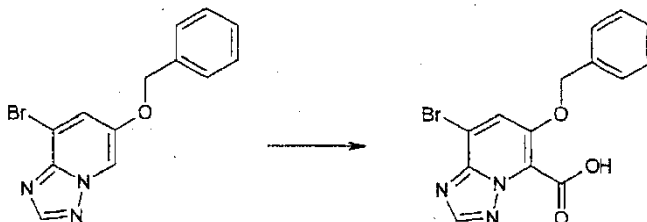


El compuesto (7,25 g) obtenido en la etapa 8-3, N,N-dimetilformamida (11 ml) y dimetilacetal de N,N-dimetilformamida (11 ml) se mezclaron, y la mezcla se agitó con calentamiento a 130 °C durante 15 min. Después de agitar a temperatura ambiente durante 20 min, la mezcla se concentró a presión reducida. Al residuo obtenido se añadieron metanol (58 ml) y piridina (4,2 ml), y se añadió ácido hidroxilamina-O-sulfónico (4,1 g) a la mezcla bajo enfriamiento con hielo. Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche se añadieron agua (29 ml) y disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (58 ml) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El sólido resultante se recogió por filtración dando el compuesto descrito en el esquema anteriormente mencionado (6,13 g, 78 %). RMN ^1H (CDCl_3) δ : 5,09 (s, 2H), 7,36-7,45 (m, 5H), 7,66 (d, 1H, $J = 2,0$ Hz), 8,19 (d, 1H, $J = 2,0$ Hz), 8,29 (s, 1H).

10

15

etapa 8-5

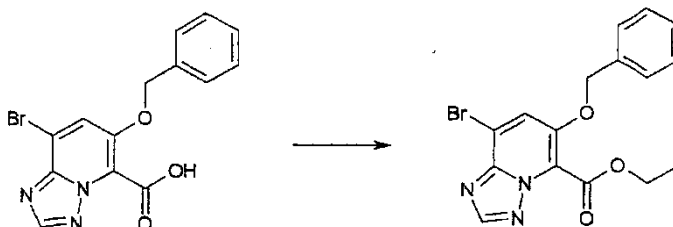


Del mismo modo que en el Ejemplo 1, etapa 1-1, el compuesto descrito en el esquema anteriormente mencionado (5,67 g, 49 %) se obtuvo a partir del compuesto (10 g) obtenido en la etapa 8-4.

20

RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 5,33 (s, 2H), 7,31-7,49 (m, 5H), 8,37 (s, 1H), 8,56 (s, 1H).

etapa 8-6



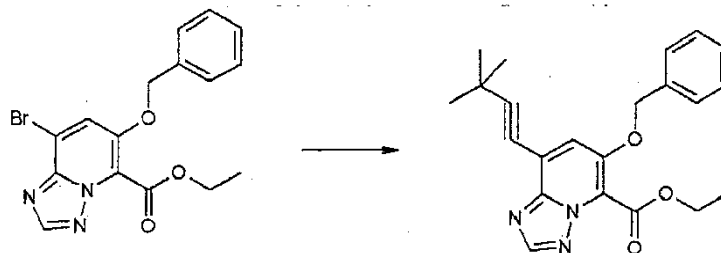
Al compuesto (5,68 g) obtenido en la etapa 8-5 se añadió tolueno (57 ml), y se añadió dietilacetal de N,N-dimetilformamida (4,5 ml) en 3 porciones a 80 °C. Después de completarse la reacción, la mezcla se concentró a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (eluyente: cloroformo/acetato de etilo=10/1 - 4/1). Se añadió hexano al compuesto obtenido, y el sólido precipitado se suspendió dando el compuesto descrito en el esquema anteriormente mencionado (4,68 g, 69 %).

25

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,39 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz), 4,53 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz), 5,21 (s, 2H), 7,35-7,43 (m, 5H), 7,72 (s, 1H), 8,38 (s, 1H).

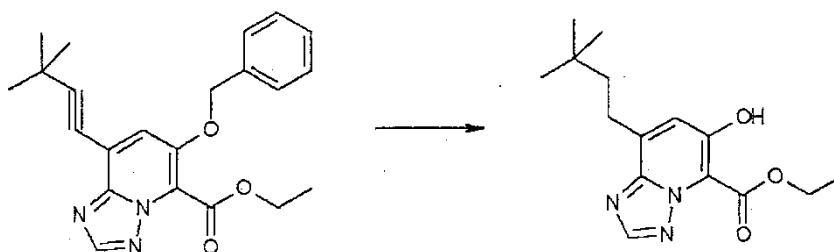
30

etapa 8-7



5 El compuesto (100 mg) obtenido en la etapa 8-6, terc-butilacetileno (0,1 ml), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (18 mg) y yoduro de cobre(I) (5 mg) se añadieron a un frasco roscado. A esta mezcla se añadieron tetrahidrofurano (0,4 ml) y trietilamina (0,8 ml) y la botella se cerró fuertemente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, se pasó a través de una pequeña cantidad de gel de sílice y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó dos veces por cromatografía en capa fina (eluyente: hexano/acetato de etilo=2/1) dando el compuesto descrito en el esquema anteriormente mencionado (85 mg, 85 %).

etapa 8-8



10 Del mismo modo que en el Ejemplo 2, etapa 2-5, el compuesto descrito en el esquema anteriormente mencionado (62 mg, 94 %) se obtuvo a partir del compuesto (85 mg) obtenido en la etapa 8-7.

15 Del mismo modo que en el Ejemplo 4, etapa 4-4, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto obtenido en esta etapa. RMN ¹H δ: 0,98 (s, 9H), 1,57-1,66 (m, 2H), 2,89-2,99 (m, 2H), 4,25 (d, 2H, J = 5,4 Hz), 7,42 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 10,42 (t, 1H, J = 5,4 Hz), 13,28 (s, 1H).

Ejemplo 9

Producción de ácido [(7-hidroxi-6-fenil[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-carbonil)amino]acético

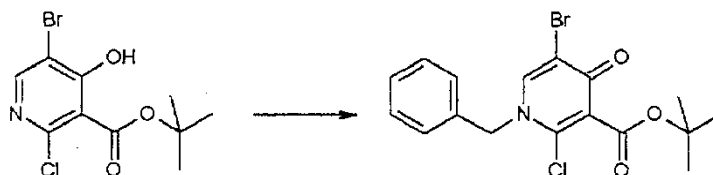
etapa 9-1



20 El grupo protector de hidroxilo del compuesto obtenido en el ejemplo 1, etapa 1-3 se eliminó del mismo modo que en el Ejemplo 2, etapa 2-5. A una disolución del compuesto obtenido (3,30 g) en cloroformo (30 ml) se añadió bajo enfriamiento con hielo N-bromosuccinimida (2,82 g). Después de agitar a temperatura ambiente durante 5 h, la mezcla de reacción se separó añadiendo disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (20 ml). La fase orgánica se lavó adicionalmente con disolución acuosa de sulfito de sodio y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, la mezcla se concentró a presión reducida dando el compuesto descrito en el esquema anteriormente mencionado (5,37 g) como un producto en bruto.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,66 (9H, s), 8,39 (1H, s), 12,77 (1H, s).

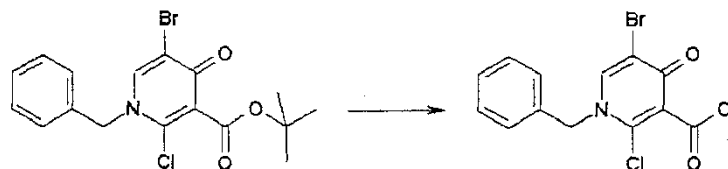
etapa 9-2



- 5 A una disolución del compuesto (5,37 g) obtenido en la etapa 9-1 en N,N-dimetilformamida se añadieron bajo enfriamiento con hielo carbonato de potasio (2,19 g) y bromuro de bencilo (1,88 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. La mezcla de reacción se separó añadiendo agua (50 ml) y acetato de etilo (50 ml). La fase orgánica se lavó adicionalmente con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyente: hexano/acetato de etilo=3/1 - 1/2) dando el compuesto descrito en el esquema anteriormente mencionado (3,73 g, 2 etapas 65 %).

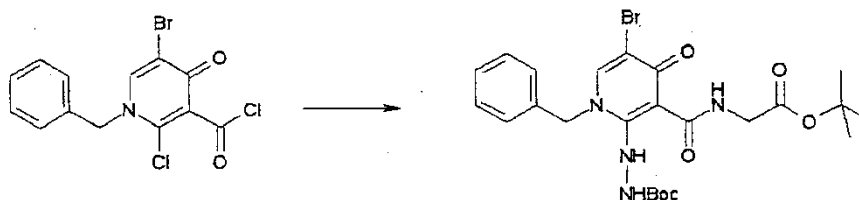
RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,58 (9H, s), 5,21 (2H, s), 7,19-7,21 (2H, m), 7,37-7,46 (3H, m), 7,76 (1H, s).

10 etapa 9-3



- 15 Al compuesto (610 mg) obtenido en la etapa 9-2 se añadió ácido trifluoroacético (180 ml) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con cloroformo (6 ml) y se concentró a presión reducida. De nuevo se añadió cloroformo (6 ml) al residuo, se añadieron cloruro de tionilo (0,18 ml) y N,N-dimetilformamida (una gota), y la mezcla se calentó a 70 °C durante 30 min. La disolución obtenida se concentró a presión reducida dando el compuesto descrito en el esquema anteriormente mencionado (540 mg, 98 %).

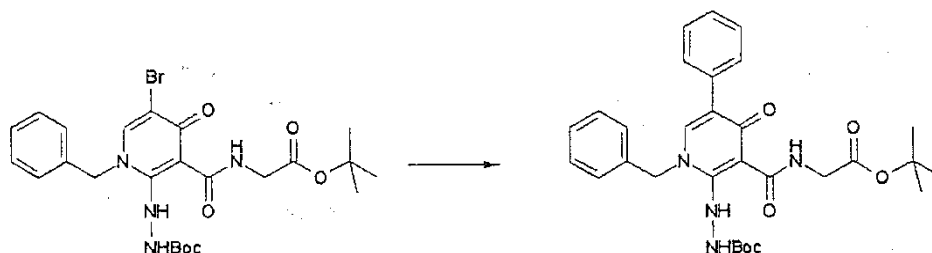
etapa 9-4



- 20 A una disolución del compuesto (540 mg) obtenido en la etapa 9-3 en tetrahidrofurano (6 ml) se añadieron bajo enfriamiento con hielo diisopropiletilamina (0,29 ml) y éster terc-butílico de glicina (0,21 ml), y la mezcla se agitó durante 2 h. A la mezcla de reacción se añadieron diisopropiletilamina (0,29 ml) y carbazato de terc-butilo, y la mezcla se calentó a 70 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyente: hexano/acetato de etilo=3/1 - 3/2) dando el compuesto descrito en el esquema anteriormente mencionado (790 mg, 92 %).

25 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,30 (9H, s), 1,48 (9H, s), 4,05 (2H, d, J = 5,5 Hz), 5,24 (2H, s), 6,27 (1H, s), 7,14 (2H, t, J = 4,1 Hz), 7,34-7,41 (3H, m), 7,47 (1H, s), 11,50 (1H, t, J = 5,4 Hz), 11,83 (1H, s).

etapa 9-5

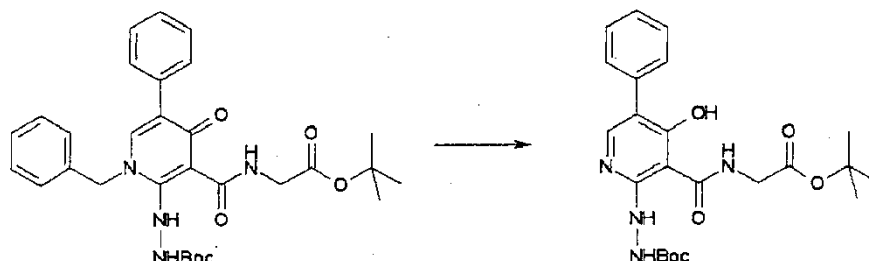


30

Del mismo modo que en el Ejemplo 1, etapa 1-8, el compuesto descrito en el esquema anteriormente mencionado (280 g, 84 %) se obtuvo a partir del compuesto (330 mg) obtenido en la etapa 9-4.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,31 (9H, s), 1,48 (9H, s), 4,06 (2H, d, $J = 5,5$ Hz), 5,30 (2H, s), 6,16 (1H, s), 7,17 (2H, d, $J = 7,4$ Hz), 7,18 (1H, s), 7,28-7,40 (6H, m), 7,43-7,46 (2H, m), 11,79 (1H, s), 11,85 (1H, t, $J = 5,4$ Hz).

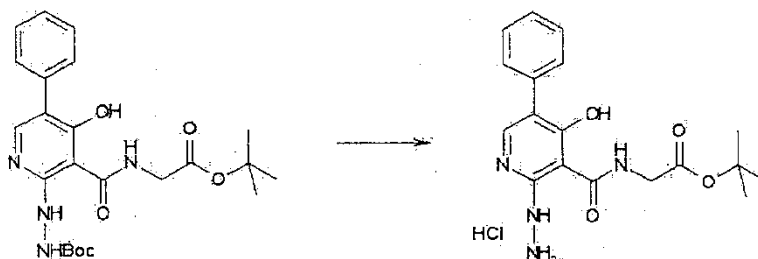
5 etapa 9-6



Del mismo modo que en el Ejemplo 2, etapa 2-5, el compuesto descrito en el esquema anteriormente mencionado (86 mg, 87 %) se obtuvo a partir del compuesto (120 mg) obtenido en la etapa 9-5.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,45 (9H, s), 1,49 (9H, s), 4,15 (2H, s), 7,06-7,29 (8H, m), 10,40 (1H, s), 10,95 (1H, s).

10 etapa 9-7

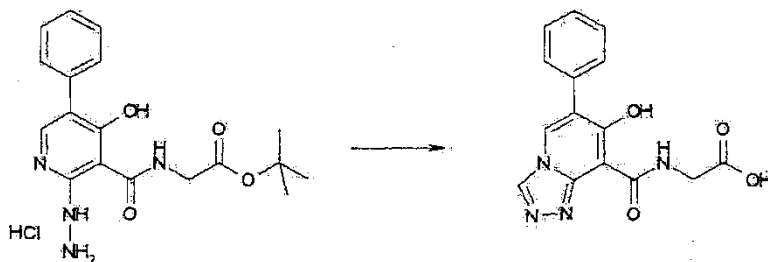


A una disolución del compuesto (110 mg) obtenido en la etapa 9-6 en cloroformo (0,3 ml) se añadió disolución de ácido clorhídrico 4 N-dioxano (1 ml), y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida dando el compuesto descrito en el esquema anteriormente mencionado (84 mg, 87 %).

15

RMN ^1H (CD_3OD) δ : 1,49 (9H, s), 4,04 (2H, s), 7,36-7,47 (5H, m), 7,57 (1H, s).

etapa 9-8



20

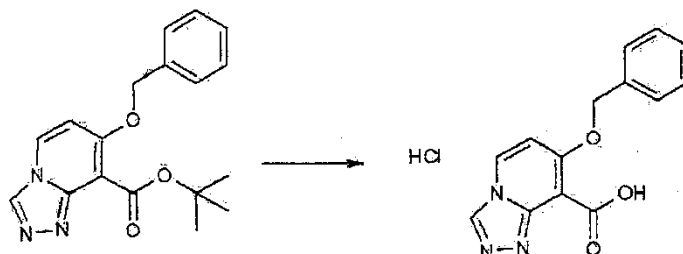
Al compuesto (41 mg) obtenido en la etapa 9-7 se añadió ortoformiato de trimetil (0,41 ml), y la mezcla se calentó a 100 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en cloroformo (1 ml). Se añadió ácido trifluoroacético (2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió disolución de ácido clorhídrico 4 N-dioxano (1 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se suspendió en agua dando el compuesto del título (29 mg, 89 %).

25

RMN ^1H (DMSO-D_6) δ : 4,06 (2H, d, $J = 5,5$ Hz), 7,39-7,46 (3H, m), 7,60 (2H, dd, $J = 8,3, 1,4$ Hz), 8,39 (1H, s), 8,86 (1H, s), 10,50 (1H, t, $J = 5,7$ Hz), 12,59 (1H, s), 13,75 (1H, s).

Ejemplo 10

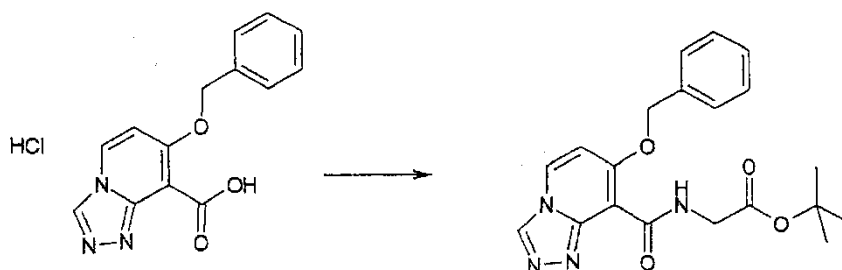
Producción de clorhidrato de ácido [(7-hidroxi[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-carbonil)amino]acético
etapa 10-1



- 5 Del mismo modo que en la reacción de desprotección del grupo protector de carboxilo en el Ejemplo 9, etapa 9-8, un producto en bruto que contiene el compuesto descrito en el esquema anteriormente mencionado como componente principal se obtuvo a partir del compuesto (0,050 g) obtenido en el Ejemplo 1, etapa 1-5.

RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 5,60 (s, 2H), 7,35-7,55 (m, 5H), 7,69 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 9,03 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 9,48 (s, 1H).

etapa 10-2



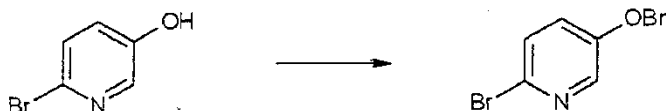
- 10 Del mismo modo que en el Ejemplo 1, etapa 1-10, el compuesto descrito en el esquema anteriormente mencionado (0,024 g, 41 %) se obtuvo a partir del compuesto obtenido en la etapa 10-1. RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,51 (s, 9H), 4,23 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 5,35 (s, 2H), 6,81 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,26-7,51 (m, 5H), 8,10 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 8,67 (s, 1H), 9,66 (s a, 1H).

- 15 El compuesto obtenido en esta etapa se sometió a eliminación del grupo protector de hidroxilo y grupo protector de carboxilo del mismo modo que antes, y el compuesto obtenido se convirtió en clorhidrato mediante un procedimiento convencional dando el compuesto del título.

RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 4,07 (s, 2H), 6,65 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 8,32 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 8,99 (s, 1H), 10,09 (s, 1H).

Ejemplo 11

- 20 Producción de ácido [(6-hidroxi[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridin-7-carbonil)amino]acético
etapa 11-1



- 25 Se mezclaron 2-bromo-5-hidroxipiridina (5,8 g), N,N-dimetilformamida (58 ml) y carbonato de potasio (5,1 g), se añadió bromuro de bencilo (4,4 ml) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 13 h. A la mezcla de reacción se añadieron acetato de etilo (58 ml) y agua (87 ml) y la fase orgánica se separó de la mezcla y se lavó sucesivamente con agua (60 ml, 30 ml) dos veces y con salmuera saturada (30 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (eluyente: hexano/acetato de etilo=10/1 - 7/1) dando el compuesto descrito en el esquema anteriormente mencionado (7,4 g, 83 %).

- 30 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 5,09 (s, 2H), 7,15 (dd, 1H, J = 8,1, 3,2 Hz), 7,33-7,38 (m, 1H), 7,36 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,40-7,41 (m, 4H), 8,13 (d, 1H, J = 3,2 Hz).

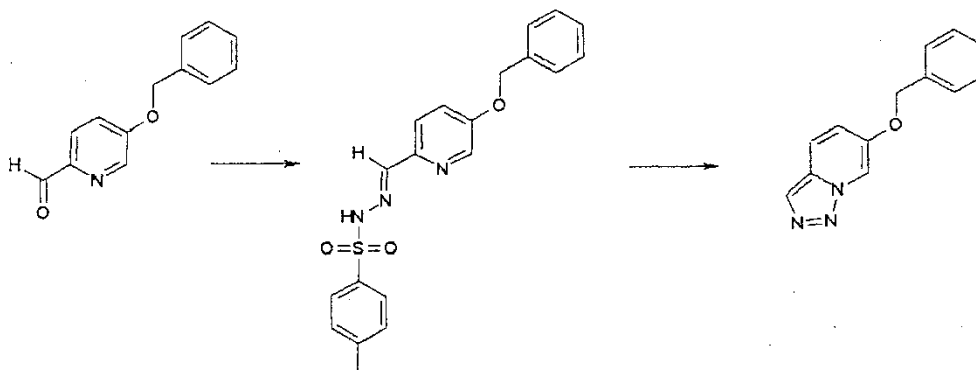
etapa 11-2



5 A n-butil-litio (1,54 moles/l de disolución de hexano 25 ml) se añadió gota a gota una disolución del compuesto (1 g) obtenido en la etapa 11-1 en tolueno (4 ml) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 7 min. La mezcla de reacción se agitó a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 50 min, y se añadió gota a gota una disolución de N,N-dimetilformamida (0,352 ml) en tolueno (4 ml). La mezcla de reacción se agitó adicionalmente a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 1 h, se añadió agua (6 ml) a $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La fase orgánica y la fase acuosa se separaron, la fase acuosa se extrajo dos veces con tolueno (5 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera saturada (10 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y la mezcla se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (eluyente: hexano/acetato de etilo=10/1 - 7/1) dando el compuesto descrito en el esquema anteriormente mencionado (641 mg, 79 %).

10 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 5,21 (s, 2H), 7,35-7,45 (m, 6H), 7,95 (d, 1H, J = 8,9 Hz), 8,51 (d, 1H, J = 2,8 Hz), 9,99 (s, 1H).

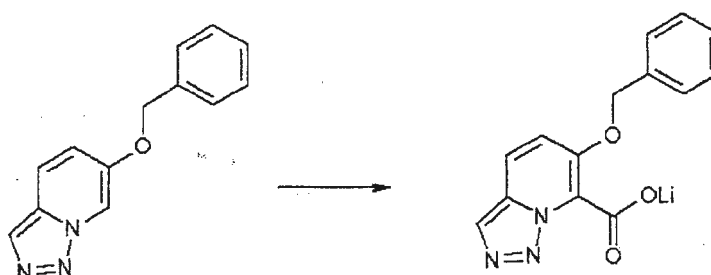
etapa 11-3



15 El compuesto (637 mg) obtenido en la etapa 11-2, metanol (6,4 ml) y tosilhidrazida (574 mg) se mezclaron, y la mezcla se calentó a reflujo durante 10 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió morfolina (6,4 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se añadieron acetato de etilo (12 ml), disolución acuosa 2M de carbonato sódico (6 ml) y agua (5 ml). Además, se añadió tetrahydrofurano (6 ml) y la fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo (5 ml), y las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera saturada (10 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el sólido obtenido se suspendió en éter diisopropílico dando el compuesto descrito en el esquema anteriormente mencionado (566 mg, 84 %).

25 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 5,12 (s, 2H), 7,11 (dd, 1H, J = 9,7, 2,0 Hz), 7,36-7,47 (m, 5H), 7,61 (dd, 1H, J = 9,7, 0,8 Hz), 7,99 (d, 1H, J = 0,8 Hz), 8,34 (d, 1H, J = 2,0 Hz).

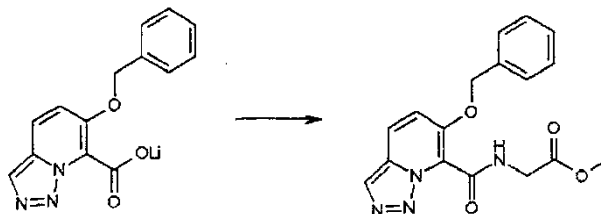
etapa 11-4



30 El compuesto (200 mg) obtenido en la etapa 11-3 y tetrahydrofurano (2 ml) se mezclaron, y se añadió diisopropilamida de litio (tetrahydrofurano 2 M, heptano, disolución de etilbenzeno, 0,45 ml) a $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$. Después de agitar a $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 1 h se añadió nieve carbónica y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente agitando durante 1 h. A partir de aquí se añadió metanol (2 ml) y la mezcla de reacción se concentró a presión reducida

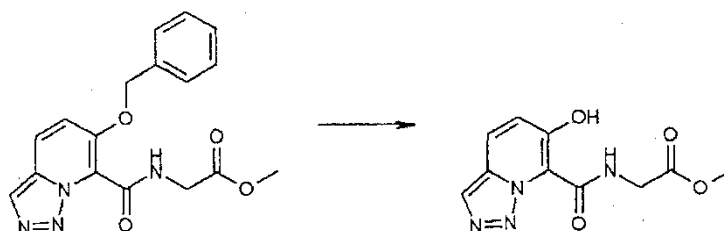
dando el compuesto descrito en el esquema anteriormente mencionado como un producto en bruto. Éste se usó directamente para la siguiente etapa.

etapa 11-5



- 5 Del mismo modo que en el Ejemplo 1, etapa 1-10, el compuesto descrito en el esquema anteriormente mencionado (85 mg, 28 % (2 etapa)) se obtuvo a partir del producto en bruto obtenido en la etapa 11-4. RMN ^1H (CDCl_3) δ : 3,80 (s, 3H), 4,38 (d, 2H, J = 5,2 Hz), 5,32 (s, 2H), 7,24 (d, 1H, J = 9,7 Hz), 7,31-7,41 (m, 3H), 7,46-7,49 (m, 2H), 7,75 (d, 1H, J = 9,7 Hz), 8,11 (s, 1H), 8,79 (s a, 1H).

etapa 11-6



- 10 Del mismo modo que en el Ejemplo 2, etapa 2-5, el compuesto descrito en el esquema anteriormente mencionado (40 mg, 76 %) se obtuvo a partir del compuesto (72 mg) obtenido en la etapa 11-5.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 3,83 (s, 3H), 4,37 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 7,17 (d, 1H, J = 9,7 Hz), 7,80 (d, 1H, J = 9,7 Hz), 8,12 (s, 1H), 10,57 (s a, 1H), 13,56 (s, 1H).

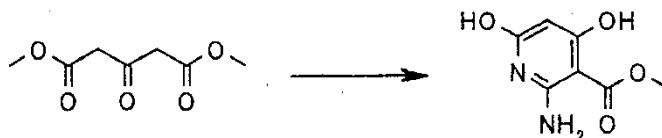
- 15 El compuesto obtenido en esta etapa se sometió a eliminación del grupo carboxilo del mismo modo que antes dando el compuesto del título.

RMN ^1H (DMSO-D_6) δ : 4,28 (d, 2H, J = 5,2 Hz), 7,31 (d, 1H, J = 9,7 Hz), 8,20 (d, 1H, J = 9,7 Hz), 8,39 (s, 1H), 10,36 (t, 1H, J 5,2 Hz), 13,82 (s, 1H).

Ejemplo 116

- 20 Producción de ácido [(7-hidroxi-5-fenil[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil)amino]acético

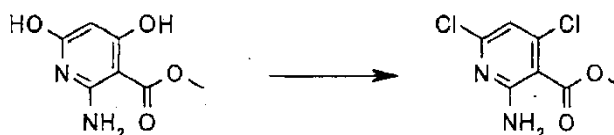
etapa 116-1



- 25 Se mezclaron cianamida (1,4 g) y 1,4-dioxano (20 ml), y se añadieron 1,3-acetonadicarboxilato de dimetilo (2,0 g) y acetilacetato de níquel (II) (0,30 g). La mezcla se calentó a reflujo durante 16 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se agitó durante 1 h y el sólido resultante se recogió por filtración. Al sólido obtenido se añadió metanol (6,0 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. El sólido se recogió por filtración dando el compuesto descrito en el esquema anteriormente mencionado (1,4 g, 64 %).

RMN ^1H (DMSO-D_6) δ : 3,80 (s, 3H), 4,92 (s, 1H), 7,20 (s, 2H), 10,29 (s, 1H), 11,51 (s, 1H).

etapa 116-2

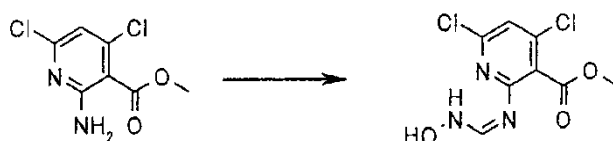


30

El compuesto (30 g) obtenido en la etapa 116-1, oxloruro de fósforo (150 ml) y N,N-diisopropiletilamina (30 ml) se mezclaron, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de reacción se concentró y se destiló azeotrópicamente 3 veces con tolueno. Bajo enfriamiento con hielo se añadieron metanol (30 ml) y agua (150 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El sólido resultante se recogió por filtración, y se combinó con el sólido resultante del filtrado. Se añadió metanol (50 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El sólido se recogió por filtración dando cristales primarios. El filtrado se concentró y se añadió metanol (10 ml) al residuo, y el sólido resultante se recogió por filtración dando un cristal secundario. El cristal primario y el cristal secundario se combinaron dando el compuesto descrito en el esquema anteriormente mencionado (21 g, 59 %).

10 RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 3,84 (s, 3H), 6,84 (s, 1H), 7,16 (s a, 2H).

etapa 116-3

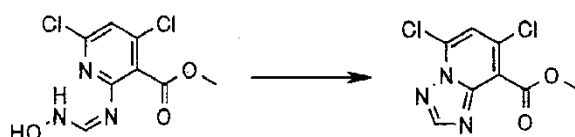


El compuesto (2,2 g) obtenido en la etapa 116-2 y 2-propanol (31 ml) se mezclaron, y se añadió dimetilacetal de N,N-dimetilformamida (2,9 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió clorhidrato de hidroxilamina (1,4 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró a aproximadamente la mitad de cantidad y se añadieron agua (40 ml) y 2-propanol (6,6 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y el sólido resultante se recogió por filtración dando el compuesto descrito en el esquema anteriormente mencionado (2,2 g, 84 %).

15

RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 3,92 (s, 3H), 7,37 (s, 1H), 7,85 (d, 1H, J = 9,5 Hz), 10,12 (d, 1H, J = 9,5 Hz), 10,83 (s, 1H).

20 etapa 116-4

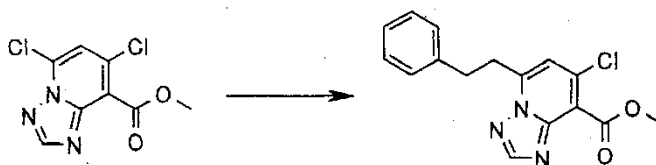


El compuesto (0,66 g) obtenido en la etapa 116-3 y tetrahidrofurano (6,6 ml) se mezclaron, y se añadió anhídrido trifluoroacético (0,37 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 22 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadieron acetato de etilo y disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y la fase orgánica se separó. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (eluyente: cloroformo/acetato de etilo=4/1) dando el compuesto descrito en el esquema anteriormente mencionado (0,32 g, 51 %).

25

RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 3,99 (s, 3H), 7,92 (s, 1H), 8,71 (s, 1H).

30 etapa 116-5

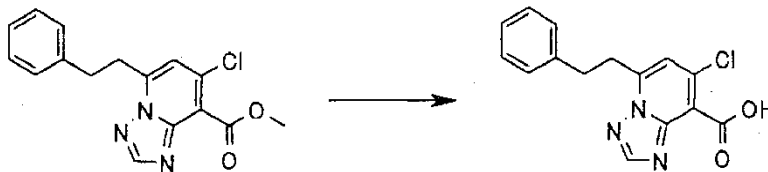


El compuesto (1,0 g) obtenido en la etapa 116-4, ácido fenetilborónico (1,2 g), carbonato de potasio (1,7 g), complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II)-diclorometano (1:1) (0,083 g), éter ciclopentilmetílico (6,0 ml) y agua (0,15 ml) se mezclaron, y la mezcla se agitó con calentamiento a 50 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y la fase orgánica se lavó dos veces con disolución acuosa al 3 % de dietilentriamina (10 ml) y salmuera saturada (5 ml). Se añadieron sulfato de sodio y gel de sílice secuestrante de metales (1 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, y se filtró a través de un embudo Kiriya empacado con gel de sílice (1 g). El filtrado se concentró a presión reducida dando el compuesto descrito en el esquema anteriormente mencionado (1,87 g) como un producto toscamente purificado. RMN ¹H (CDCl₃) δ: 3,17 (t, 2H, J = 7,8 Hz), 3,48 (t, 2H, J = 7,8 Hz), 4,08 (s, 3H), 6,84 (s, 1H), 7,18-7,28 (m, 5H), 8,42 (s, 1H).

35

40

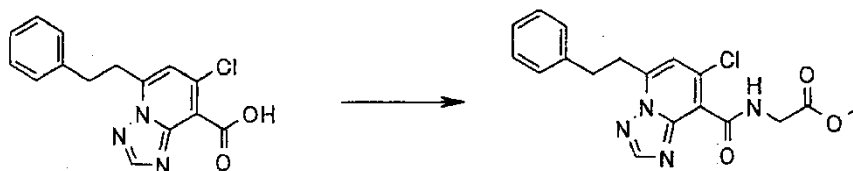
etapa 116-6



5 El compuesto (1,87 g) obtenido en la etapa 116-5 y tetrahidrofurano se mezclaron, y se añadió acuosa disolución 4 N de hidróxido sódico (4,0 ml) bajo enfriamiento con hielo. Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 h, la mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico concentrado (1,4 ml) bajo enfriamiento con hielo. A la suspensión se añadieron etanol (5 ml) y agua (1,3 ml) y la mezcla se agitó durante 1 h. El sólido se recogió por filtración dando el compuesto descrito en el esquema anteriormente mencionado (0,847 g, 69 %).

RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 3,13 (t, 2H, J = 7,8 Hz), 3,45 (t, 2H, J = 7,8 Hz), 7,23-7,31 (m, 5H), 8,65 (s, 1H), 14,19 (s, 1H).

etapa 116-7



10 El compuesto (0,200 g) obtenido en la etapa 116-6, acetonitrilo (1,0 ml), 1-hidroxibenzotriazol monohidratado (0,122 g) y clorhidrato de éster metílico de glicina (0,100 g) se mezclaron, y se añadieron trietilamina (0,111 ml) y clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,153 g) bajo enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (2 ml) a la mezcla de reacción y el sólido precipitado se recogió por filtración dando el compuesto descrito en el esquema anteriormente mencionado (0,194 g, 78 %).

15 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 3,18 (t, 2H, J = 7,8 Hz), 3,48 (t, 2H, J = 7,8 Hz), 3,81 (s, 3H), 4,34 (d, 2H, J = 5,2 Hz), 6,92 (s, 1H), 7,15-7,33 (m, 5H), 8,42 (s, 1H), 9,90 (s, 1H).

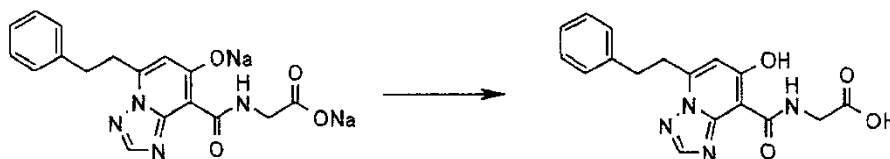
etapa 116-8



20 El compuesto (0,150 g) obtenido en la etapa 116-7, 2-etoxietanol (0,75 ml) y disolución acuosa 8 N de hidróxido sódico (0,23 ml) se mezclaron y la mezcla se agitó a 90 °C durante 18 h. A esta mezcla se añadieron etanol (0,75 ml) y agua (0,23 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El sólido se recogió por filtración dando un producto toscamente purificado del compuesto descrito en el esquema anteriormente mencionado (0,19 g).

25 RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 2,99-3,11 (m, 4H), 3,58 (d, 2H, J = 4,4 Hz), 6,01 (s, 1H), 7,20-7,27 (m, 5H), 7,86 (s, 1H), 11,23 (t, 1H, J = 4,4 Hz).

etapa 116-9

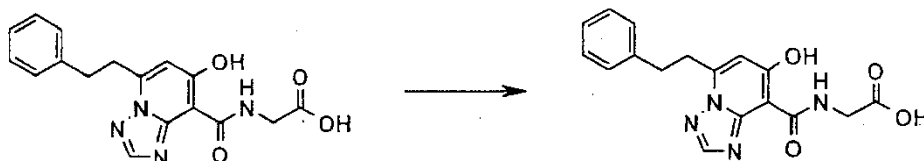


30 El compuesto (0,19 g) obtenido en la etapa 116-8 y agua (0,63 ml) se mezclaron y la mezcla se calentó a 50 °C. Se añadieron acetona (0,78 ml) y ácido clorhídrico 6 N (0,2 ml), y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 h. Después de agitar bajo enfriamiento con hielo durante 1 h, el sólido se recogió por filtración dando el compuesto descrito en el esquema anteriormente mencionado (0,11 g, 80 %).

RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 3,12 (t, 2H, J = 7,9 Hz), 3,40 (t, 3H, J = 7,9 Hz), 4,22 (d, 2H, J = 5,2 Hz), 6,79 (s, 1H), 7,21-

7,29 (m, 5H), 8,58 (s, 1H), 9,84 (t, 1H, $J = 5,2$ Hz), 12,97 (s, 1H), 14,22 (s, 1H).

etapa 116-10



5 El compuesto (0,050 g) obtenido en la etapa 116-9 y metanol (3 ml) se mezclaron y la mezcla se calentó a 60 °C. La disolución se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante un día. El sólido se recogió por filtración dando el compuesto del título (0,031 g, 61 %).

RMN ^1H (DMSO- D_6) δ : 3,12 (t, 2H, $J = 7,9$ Hz), 3,40 (t, 3H, $J = 7,9$ Hz), 4,22 (d, 2H, $J = 5,2$ Hz), 6,79 (s, 1H), 7,21-7,29 (m, 5H), 8,58 (s, 1H), 9,84 (t, 1H, $J = 5,2$ Hz), 12,97 (s, 1H), 14,22 (s, 1H).

Ejemplo 117

10 Producción de ácido [(5-butil-7-hidroxi[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil)amino]acético

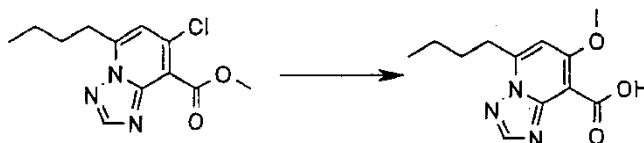
etapa 117-1



15 El compuesto (0,050 g) obtenido en la etapa 116-4, ácido butilborónico (0,042 g), óxido de plata (I) (0,071 g), carbonato de potasio (0,084 g), complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]paladio (II)-diclorometano (1:1) (0,008 g) y tetrahidrofurano (1,0 ml) se mezclaron, y la mezcla se calentó a reflujo durante 10 h. Se separó material insoluble por filtración a través de Celite y se añadieron disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y acetato de etilo. La fase orgánica se separó de la mezcla. La fase orgánica se lavó dos veces con disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en capa fina (eluyente: hexano/acetato de etilo=1/1) dando el compuesto descrito en el esquema anteriormente mencionado (0,046 g, 77 %).

20 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,00 (t, 3H, $J = 7,4$ Hz), 1,45-1,53 (m, 2H), 1,79-1,87 (m, 2H), 3,18 (t, 2H, $J = 7,9$ Hz), 4,08 (s, 3H), 6,92 (s, 1H), 8,38 (s, 1H).

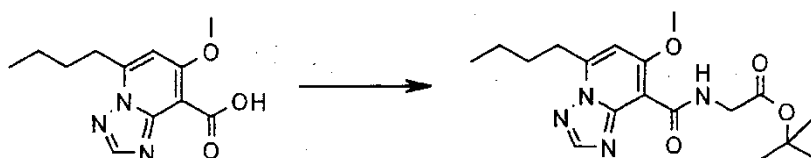
etapa 117-2



25 El compuesto (0,043 g) obtenido en la etapa 117-1 y metanol (0,22 ml) se mezclaron y se añadió disolución al 28 % de metóxido de sodio-metanol (0,014 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se añadió agua (0,22 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió ácido clorhídrico 1 N (0,16 ml) a la mezcla de reacción y el sólido resultante se recogió por filtración dando el compuesto descrito en el esquema anteriormente mencionado (0,026 g, 66 %).

30 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,01 (t, 3H, $J = 7,3$ Hz), 1,46-1,57 (m, 2H), 1,82-1,90 (m, 2H), 3,21 (t, 2H, $J = 7,9$ Hz), 4,15 (s, 3H), 6,77 (s, 1H), 8,28 (s, 1H).

etapa 117-3

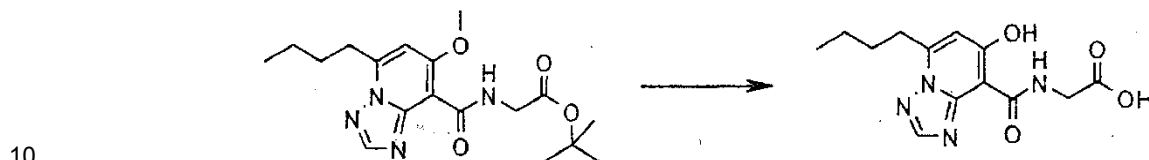


35

5 El compuesto (0,025 g) obtenido en la etapa 117-2 y N,N-dimetilformamida (0,50 ml) se mezclaron, y se añadieron 1-hidroxibenzotriazol monohidratado (0,016 g) y éster terc-butílico de glicina (0,015 ml) y clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,020 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. Bajo enfriamiento con hielo se añadieron disolución acuosa al 5 % de hidrogenocarbonato de sodio y agua a la mezcla de reacción y el sólido resultante se recogió por filtración dando el compuesto descrito en el esquema anteriormente mencionado (0,033 g, 94 %).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,00 (t, 4H, J = 7,3 Hz), 1,51 (s, 9H), 1,80-1,90 (m, 2H), 3,18 (t, 2H, J = 7,9 Hz), 4,21 (d, 2H, J = 5,2 Hz), 6,72 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 9,72 (t, 1H, J = 4,2 Hz).

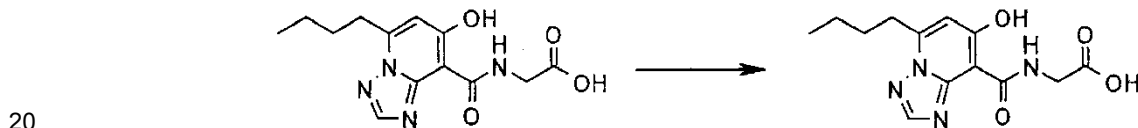
etapa 117-4



15 El compuesto (0,030 g) obtenido en la etapa 117-3 y disolución al 25 % de bromuro de hidrógeno-ácido acético (0,60 ml) se mezclaron, y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Al residuo obtenido se añadieron agua (0,60 ml) y disolución acuosa 4 N de hidróxido sódico (0,23 ml) bajo enfriamiento con hielo. Entonces se añadió ácido clorhídrico 2 N (0,23 ml) bajo enfriamiento con hielo, y el sólido resultante se recogió por filtración dando el compuesto descrito en el esquema anteriormente mencionado (0,010 g, 42 %).

RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 0,93 (t, 3H, J = 7,5 Hz), 1,33-1,44 (m, 2H), 1,71-1,80 (m, 2H), 3,10 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 4,20 (d, 2H, J = 5,2 Hz), 6,85 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 9,84 (s a, 1H), 14,26 (s a, 1H).

etapa 117-5



25 El compuesto (0,100 g) obtenido en la etapa 117-4 y metiletilcetona (1,0 ml) se mezclaron, y se calentaron a 80 °C. Se añadió heptano (1,0 ml) a la disolución, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El sólido se recogió por filtración dando el compuesto del título (0,089 g, 89 %).

RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 0,93 (t, 3H, J = 7,5 Hz), 1,33-1,44 (m, 2H), 1,71-1,80 (m, 2H), 3,10 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 4,20 (d, 2H, J = 5,2 Hz), 6,85 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 9,84 (s a, 1H), 14,26 (s a, 1H).

Los compuestos de los Ejemplos 12 a 115 y Ejemplos 118 a 122 mostrados en las siguientes tablas 3 a 24 se produjeron del mismo modo que en los Ejemplos 1 a 11 anteriormente mencionados, Ejemplo 116 ó 117, u otros procedimientos convencionales según sea necesario.

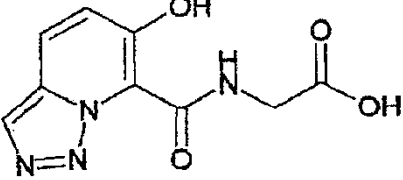
30 Las fórmulas estructurales y datos de propiedades de los compuestos de los Ejemplos 1 a 122 se muestran en las siguientes Tablas 1 a 24.

[Tabla 1]

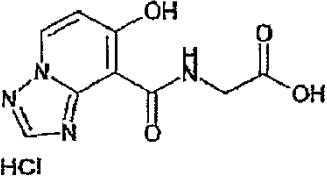
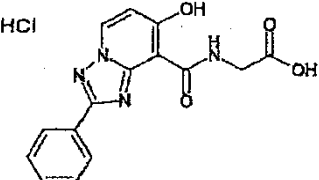
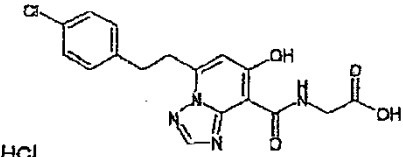
Ej. n°	nombre del compuesto	fórmula estructural	RMN ¹ H, δ ppm	EM (M+H)	EM (M-H)
1	clorhidrato de ácido {[5-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-7-hidroxi-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil]-amino}acético		RMN ¹ H (DMSO-D ₆ , 400 MHz) δ: 4,25 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 7,31 (s, 1H), 7,73-7,82 (m, 1H), 8,34-8,43 (m, 1H), 8,43-8,51 (m, 1H), 8,61 (s, 1H), 9,99 (t, 1H, J = 5,6 Hz).	399	397
2	clorhidrato de ácido [(7-hidroxi-5-fenil-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil)-amino]acético		RMN ¹ H (DMSO-D ₆ , 400MHz) δ 3,12 (t, 2H, J = 7,8 Hz), 3,41 (t, 2H, J = 7,8 Hz), 4,21 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 6,81 (s, 1H), 7,14-7,33 (m, 5H), 8,60 (s, 1H), 9,85 (t, 1H, J=5,6 Hz).	341	339
3	clorhidrato de ácido [(5-butil-7-hidroxi[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil)-amino]acético		RMN ¹ H (DMSO-D ₆ , 400 MHz) δ: 0,93 (t, 3H, J=7,4 Hz), 1,39 (td, 2H, J = 14,8, 7,4 Hz), 1,72-1,79 (m, 2H), 3,10 (t, 2H, J = 7,7 Hz), 4,21 (d, 2H, J = 5,5 Hz), 6,85 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 9,84 (t, 1H, J=5,6 Hz).	293	291
4	clorhidrato de ácido [(5,6-dietil-7-hidroxi[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil)-amino]acético		RMN ¹ H (DMSO-D ₆ , 400 MHz) δ: 1,15 (t, 3H, J = 7,5 Hz), 1,29 (t, 3H, J = 7,5 Hz), 2,72 (q, 2H, J = 7,5 Hz), 3,20 (q, 2H, J = 7,6 Hz), 4,21 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 8,52 (s, 1H), 9,95 (t, 1H, J = 5,6 Hz).	293	291
5	clorhidrato de ácido [(7-hidroxi-6-fenil-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil)-amino]acético		RMN ¹ H (DMSO-D ₆ , 400 MHz) δ: 2,93 (s, 4H), 4,22 (d, 2H, J = 5,7 Hz), 7,19 (tt, 1H, J = 7,1, 1,8 Hz), 7,23-7,31 (m, 4H), 8,50 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 9,97 (s, 1H).	341	339

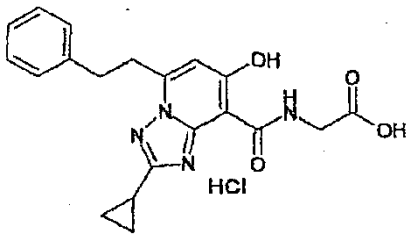
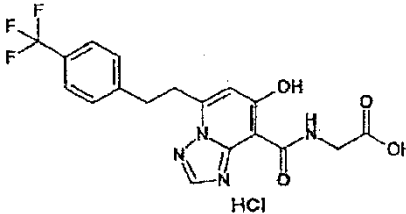
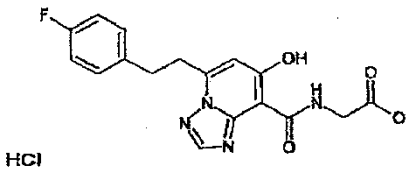
[Tabla 2]

Ej. nº	nombre del compuesto	fórmula estructural	RMN ¹ H, δ ppm	EM (M+H)	EM (M-H)
6	clorhidrato de ácido [(5-butil-6-cloro-7-hidroxi-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil)-amino]acético		RMN ¹ H (DMSO-D ₆ , 400 MHz) δ: 0,93 (t, 3H, J = 7,3 Hz), 1,36-1,47 (m, 2H), 1,64-1,72 (m, 2H), 3,15-3,28 (m, 2H), 4,15 (d, 2H, J = 2,8 Hz), 8,74 (s a, 1H), 10,20 (s a, 1H).	327	325
7	clorhidrato de ácido [(7-hidroxi-2-metil-5-fenil-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil)-amino]acético		RMN ¹ H (DMSO-D ₆ , 400 MHz) δ: 2,52 (s, 3H), 3,10 (t, 2H, J = 7,8 Hz), 3,35 (t, 2H, J = 7,8 Hz), 4,19 (d, 2H, J = 5,7 Hz), 6,69 (s, 1H), 7,18-7,31 (m, 5H), 9,81 (t, 1H, J = 5,5 Hz).	355	353
8	clorhidrato de ácido {[8-(3,3-dimetilbutil)-6-hidroxi-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-5-carbonil]-amino}acético		RMN ¹ H (DMSO-D ₆ , 400 MHz) δ: 0,98 (s, 9H), 1,57-1,66 (m, 2H), 2,89-2,99 (m, 2H), 4,25 (d, 2H, J = 5,4 Hz), 7,42 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 10,42 (t, 1H, J = 5,4 Hz), 13,28 (s, 1H).	321	319
9	ácido [(7-hidroxi-6-fenil-[1,2,4]-triazolo[4,3-a]piridin-8-carbonil)-amino]acético		RMN ¹ H (DMSO-D ₆ , 400 MHz) δ: 4,06 (d, 2H, J = 5,5 Hz), 7,39-7,46 (m, 3H), 7,60 (dd, 2H, J = 8,3, 1,4 Hz), 8,39 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 10,50 (t, 1H, J = 5,7 Hz), 12,59 (s, 1H), 13,75 (s, 1H).	313	311
10	clorhidrato de ácido [(7-hidroxi-[1,2,4]-triazolo[4,3-a]piridin-8-carbonil)-amino]acético		RMN ¹ H (DMSO-D ₆ , 400 MHz) δ: 4,07 (s, 2H), 6,65 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 8,32 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 8,99 (s, 1H), 10,09 (s, 1H).	237	235

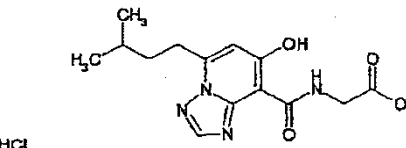
Ej. nº	nombre del compuesto	fórmula estructural	RMN ¹ H, δ ppm	EM (M+H)	EM (M-H)
11	ácido [(6-hidroxi-[1,2,3]-triazolo[1,5-a]piridin-7-carbonil)-amino]acético		RMN ¹ H (DMSO-D ₆ , 400 MHz) δ: 4,28 (d, 2H, J = 5,2 Hz), 7,31 (d, 1H, J = 9,7 Hz), 8,20 (d, 1H, J = 9,7 Hz), 8,39 (s, 1H), 10,36 (t, 1H, J = 5,2 Hz), 13,82 (s, 1H).	237	235

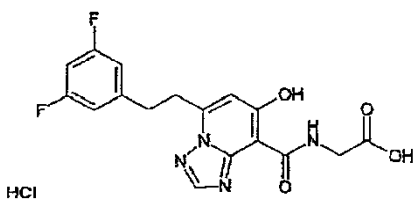
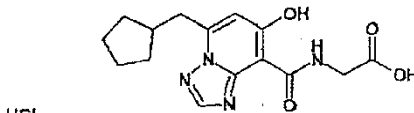
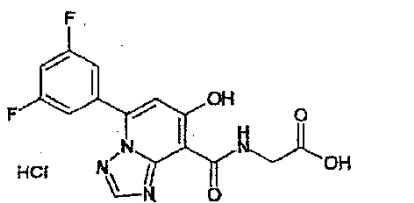
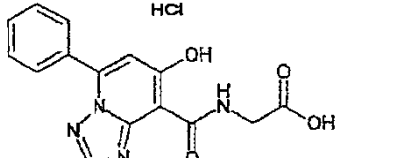
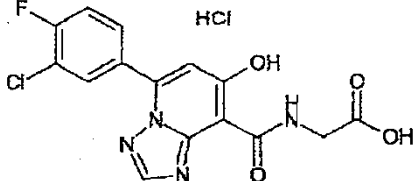
[Tabla 3]

Ej. nº	nombre del compuesto	fórmula estructural	RMN ¹ H, δ ppm	EM (M+H)	EM (M-H)
12	clorhidrato de ácido [(7-hidroxi-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil)-amino]acético		RMN ¹ H (DMSO-D ₆ , 400 MHz) δ: 4,22 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 6,93 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 8,56 (s, 1H), 8,96 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 9,81-9,91 (m, 1H).	237	235
13	clorhidrato de ácido [(7-hidroxi-2-fenil[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil)-amino]acético		RMN ¹ H (DMSO-D ₆ , 400 MHz) δ: 4,27 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 6,94 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,55-7,58 (m, 3H), 8,31-8,33 (m, 2H), 9,00 (d, 1H, J = 7,3 Hz), 10,11 (t, 1H, J = 5,2 Hz).	313	311
14	clorhidrato de ácido ({5-[2-(4-clorofenil)etil]-7-hidroxi-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil)-amino}acético		RMN ¹ H (DMSO-D ₆ , 400 MHz) δ: 3,12 (2H, t, J = 7,9 Hz), 3,40 (2H, t, J = 7,7 Hz), 4,21 (2H, d, J = 5,6 Hz), 6,80 (1H, s), 7,27 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,35 (2H, d, J = 8,5 Hz), 8,59 (1H, s), 9,85 (1H, t, J = 5,6 Hz).	375	373

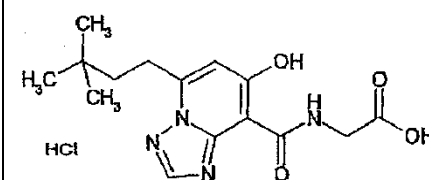
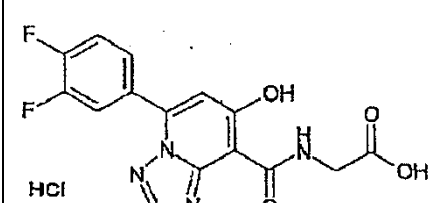
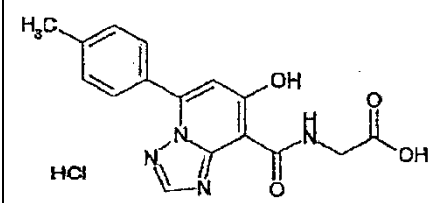
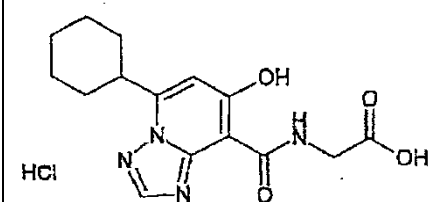
Ej. nº	nombre del compuesto	fórmula estructural	RMN ¹ H, δ ppm	EM (M+H)	EM (M-H)
15	clorhidrato de ácido [(2-ciclopropil-7-hidroxi-5-fenil-etil-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil)-amino]acético		RMN ¹ H (DMSO-D ₆ , 400 MHz) δ: 1,04-1,12 (m, 4H), 2,17-2,23 (m, 1H), 3,10 (t, 2H, J = 7,9 Hz), 3,29-3,37 (m, 2H), 4,18 (d, 2H, J = 5,3 Hz), 6,66 (s, 1H), 7,18-7,32 (m, 5H), 9,84 (t, 1H, J = 4,9 Hz), 14,10 (s, 1H).	381	379
16	clorhidrato de ácido ((7-hidroxi-5-[2-(4-trifluorometilfenil)etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil)-amino)acético		RMN ¹ H (DMSO-D ₆ , 400 MHz) δ: 3,21 (2H, t, J = 7,8 Hz), 3,44 (2H, t, J = 7,8 Hz), 4,20 (2H, d, J = 5,8 Hz), 6,83 (1H, s), 7,48 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,66 (2H, d, J = 8,1 Hz), 8,59 (1H, s), 9,81-9,88 (1H, m).	409	407
17	clorhidrato de ácido ((5-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-hidroxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil)-amino)acético		RMN ¹ H (DMSO-D ₆ , 400 MHz) δ: 3,11 (2H, t, J = 7,9 Hz), 3,39 (2H, t, J = 7,7 Hz), 4,21 (2H, d, J = 5,2 Hz), 6,80 (1H, s), 7,07-7,16 (2H, m), 7,23-7,30 (2H, m), 8,60 (1H, s), 9,85 (1H, t, J = 5,4 Hz).	359	357

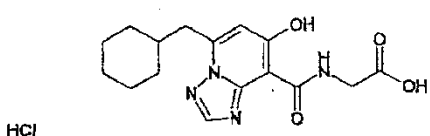
[Tabla 4]

Ej. nº	nombre del compuesto	fórmula estructural	RMN ¹ H, δ ppm	EM (M+H)	EM (M-H)
18	clorhidrato de ácido {[7-hidroxi-5-(3-metilbutil)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil)-amino]acético		RMN ¹ H (DMSO-D ₆ , 400 MHz) δ: 0,95 (6H, d, J = 6,5 Hz), 1,58-1,70 (3H, m), 3,07-3,13 (2H, m), 4,21 (2H, d, J = 5,6 Hz), 6,87 (1H, s), 8,57 (1H, s), 9,85 (1H, t, J = 5,6 Hz).	307	305

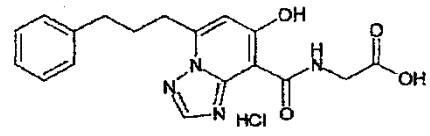
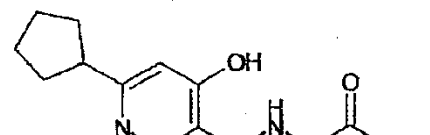
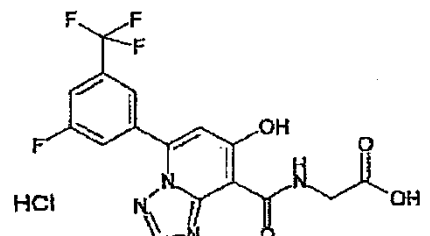
Ej. nº	nombre del compuesto	fórmula estructural	RMN ¹ H, δ ppm	EM (M+H)	EM (M-H)
19	clorhidrato de ácido {[5-[2-(3,5-difluorofenil)etil]-7-hidroxi-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil]-amino}acético		RMN ¹ H (DMSO-D ₆ , 400 MHz) δ: 3,15 (2H, t, J = 7,8 Hz), 3,42 (2H, t, J = 7,8 Hz), 4,20 (2H, d, J = 5,6 Hz), 6,83 (1H, s), 6,97-7,11 (3H, m), 8,58-8,61 (1H, m), 9,79-9,89 (1H, m).	377	375
20	clorhidrato de ácido [(5-ciclopentilmetil-7-hidroxi-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil)-amino]acético		RMN ¹ H (DMSO-D ₆ , 400 MHz) δ: 1,21-1,32 (2H, m), 1,45-1,55 (2H, m), 1,59-1,74 (4H, m), 2,40-2,49 (1H, m), 3,09 (2H, d, J = 7,3 Hz), 4,21 (2H, d, J = 5,6 Hz), 6,88 (1H, s), 8,55 (1H, s), 9,85 (1H, t, J = 5,6 Hz).	319	317
21	clorhidrato de ácido {[5-(3,5-difluorofenil)-7-hidroxi-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil]-amino}acético		RMN ¹ H (DMSO-D ₆ , 400 MHz) δ: 4,25 (d, 2H, J = 5,8 Hz), 7,29 (s, 1H), 7,56 (tt, 1H, J = 9,3, 2,3 Hz), 7,78-7,86 (m, 2H), 8,62 (s, 1H), 9,99 (t, 1H, J = 5,8 Hz).	349	347
22	clorhidrato de ácido [(7-hidroxi-5-fenil[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil)-amino]acético		RMN ¹ H (DMSO-D ₆ , 400 MHz) δ: 4,25 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 7,12 (s, 1H), 7,59-7,62 (m, 3H), 7,99-8,02 (m, 2H), 8,58 (s, 1H), 9,98 (t, 1H, J = 5,6 Hz).	313	311
23	clorhidrato de ácido {[5-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-hidroxi-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil]-amino}acético		RMN ¹ H (DMSO-D ₆ , 400 MHz) δ: 4,25 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 7,23 (s, 1H), 7,67 (dd, 1H, J = 8,9, 8,9 Hz), 8,05 (ddd, 1H, J = 8,9, 2,4, 4,8 Hz), 8,30 (dd, 1H, J = 7,3, 2,4 Hz), 8,60 (s, 1H), 9,98 (t, 1H, J = 5,4 Hz).	365	363

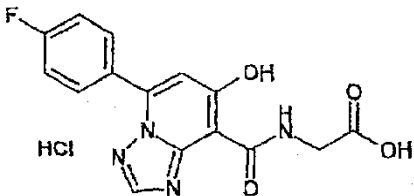
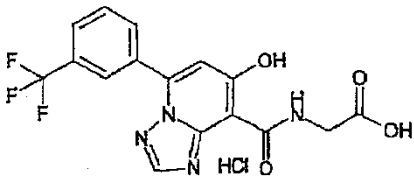
[Tabla 5]

Ej. nº	nombre del compuesto	fórmula estructural	RMN ¹ H, δ ppm	EM (M+H)	EM (M-H)
24	clorhidrato de ácido {[5-(3,3-dimetilbutil)-7-hidroxi-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil]-amino}acético		RMN ¹ H (DMSO-D ₆ , 400 MHz) δ: 0,98 (s, 9H), 1,59-1,70 (m, 2H), 3,01-3,13 (m, 2H), 4,21 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 6,89 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 9,84 (t, 1H, J = 5,6 Hz).	321	319
25	clorhidrato de ácido {[5-(3,4-difluorofenil)-7-hidroxi-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil]-amino}acético		RMN ¹ H (DMSO-D ₆ , 400 MHz) δ: 4,25 (d, 2H, J = 5,5 Hz), 7,22 (s, 1H), 7,69 (dt, 1H, J = 15,0, 5,3 Hz), 7,92-7,94 (m, 1H), 8,17 (ddd, 1H, J = 11,9, 7,7, 2,2 Hz), 8,60 (s, 1H), 9,98 (t, 1H, J = 5,5 Hz).	349	347
26	clorhidrato de ácido {[7-hidroxi-5-(p-tolil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil]-amino}acético		RMN ¹ H (DMSO-D ₆ , 400 MHz) δ: 2,42 (s, 3H), 4,24 (d, 2H, J = 5,5 Hz), 7,09 (s, 1H), 7,40 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,93 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 8,58 (s, 1H), 9,97 (t, 1H, J = 5,5 Hz).	327	325
27	clorhidrato de ácido [[5-(ciclohexil-7-hidroxi-[1,2,4]-triazolo[2,5-a]piridin-8-carbonil]-amino]acético		RMN ¹ H (DMSO-D ₆ , 400 MHz) δ: 1,21-1,62 (5H, m), 1,69-1,79 (1H, m), 1,80-1,88 (2H, m), 1,98-2,09 (2H, m), 3,31-3,43 (1H, m), 4,20 (2H, d, J = 5,8 Hz), 6,76 (1H, s), 8,56 (1H, s), 9,80-9,87 (1H, m).	319	317

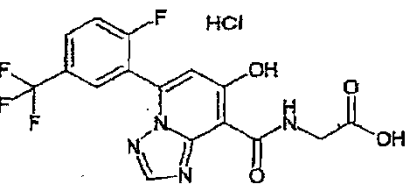
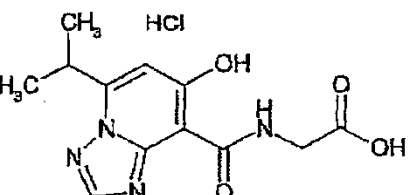
Ej. nº	nombre del compuesto	fórmula estructural	RMN ¹ H, δ ppm	EM (M+H)	EM (M-H)
28	clorhidrato de ácido [(5-ciclohexilmetil-7-hidroxi-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil)-amino]acético	 HCl	RMN ¹ H (DMSO-D ₆ , 400 MHz) δ: 0,98-1,23 (5H, m), 1,56-1,70 (5H, m), 1,90-1,99 (1H, m), 3,00 (2H, d, J = 7,2 Hz), 4,21 (2H, d, J = 5,6 Hz), 6,84 (1H, s), 8,55 (1H, s), 9,85 (1H, t, J = 5,6 Hz).	333	331

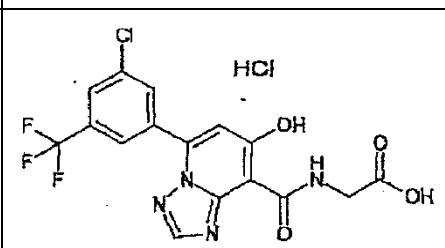
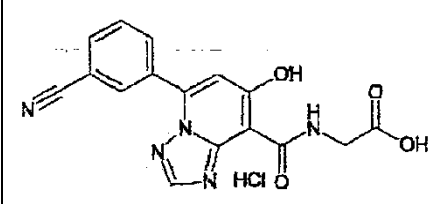
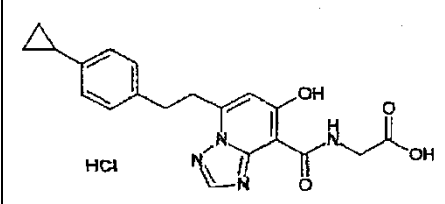
[Tabla 6]

Ej. nº	nombre del compuesto	fórmula estructural	RMN ¹ H, δ ppm	EM (M+H)	EM (M-H)
29	ácido {[7-hidroxi-5-(3-fenilpropil)[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil]-amino}acético	 HCl	RMN ¹ H (DMSO-D ₆ , 400 MHz) δ: 2,07-2,15 (m, 2H), 2,71 (t, 2H, J = 7,7 Hz), 3,12 (t, 2H, J = 7,6 Hz), 4,21 (d, 2H, J = 5,5 Hz), 6,85 (s, 1H), 7,15-7,31 (m, 5H), 8,55 (s, 1H), 9,84 (t, 1H, J = 5,5 Hz).	355	353
30	clorhidrato de ácido [(5-ciclopentil-7-hidroxi-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil)-amino]acético	 HCl	RMN ¹ H (DMSO-D ₆ , 400 MHz) δ: 1,68-1,84 (m, 6H), 2,14-2,21 (m, 2H), 3,69-3,76 (m, 1H), 4,21 (d, 2H, J = 5,7 Hz), 6,83 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 9,85 (t, 1H, J = 5,6 Hz).	305	303
31	clorhidrato de ácido {[5-(3-fluoro-5-trifluorometilfenil)-7-hidroxi-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil]-amino}acético	 HCl	RMN ¹ H (DMSO-D ₆ , 400 MHz) δ: 4,25 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 7,37 (s, 1H), 7,99 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 8,23 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 8,30 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 10,00 (t, 1H, J = 5,6 Hz).	399	397

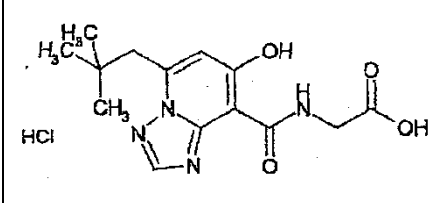
Ej. nº	nombre del compuesto	fórmula estructural	RMN ¹ H, δ ppm	EM (M+H)	EM (M-H)
32	clorhidrato de ácido {[5-(4-fluorofenil)-7-hidroxi-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil]-amino}acético		RMN ¹ H (DMSO-D ₆ , 400 MHz) δ: 4,24 (d, 2H, J = 5,7 Hz), 7,14 (s, 1H), 7,41-7,48 (m, 2H), 8,07-8,13 (m, 2H), 8,59 (s, 1H), 9,97 (t, 1H, J = 5,7 Hz).	331	329
33	clorhidrato de ácido {[7-hidroxi-5-(3-trifluorometilfenil)[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil]-amino}acético		RMN ¹ H (DMSO-D ₆ , 400 MHz) δ: 4,25 (d, 2H, J = 5,5 Hz), 7,28 (s, 1H), 7,84 (t, 1H, J = 7,9 Hz), 7,98 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 8,28 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 8,41 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 10,00 (t, 1H, J = 5,7 Hz).	381	379

[Tabla 7]

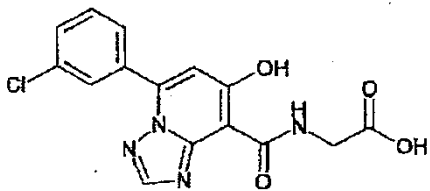
Ej. nº	nombre del compuesto	fórmula estructural	RMN ¹ H, δ ppm	EM (M+H)	EM (M-H)
34	clorhidrato de ácido {[5-(2-fluoro-5-trifluorometilfenil)-7-hidroxi-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil]-amino}acético		RMN ¹ H (DMSO-D ₆ , 400 MHz) δ: 4,25 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 7,28 (s, 1H), 7,73 (dd, 1H, J = 9,1, 9,1 Hz), 8,10 (ddd, 1H, J = 9,1, 4,5, 2,0 Hz), 8,24 (dd, 1H, J = 6,4, 2,0 Hz), 8,57 (s, 1H), 9,95 (t, 1H, J = 5,6 Hz).	39,9	397
35	clorhidrato de ácido [(7-hidroxi-5-isopropil-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil)-amino]acético		RMN ¹ H (DMSO-D ₆ , 400 MHz) δ: 1,37 (d, 6H, J = 7,3 Hz), 3,67 (sept, 1H, J = 7,3 Hz), 4,21 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 6,82 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 9,84 (t, 1H, J = 5,6 Hz).	279	277

Ej. nº	nombre del compuesto	fórmula estructural	RMN ¹ H, δ ppm	EM (M+H)	EM (M-H)
36	clorhidrato de ácido {[5-(3-cloro-5-trifluorometilfenil)-7-hidroxi-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil]-amino}acético		RMN ¹ H (DMSO-D ₆ , 400 MHz) δ: 4,25 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 7,37 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 9,99 (t, 1H, J = 5,6 Hz).	415	413
37	clorhidrato de ácido {[5-(3-cianofenil)-7-hidroxi-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil]-amino}acético		RMN ¹ H (DMSO-D ₆ , 400 MHz) δ: 4,25 (d, 2H, J = 5,7 Hz), 7,28 (s, 1H), 7,81 (t, 1H, J = 7,9 Hz), 8,08 (dt, 1H, J = 7,9, 1,0 Hz), 8,34 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 8,48 (t, 1H, J = 1,3 Hz), 8,61 (s, 1H), 9,99 (t, 1H, J = 5,7 Hz).	338	336
38	clorhidrato de ácido ((5-[2-(4-ciclopropilfenil)etil]-7-hidroxi-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil]-amino)acético		RMN ¹ H (DMSO-D ₆ , 400 MHz) δ: 0,59-0,64 (m, 2H), 0,88-0,93 (m, 2H), 1,83-1,90 (m, 1H), 3,06 (t, 2H, J = 7,9 Hz), 3,37 (t, 2H, J = 7,9 Hz), 4,21 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 6,81 (s, 1H), 6,99 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 7,11 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 8,60 (s, 1H), 9,84 (t, 1H, J = 5,6 Hz).	381	379

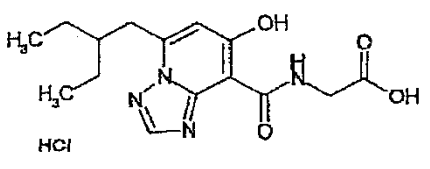
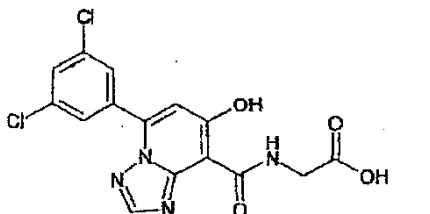
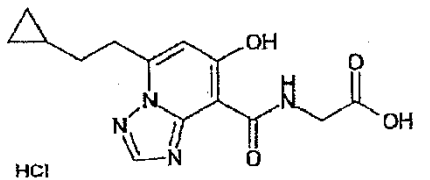
[Tabla 8]

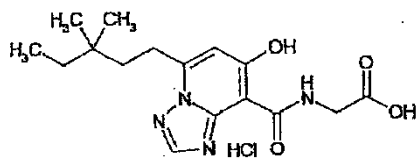
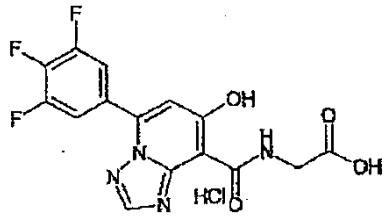
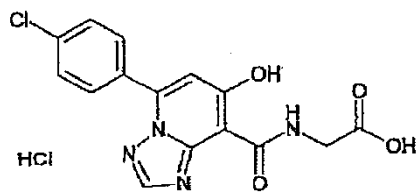
Ej. nº	nombre del compuesto	fórmula estructural	RMN ¹ H, δ ppm	EM (M+H)	EM (M-H)
39	clorhidrato de ácido {[5-(2,2-dimetil-propil)-7-hidroxi-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil]-amino}acético		RMN ¹ H (DMSO-D ₆ , 400 MHz) δ: 0,97 (s, 9H), 3,12 (s, 2H), 4,21 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 6,78 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 9,88 (t, 1H, J = 5,6 Hz).	307	305

Ej. nº	nombre del compuesto	fórmula estructural	RMN ¹ H, δ ppm	EM (M+H)	EM (M-H)
40	clorhidrato de ácido {[5-(1-etilpropil)-7-hidroxi-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil]-amino}acético		RMN ¹ H (DMSO-D ₆ , 400 MHz) δ: 0,78 (t, 6H, J = 7,3 Hz), 1,72-1,94 (m, 4H), 3,37-3,48 (m, 1H), 4,21 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 6,85 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 9,88 (t, 1H, J = 5,6 Hz).	307	305
41	clorhidrato de ácido {[5-(3-cloro-5-fluorofenil)-7-hidroxi-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil]-amino}acético		RMN ¹ H (DMSO-D ₆ , 400 MHz) δ: 4,24 (d, 2H, J = 5,8 Hz), 7,28 (s, 1H), 7,73 (dt, 1H, J = 8,7, 2,1 Hz), 7,88-7,91 (m, 1H), 7,98-8,00 (m, 1H), 8,60 (s, 1H), 9,97 (t, 1H, J = 5,6 Hz).	365	363
42	clorhidrato de ácido {[5-(3-fluorofenil)-7-hidroxi-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil]-amino}acético		RMN ¹ H (DMSO-D ₆ , 400 MHz) δ: 4,25 (d, 2H, J = 5,5 Hz), 7,21 (s, 1H), 7,47 (tdd, 1H, J = 8,6, 2,6, 0,7 Hz), 7,64 (td, 1H, J = 8,1, 6,0 Hz), 7,87 (dt, 1H, J = 7,8, 1,0 Hz), 7,90 (dt, 1H, J = 10,1, 2,1 Hz), 8,60 (s, 1H), 9,99 (t, 1H, J = 5,4 Hz).	331	329
43	ácido [(7-hidroxi-5-isobutil-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil)-amino]acético		RMN ¹ H (DMSO-D ₆ , 400 MHz) δ: 0,94 (d, 6H, J = 6,9 Hz), 2,28 (tsept, 1H, J = 6,9, 7,3 Hz), 2,98 (d, 2H, J = 7,3 Hz), 4,21 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 6,85 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 9,85 (t, 1H, J = 5,6 Hz).	293	291

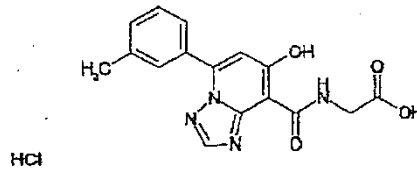
Ej. n°	nombre del compuesto	fórmula estructural	RMN ¹ H, δ ppm	EM (M+H)	EM (M-H)
44	ácido {[5-(3-clorofenil)-7-hidroxi-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil]-amino}acético		RMN ¹ H (DMSO-D ₆ , 400 MHz) δ: 4,25 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 7,22 (s, 1H), 7,59-7,71 (m, 2H), 7,96 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 8,11 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 9,98 (s a, 1H), 12,99 (s a, 1H), 14,38 (s a, 1H).	347, 349	345, 347

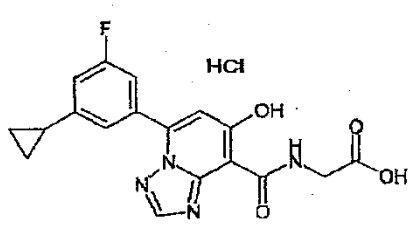
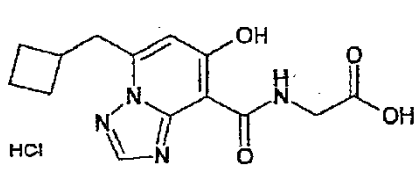
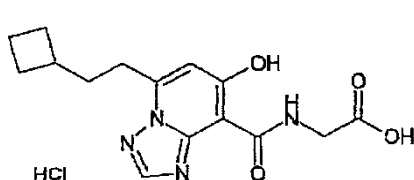
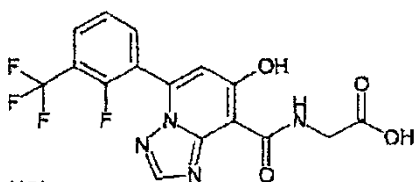
[Tabla 9]

Ej. n°	nombre del compuesto	fórmula estructural	RMN ¹ H, δ ppm	EM (M+H)	EM (M-H)
45	clorhidrato de ácido {[5-(2-etilbutil)-7-hidroxi-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil]-amino}acético		RMN ¹ H (DMSO-D ₆ , 400 MHz) δ: 0,85 (t, 6H, J = 7,4 Hz), 1,25-1,39 (m, 4H), 1,94-2,02 (m, 1H), 3,03 (d, 2H, J = 7,3 Hz), 4,21 (d, 2H, J = 5,5 Hz), 6,87 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 9,85 (t, 1H, J = 5,5 Hz).	321	319
46	clorhidrato de ácido {[5-(3,5-diclorofenil)-7-hidroxi-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil]-amino}acético		RMN ¹ H (DMSO-D ₆ , 400 MHz) δ: 4,25 (d, 3H, J = 5,6 Hz), 7,30 (s, 1H), 7,89 (t, 1H, J = 3,5 Hz), 8,08 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 9,99 (t, 1H, J = 5,6 Hz).	381, 383	379, 381
47	clorhidrato de ácido {[5-(2-ciclopropiletil)-7-hidroxi-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil]-amino}acético		RMN ¹ H (DMSO-D ₆ , 400 MHz) δ: 0,00-0,05 (2H, m), 0,35-0,42 (2H, m), 0,72-0,81 (1H, m), 1,64-1,73 (2H, m), 3,15-3,21 (2H, m), 4,20 (2H, d, J = 5,6 Hz), 6,86 (1H, s), 8,55 (1H, s), 9,79-9,87 (1H, m).	305	303

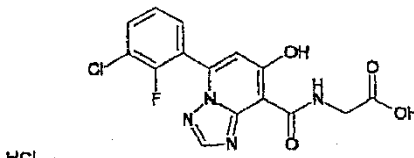
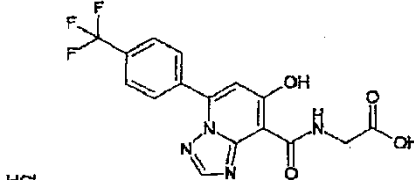
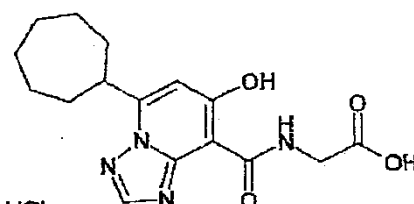
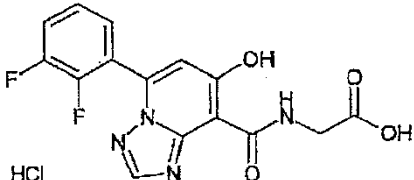
Ej. nº	nombre del compuesto	fórmula estructural	RMN ¹ H, δ ppm	EM (M+H)	EM (M-H)
48	clorhidrato de ácido {[5-(3,3-dimetilpentil)-7-hidroxi-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil]-amino}acético		RMN ¹ H (CD ₃ OD, 400 MHz) δ: 0,91 (t, 3H, J = 7,6 Hz), 0,98 (s, 6H), L,39 (q, 2H, J = 7,5 Hz), L,70 (ddd, 2H, J = 8,7, 4,7, 3,8 Hz), 3,08-3,14 (m, 2H), 4,24 (s, 2H), 5,82 (s, 1H), 3,54 (s, 1H).	335	333
49	clorhidrato de ácido {[7-hidroxi-5-(3,4,5-trifluorofenil)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-8-carboxil]-amino}acético		RMN ¹ H (DMSO-D ₆ , 400 MHz) δ: 4,25 (d, 2H, J = 5,5 Hz), 7,28 (s, 1H), 3,09 (dd, 2H, J = 9,0, 6,8 Hz), 8,62 (s, 1H), 9,98 (t, 1H, J = 5,1 Hz).	367	365
50	clorhidrato de ácido {[5-(4-clorofenil)-7-hidroxi-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil]-amino}acético		RMN ¹ H (DMSO-D ₆ , 400 MHz) δ: 4,25 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 7,17 (s, 1H), 7,67 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 8,05 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 8,59 (s, 1H), 9,98 (t, 1H, J = 5,6 Hz).	347	345

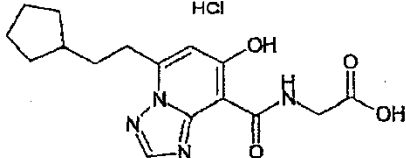
[Tabla 10]

Ej. nº	nombre del compuesto	fórmula estructural	RMN ¹ H, δ ppm	EM (M+H)	EM (M-H)
51	clorhidrato de ácido [(7-hidroxi-5-(m-tolil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil)-amino]acético		RMN ¹ H (DMSO-D ₆ , 400 MHz) δ: 2,42 (3H, s), 4,24 (2H, d, J = 5,6 Hz), 7,09 (1H, s), 7,41-7,51 (2H, m), 7,78-7,84 (2H, m), 8,58 (1H, s), 9,98 (1H, t, J = 5,6 Hz).	327	325

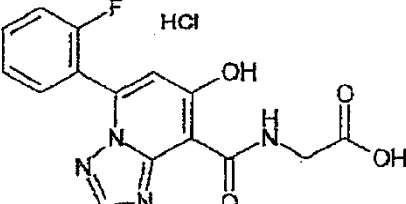
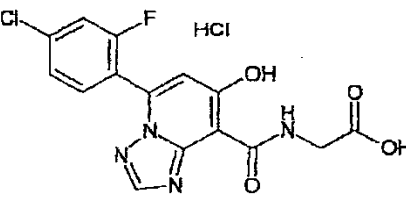
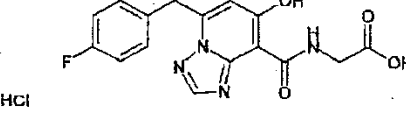
Ej. nº	nombre del compuesto	fórmula estructural	RMN ¹ H, δ ppm	EM (M+H)	EM (M-H)
52	clorhidrato de ácido {[5-(3-ciclopropil-5-fluorofenil)-7-hidroxi-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil]-amino}acético		RMN ¹ H (DMSO-D ₆ , 400 MHz) δ: 0,82-0,86 (m, 2H), 1,01-1,06 (m, 2H), 2,03-2,10 (m, 1H), 4,24 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 7,15-7,18 (m, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,56 (dd, 1H, J = 1,4, 1,4 Hz), 7,62-7,65 (m, 1H), 8,59 (s, 1H), 9,98 (t, 1H, J = 5,6 Hz).	371	369
53	clorhidrato de ácido {[5-(5-ciclobutilmetil-7-hidroxi-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil)-amino}acético		RMN ¹ H (DMSO-D ₆ , 400 MHz) δ: 1,72-1,90 (m, 4H), 1,98-2,10 (m, 2H), 2,80-2,92 (m, 1H), 3,20 (d, 2H, J = 7,4 Hz), 4,20 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 6,79 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 9,83 (t, 1H, J = 5,6 Hz).	305	303
54	clorhidrato de ácido {[5-(2-ciclobutil-etil)-7-hidroxi-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil]-amino}acético		RMN ¹ H (DMSO-D ₆ , 400 MHz) δ: 1,54-1,67 (m, 2H), 1,72-1,92 (m, 4H), 1,95-2,06 (m, 2H), 2,26-2,37 (m, 1H), 3,00 (t, 2H, J = 7,7 Hz), 4,21 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 6,85 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 9,85 (t, 1H, J = 5,6 Hz).	319	317
55	clorhidrato de ácido {[5-(2-fluoro-3-trifluorometilfenil)-7-hidroxi-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil]-amino}acético		RMN ¹ H (DMSO-D ₆ , 400 MHz) δ: 4,24 (2H, d, J = 5,6 Hz), 7,25 (1H, s), 7,61-7,68 (1H, m), 8,03-8,13 (2H, m), 8,57 (1H, s), 9,87-10,01 (1H, m).	399	397

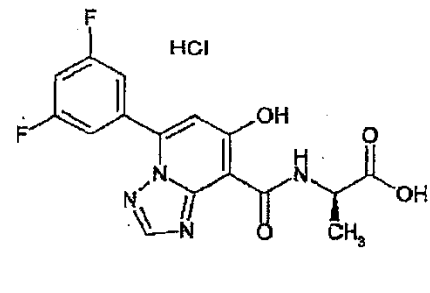
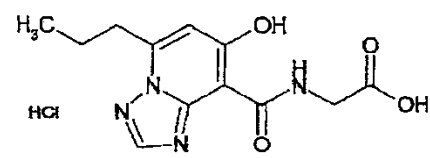
[Tabla 11]

Ej. nº	nombre del compuesto	fórmula estructural	RMN ¹ H, δ ppm	EM (M+H)	EM (M-H)
56	clorhidrato de ácido {[5-(3-cloro-2-fluorofenil)-7-hidroxi-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil]-amino}acético		RMN ¹ H (DMSO-D ₆ , 400 MHz) δ: 4,25 (2H, d, J = 5,6 Hz), 7,21 (1H, s), 7,47 (1H, dd, J = 7,9, 3,9 Hz), 7,73 (1H, dd, J = 7,1, 3,5 Hz), 7,88 (1H, dd, J = 7,7, 3,8 Hz), 8,56 (1H, s), 9,95 (1H, t, J = 5,0 Hz).	365	363
57	clorhidrato de ácido {[7-hidroxi-5-(4-trifluorometilfenil)[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil]-amino}acético		RMN ¹ H (DMSO-D ₆ , 400 MHz) δ: 4,24 (2H, d, J = 5,6 Hz), 7,23 (1H, s), 7,96 (2H, d, J = 8,1 Hz), 8,21 (2H, d, J = 8,1 Hz), 8,59 (1H, s), 9,99 (1H, t, J = 5,3 Hz).	381	379
58	clorhidrato de ácido {[5-cicloheptil-7-hidroxi-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil]-amino}acético		RMN ¹ H (DMSO-D ₆ , 400 MHz) δ: 1,52-1,86 (m, 10H), 1,96-2,04 (m, 2H), 3,50-3,59 (m, 1H), 4,21 (d, 2H, J = 5,5 Hz), 6,78 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 9,86 (t, 1H, J = 5,5 Hz).	333	331
59	clorhidrato de ácido {[5-(2,3-difluoro-fenil)-7-hidroxi-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil]-amino}acético		RMN ¹ H (DMSO-D ₆ , 400 MHz) δ: 4,25 (d, 2H, J = 5,7 Hz), 7,20 (s, 1H), 7,45 (tdd, 1H, J = 8,2, 4,9, 1,4 Hz), 7,59 (ddt, 1H, J = 8,3, 5,4, 1,2 Hz), 7,70-7,77 (m, 1H), 8,56 (s, 1H), 9,95 (t, 1H, J = 5,6 Hz).	349	347

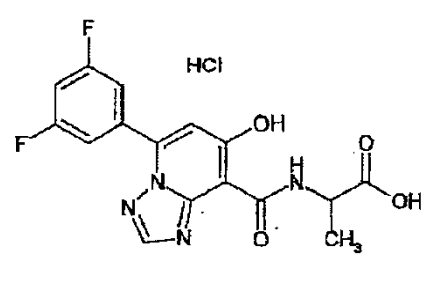
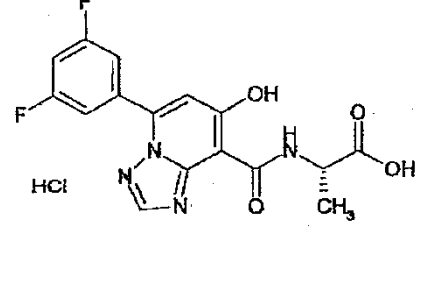
Ej. n°	nombre del compuesto	fórmula estructural	RMN ¹ H, δ ppm	EM (M+H)	EM (M-H)
60	clorhidrato de ácido {[5-(2-ciclopentiletil)-7-hidroxi-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil]-amino}acético		RMN ¹ H (DMSO-D ₆ , 400 MHz) δ: 1,11-1,19 (m, 2H), 1,47-1,61 (m, 4H), 1,74-1,87 (m, 5H), 3,10 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 4,21 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 6,87 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 9,84 (t, 1H, J = 5,6 Hz).	333	331

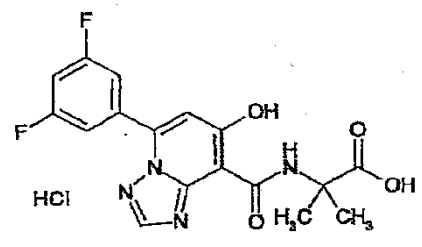
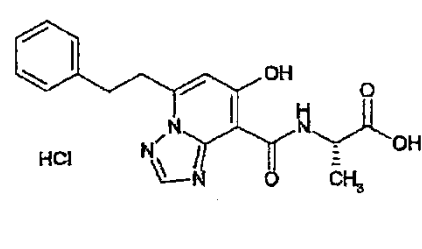
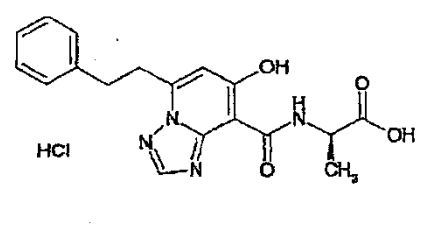
[Tabla 12]

Ej. n°	nombre del compuesto	fórmula estructural	RMN ¹ H, δ ppm	EM (M+H)	EM (M-H)
61	clorhidrato de ácido {[5-(2-fluorofenil)-7-hidroxi-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil]-amino}acético		RMN ¹ H (DMSO-D ₆ , 400 MHz) δ: 4,25 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 7,13 (s, 1H), 7,41-7,48 (m, 2H), 7,66-7,72 (m, 1H), 7,74-7,78 (m, 1H), 8,55 (s, 1H), 9,95 (t, 1H, J = 5,6 Hz).	331	329
62	clorhidrato de ácido {[5-(4-cloro-2-fluorofenil)-7-hidroxi-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil]-amino}acético		RMN ¹ H (DMSO-D ₆ , 400 MHz) δ: 4,25 (d, 2H, J = 5,2 Hz), 7,16 (s, 1H), 7,55 (dd, 1H, J = 8,1, 1,4 Hz), 7,74 (dd, 1H, J = 10,0, 1,4 Hz), 7,81 (dd, 1H, J = 8,1, 8,1 Hz), 8,56 (s, 1H), 9,94 (t, 1H, J = 5,2 Hz).	365	363
63	clorhidrato de ácido {[5-(4-fluorobencil)-7-hidroxi-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil]-amino}acético		RMN ¹ H (DMSO-D ₆ , 400 MHz) δ: 4,20 (2H, d, J = 5,5 Hz), 4,46 (2H, s), 6,74 (1H, s), 7,16 (2H, dd, J = 8,9, 4,5 Hz), 7,45 (2H, dd, J = 8,6, 5,5 Hz), 8,57 (1H, s), 9,83 (1H, t, J = 5,4 Hz).	345	343

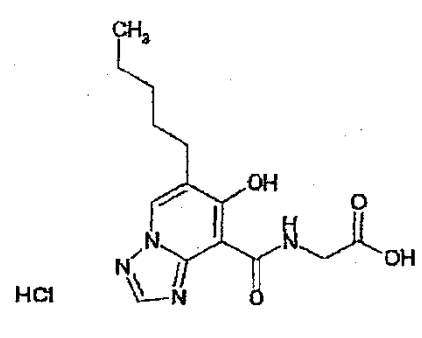
Ej. nº	nombre del compuesto	fórmula estructural	RMN ¹ H, δ ppm	EM (M+H)	EM (M-H)
64	clorhidrato de ácido (R)-2-[[5-(3,5-difluorofenil)-7-hidroxi-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil]-amino]propiónico		RMN ¹ H (DMSO-D ₆ , 400 MHz) δ: 1,52 (d, 3H, J = 7,1 Hz), 4,58-4,67 (m, 1H), 7,28 (s a, 1H), 7,51-7,59 (m, 1H), 7,81 (d, 2H, J = 6,4 Hz), 8,62 (s, 1H), 10,08-10,15 (m a, 1H).	363	361
65	clorhidrato de ácido [(7-hidroxi-5-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil)-amino]acético		RMN ¹ H (DMSO-D ₆ , 400 MHz) δ: 0,97 (t, 3H, J = 7,4 Hz), 1,80 (tq, 2H, J = 7,4, 7,4 Hz), 3,07 (t, 2H, J = 7,4 Hz), 4,21 (d, 1H, J = 5,7 Hz), 6,85 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 9,84 (t, 1H, J = 5,7 Hz).	279	277

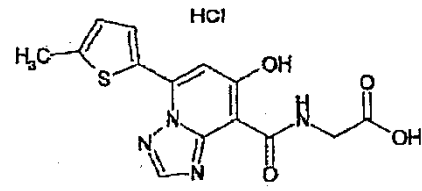
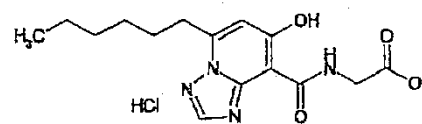
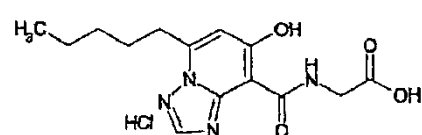
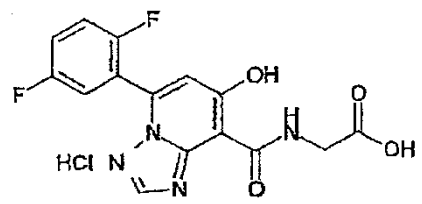
[Tabla 13]

Ej. nº	nombre del compuesto	fórmula estructural	RMN ¹ H, δ ppm	EM (M+H)	EM (M-H)
66	clorhidrato de ácido 2-[[5-(3,5-difluorofenil)-7-hidroxi-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil]-amino]propiónico		RMN ¹ H (DMSO-D ₆ , 400 MHz) δ: 1,52 (d, 3H, J = 7,1 Hz), 4,58-4,67 (m, 1H), 7,28 (s a, 1H), 7,51-7,59 (m, 1H), 7,81 (d, 2H, J = 6,4 Hz), 8,62 (s, 1H), 10,08-10,15 (m a, 1H).	363	361
67	clorhidrato de ácido (S)-2-[[5-(3,5-difluorofenil)-7-hidroxi-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil]-amino]propiónico		RMN ¹ H (DMSO-D ₆ , 400 MHz) δ: 1,52 (d, 3H, J = 7,1 Hz), 4,60-4,67 (m, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,56 (t, 1H, J = 9,3 Hz), 7,82 (d, 2H, J = 6,6 Hz), 8,61 (s, 1H), 10,10 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 13,16 (s a, 1H), 14,32 (s, 1H).	363	361

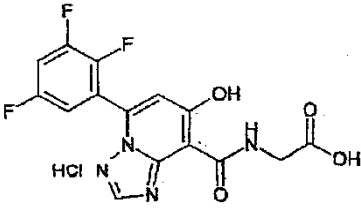
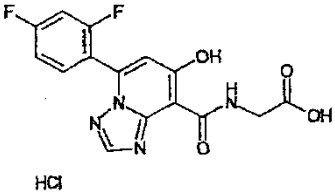
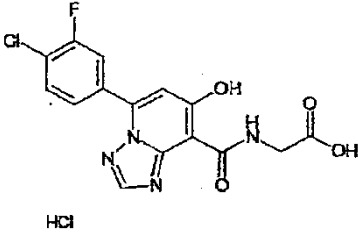
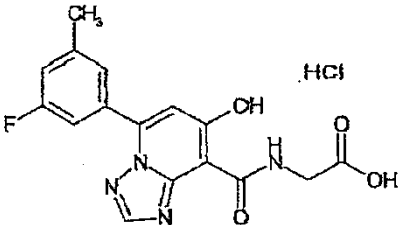
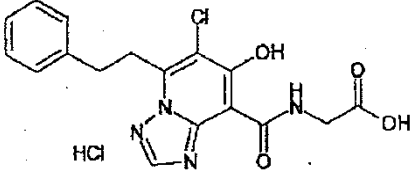
Ej. nº	nombre del compuesto	fórmula estructural	RMN ¹ H, δ ppm	EM (M+H)	EM (M-H)
68	clorhidrato de ácido 2- {[5-(3,5-difluorofenil)-7- hidroxi-[1,2,4]- triazolo[1,5-a]piridin-8- carbonil]-amino}-2- metil-propiónico		RMN ¹ H (DMSO-D ₆ , 400 MHz) δ: 1,63 (s, 6H), 7,27 (s, 1H), 7,51-7,60 (m, 1H), 7,76-7,83 (m, 2H), 8,61 (s, 1H), 10,15 (s, 1H).	377	375
69	clorhidrato de ácido (S)-2-[(7-hidroxi-5- fenetil-[1,2,4]- triazolo[1,5-a]piridin-8- carbonil)-amino]- propiónico		RMN ¹ H (DMSO-D ₆ , 400 MHz) δ: 1,49 (d, 3H, J = 7,3 Hz), 3,12 (t, 2H, J = 7,8 Hz), 3,41 (t, 2H, J = 7,8 Hz), 4,56-4,63 (m, 1H), 6,81 (s, 1H), 7,18-7,33 (m, 5H), 8,61 (s, 1H), 9,97 (d, 1H, J = 7,1 Hz).	355	353
70	clorhidrato de ácido (R)-2-[(7-hidroxi-5- fenetil-[1,2,4]- triazolo[1,5-a]piridin-8- carbonil)-amino]- propiónico		RMN ¹ H (DMSO-D ₆ , 400 MHz) δ: 1,49 (d, 3H, J = 7,3 Hz), 3,12 (t, 2H, J = 7,8 Hz), 3,41 (t, 2H, J = 7,8 Hz), 4,56-4,63 (m, 1H), 6,80 (s, 1H), 7,18-7,33 (m, 5H), 8,61 (s, 1H), 9,97 (d, 1H, J = 7,1 Hz).	355	353

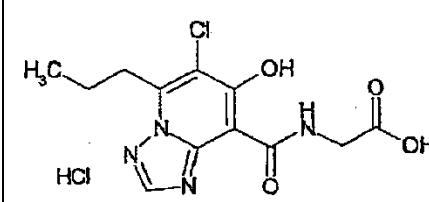
[Tabla 14]

Ej. nº	nombre del compuesto	fórmula estructural	RMN ¹ H, δ ppm	EM (M+H)	EM (M-H)
71	clorhidrato de ácido [(7-hidroxi-6- pentil[1,2,4]triazolo[1,5- a]piridin-8-carbonil)- amino]acético		RMN ¹ H (DMSO-D ₆ , 400 MHz) δ: 0,87 (t, 3H, J = 6,9 Hz), 1,28-1,36 (m, 4H), 1,61 (t, 2H, J = 7,6 Hz), 2,62 (t, 2H, J = 7,6 Hz), 4,21 (d, 2H, J = 5,3 Hz), 8,50 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 9,93 (s, 1H), 14,81 (s, 1H).	307	305

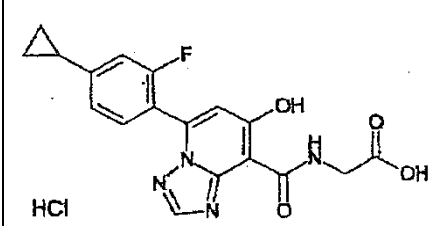
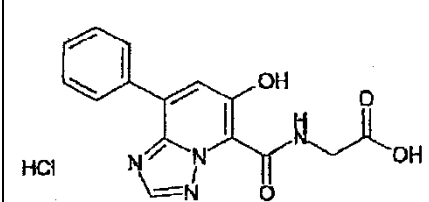
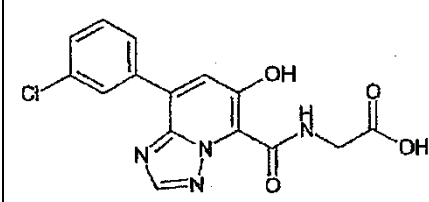
Ej. nº	nombre del compuesto	fórmula estructural	RMN ¹ H, δ ppm	EM (M+H)	EM (M-H)
72	clorhidrato de ácido {[7-hidroxi-5-(5-metil-tio-phen-2-il)[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil]-amino}acético		RMN ¹ H (DMSO-D ₆ , 400 MHz) δ: 2,58 (s, 3H), 4,23 (d, 2H, J = 5,5 Hz), 7,07 (d, 1H, J = 3,7 Hz), 7,50 (s, 1H), 8,27 (d, 1H, J = 4,0 Hz), 8,67 (s, 1H), 9,85-9,90 (m a, 1H).	333	331
73	clorhidrato de ácido [(5-hexil-7-hidroxi-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil)-amino]acético		RMN ¹ H (DMSO-D ₆ , 400 MHz) δ: 0,85 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,23-1,41 (6H, m), 1,71-1,81 (2H, m), 3,08 (2H, t, J = 7,7 Hz), 4,20 (2H, d, J = 5,6 Hz), 6,85 (1H, s), 8,56 (1H, s), 9,79-9,86 (1H, m).	321	319
74	clorhidrato de ácido [(7-hidroxi-5-pentil[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil)-amino]acético		RMN ¹ H (DMSO-D ₆ , 400 MHz) δ: 0,84-0,91 (m, 3H), 1,29-1,40 (m, 4H), 1,72-1,83 (m, 2H), 3,09 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 4,21 (d, 2H, J = 5,4 Hz), 6,86 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 9,83 (t, 1H, J = 5,4 Hz).	307	305
75	clorhidrato de ácido {[5-(2,5-difluorofenil)-7-hidroxi-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil]-amino}acético		RMN ¹ H (DMSO-D ₆ , 400 MHz) δ: 4,25 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 7,19 (s, 1H), 7,49-7,60 (m, 2H), 7,67-7,73 (m, 1H), 8,56 (s, 1H), 9,95 (t, 1H, J = 5,6 Hz).	349	347

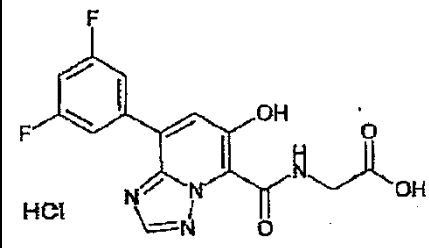
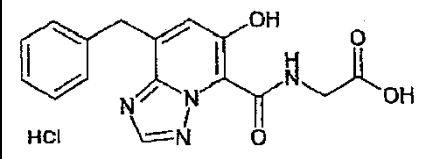
[Tabla 15]

Ej. nº	nombre del compuesto	fórmula estructural	RMN ¹ H, δ ppm	EM (M+H)	EM (M-H)
76	clorhidrato de ácido {[7-hidroxi-5-(2,3,5-trifluorofenil)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil]-amino}acético		RMN ¹ H (DMSO-D ₆ , 400 MHz) δ: 4,25 (d, 2H, J = 5,5 Hz), 7,25 (s, 1H), 7,58-7,64 (m, 1H), 7,86-7,93 (m, 1H), 8,59 (s, 1H), 9,95 (t, 1H, J = 5,5 Hz).	367	365
77	clorhidrato de ácido {[5-(2,4-difluoro-fenil)-7-hidroxi-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil]-amino}acético		RMN ¹ H (DMSO-D ₆ , 400 MHz) δ: 4,25 (d, 2H, J = 5,2 Hz), 7,14 (s, 1H), 7,30-7,39 (m, 1H), 7,50-7,60 (m, 1H), 7,81-7,89 (m, 1H), 8,55 (s, 1H), 9,94 (t, 1H, J = 5,4 Hz).	349	347
78	clorhidrato de ácido {[5-(4-cloro-3-fluorofenil)-7-hidroxi-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil]-amino}acético		RMN ¹ H (DMSO-D ₆ , 400 MHz) δ: 4,24 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 7,26 (s, 1H), 7,82-7,86 (m, 1H), 7,93 (dd, 1H, J = 8,5, 1,6 Hz), 8,13 (dd, 1H, J = 10,5, 2,0 Hz), 8,61 (s, 1H), 9,98 (t, 1H, J = 5,4 Hz).	365	363
79	clorhidrato de ácido {[5-(3-fluoro-5-metilfenil)-7-hidroxi-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil]-amino}acético		RMN ¹ H (DMSO-D ₆ , 400 MHz) δ: 2,43 (s, 3H), 4,25 (d, 2H, J = 5,3 Hz), 7,18 (s, 1H), 7,32 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 7,70 (d, 2H, J = 10,4 Hz), 3,60 (d, 1H, J = 0,7 Hz), 9,99 (t, 1H, J = 5,3 Hz).	345	343
80	clorhidrato de ácido {[6-cloro-7-hidroxi-5-fenetil-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil]-amino}acético		RMN ¹ H (DMSO-D ₆ , 400 MHz) δ: 3,05 (t, 2H, J = 7,8 Hz), 3,56 (t, 2H, J = 7,8 Hz), 4,17 (d, 2H, J = 5,1 Hz), 7,16-7,22 (m, 3H), 7,23-7,29 (m, 2H), 8,60 (s, 1H).	375	373

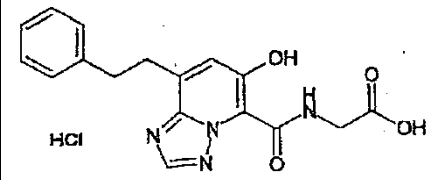
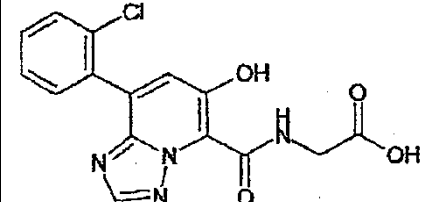
Ej. nº	nombre del compuesto	fórmula estructural	RMN ¹ H, δ ppm	EM (M+H)	EM (M-H)
81	clorhidrato de ácido [(6-cloro-7-hidroxi-5-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil)-amino]acético		RMN ¹ H (DMSO-D ₆ , 400 MHz) δ: 3,09 (t, 2H, J = 7,8 Hz), 3,28 (t, 2H, J = 7,8 Hz), 4,25 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 7,16-7,32 (m, 5H), 7,36 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 10,42 (t, 1H, J = 5,6 Hz), 13,26 (s, 1H).	313	311

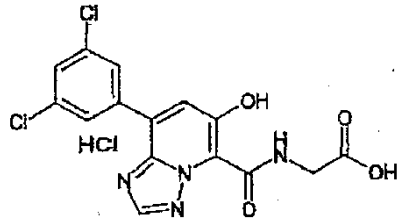
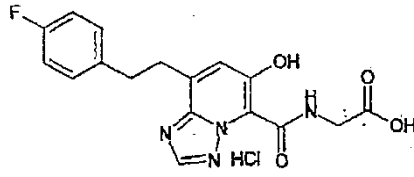
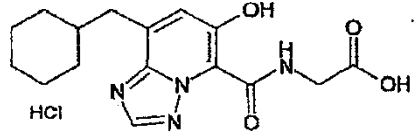
[Tabla 16]

Ej. nº	nombre del compuesto	fórmula estructural	RMN ¹ H, δ ppm	EM (M+H)	EM (M-H)
82	clorhidrato de ácido {[5-(4-ciclopropil-2-fluorofenil)-7-hidroxi-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil]-amino}acético		RMN ¹ H (DMSO-D ₆ , 400 MHz) δ: 0,82-0,86 (m, 2H), 1,05-1,10 (m, 2H), 2,04-2,11 (m, 1H), 4,24 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 7,06 (s, 1H), 7,14 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,15 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,62 (dd, 1H, J = 7,7, 7,7 Hz), 8,53 (s, 1H), 9,94 (t, 1H, J=5,6 Hz).	371	369
83	clorhidrato de ácido [(6-hidroxi-8-fenil[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-carbonil)-amino]acético		RMN ¹ H (DMSO-D ₆ , 400 MHz) δ: 4,28 (d, 2H, J = 5,5 Hz), 7,50-7,63 (m, 3H), 7,80 (s, 1H), 8,21 (d, 2H, J = 7,3 Hz), 8,74 (s, 1H), 10,53 (t, 1H, J = 5,5 Hz), 13,36 (s, 1H).	313	311
84	ácido {[8-(3-clorofenil)-6-hidroxi-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-5-carbonil]-amino}acético		RMN ¹ H (DMSO-D ₆ , 400 MHz) δ: 4,28 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 7,58-7,64 (m, 2H), 7,92 (s, 1H), 8,15-8,21 (m, 1H), 8,37-8,39 (m, 1H), 8,76 (s, 1H), 10,54 (t, 1H, J = 5,4 Hz), 13,06 (s, 1H), 13,36 (s, 1H).	347	345

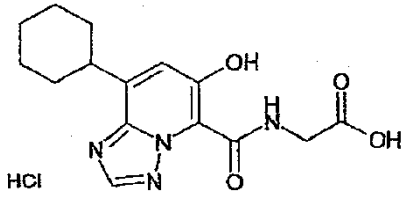
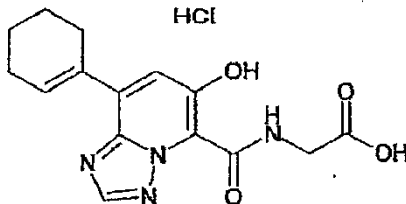
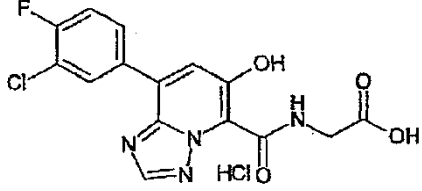
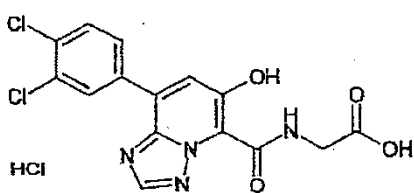
Ej. nº	nombre del compuesto	fórmula estructural	RMN ¹ H, δ ppm	EM (M+H)	EM (M-H)
85	clorhidrato de ácido {[8-(3,5-difluorofenil)-6-hidroxi-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-5-carbonil]-amino}acético		RMN ¹ H (DMSO-D ₆ , 400 MHz) δ: 4,28 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 7,47 (tt, 1H, J = 9,3, 2,3 Hz), 8,03 (s, 1H), 8,06-8,14 (m, 2H), 8,78 (s, 1H), 10,54 (t, 1H, J = 5,4 Hz), 13,35 (s, 1H).	349	347
86	clorhidrato de ácido [(8-bencil-6-hidroxi-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-5-carbonil)-amino]acético		RMN ¹ H (DMSO-D ₆ , 400 MHz) δ: 4,24 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 4,33 (s, 2H), 7,20-7,25 (m, 1H), 7,28-7,33 (m, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,38-7,41 (m, 2H), 8,66 (s, 1H), 10,40 (t, 1H, J = 5,6 Hz), 13,27 (s, 1H).	327	325

[Tabla 17]

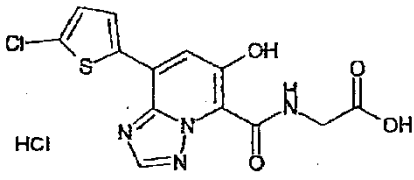
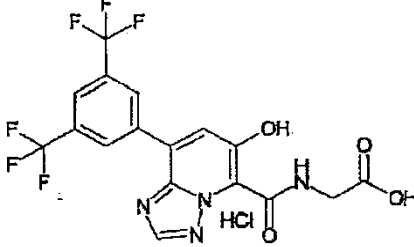
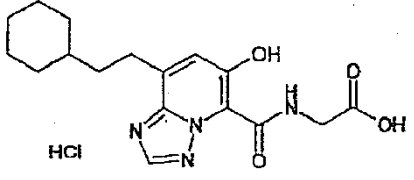
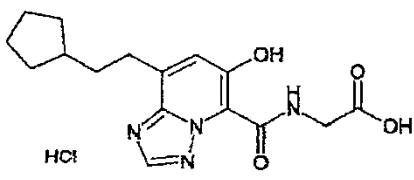
Ej. nº	nombre del compuesto	fórmula estructural	RMN ¹ H, δ ppm	EM (M+H)	EM (M-H)
87	clorhidrato de ácido [(6-hidroxi-8-fenil-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-5-carbonil)-amino]acético		RMN ¹ H (DMSO-D ₆ , 400 MHz) δ: 3,09 (t, 2H, J = 7,8 Hz), 3,28 (t, 2H, J = 7,8 Hz), 4,25 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 7,16-7,32 (m, 5H), 7,36 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 10,42 (t, 1H, J = 5,6 Hz), 13,26 (s, 1H).	341	339
88	ácido {[8-(2-clorofenil)-6-hidroxi-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-5-carbonil]-amino}acético		RMN ¹ H (DMSO-D ₆ , 400 MHz) δ: 4,28 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 7,49-7,59 (m, 2H), 7,60-7,63 (m, 2H), 7,67 (dd, 1H, J = 7,9, 1,4 Hz), 8,66 (s, 1H), 10,50 (t, 1H, J = 5,6 Hz), 13,06 (s, 1H), 13,37 (s, 1H).	347	345

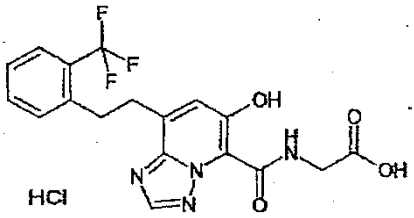
Ej. nº	nombre del compuesto	fórmula estructural	RMN ¹ H, δ ppm	EM (M+H)	EM (M-H)
89	clorhidrato de ácido {[8-(3,5-diclorofenil)-6-hidroxi-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-5-carbonil]-amino}acético		RMN ¹ H (DMSO-D ₆ , 400 MHz) δ: 4,28 (d, 2H, J = 5,3 Hz), 7,80 (t, 1H, J = 1,9 Hz), 8,03 (s, 1H), 8,36 (d, 2H, J = 1,8 Hz), 8,77 (s, 1H), 10,53 (t, 1H, J = 5,3 Hz), 13,34 (s, 1H).	381	379
90	clorhidrato de ácido {[8-[2-(4-fluorofenil)etil]-6-hidroxi-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-5-carbonil]-amino}acético		RMN ¹ H (DMSO-D ₆ , 400 MHz) δ: 3,09 (t, 2H, J = 7,9 Hz), 3,27 (t, 2H, J = 7,7 Hz), 4,25 (d, 2H, J = 5,5 Hz), 7,10 (t, 2H, J = 8,9 Hz), 7,26 (dd, 2H, J = 8,7, 5,8 Hz), 7,35 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 10,42 (t, 1H, J = 5,3 Hz), 13,26 (s, 1H).	359	357
91	clorhidrato de ácido {[8-(ciclohexilmetil)-6-hidroxi-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-5-carbonil]-amino}acético		RMN ¹ H (DMSO-D ₆ , 400 MHz) δ: 0,94-1,23 (m, 5H), 1,53-1,70 (m, 5H), 1,80-1,94 (m, 1H), 2,86 (d, 2H, J = 7,2 Hz), 4,25 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 7,36 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 10,42 (t, 1H, J = 5,6 Hz), 13,28 (s, 1H).	333	331

[Tabla 18]

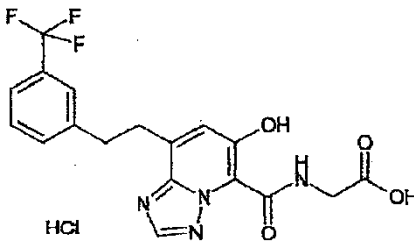
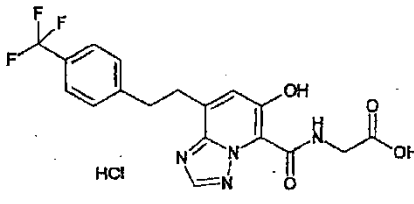
Ej. nº	nombre del compuesto	fórmula estructural	RMN ¹ H, δ ppm	EM (M+H)	EM (M-H)
92	clorhidrato de ácido [(8-ciclohexil-6-hidroxi-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-5-carbonil)-amino]acético		RMN ¹ H (DMSO-D ₆ , 400 MHz) δ: 1,23-1,34 (m, 1H), 1,38-1,49 (m, 2H), 1,57-1,67 (m, 2H), 1,73-1,77 (m, 1H), 1,82-1,86 (m, 2H), 1,91-1,96 (m, 2H), 3,15-3,22 (m, 1H), 4,25 (d, 2H, J=5,6 Hz), 7,33 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 10,42 (t, 1H, J=5,6 Hz), 13,29 (s, 1H).	319	317
93	clorhidrato de ácido [(8-ciclohex-1-enil-6-hidroxi-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-5-carbonil)-amino]acético		RMN ¹ H (DMSO-D ₆ , 400 MHz) δ: 1,62-1,68 (m, 2H), 1,74-1,80 (m, 2H), 2,31-2,35 (m, 2H), 2,49-2,54 (m, 2H), 4,25 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 7,33 (s, 1H), 7,58-7,61 (m, 1H), 8,66 (s, 1H), 10,48 (t, 1H, J = 5,6 Hz), 13,28 (s, 1H).	317	315
94	clorhidrato de ácido {[8-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-hidroxi-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-5-carbonil)-amino]acético		RMN ¹ H (DMSO-D ₆ , 400 MHz) δ: 4,28 (d, 2H, J = 5,5 Hz), 7,64 (t, 1H, J = 8,9 Hz), 7,94 (s, 1H), 8,29 (dq, 1H, J = 8,7, 2,3 Hz), 8,57 (dd, 1H, J = 7,2, 2,3 Hz), 8,77 (s, 1H), 10,52 (t, 1H, J = 5,5 Hz), 13,36 (s, 1H).	365	363
95	clorhidrato de ácido {[8-(3,4-diclorofenil)-6-hidroxi-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-5-carbonil)-amino]acético		RMN ¹ H (DMSO-D ₆ , 400 MHz) δ: 4,28 (d, 2H, J = 5,5 Hz), 7,84 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,97 (s, 1H), 8,25 (dd, 1H, J = 8,4, 2,2 Hz), 8,60 (d, 1H, J=2,2 Hz), 8,77 (s, 1H), 10,52 (t, 1H, J = 5,5 Hz), 13,35 (s, 1H).	381	379

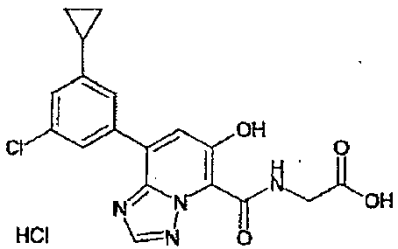
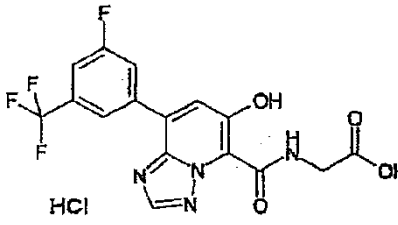
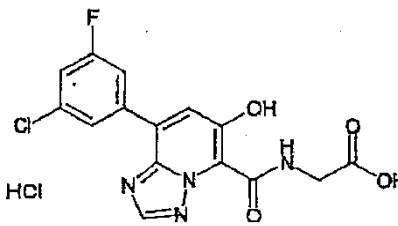
[Tabla 19]

Ej. nº	nombre del compuesto	fórmula estructural	RMN ¹ H, δ ppm	EM (M+H)	EM (M-H)
96	clorhidrato de ácido {[8-(5-clorotiofen-2-il)-6-hidroxi-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-5-carbonil]-amino}acético		RMN ¹ H (DMSO-D ₆ , 400 MHz) δ: 4,26 (d, 2H, J = 5,5 Hz), 7,35 (d, 1H, J = 4,2 Hz), 8,06 (s, 1H), 8,22 (d, 1H, J = 4,2 Hz), 8,78 (s, 1H), 10,41 (t, 1H, J = 5,5 Hz), 13,35 (s, 1H).	353	351
97	clorhidrato de ácido {[8-(3,5-bis-trifluorometilfenil)-6-hidroxi-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-5-carbonil]-amino}acético		RMN ¹ H (DMSO-D ₆ , 400 MHz) δ: 4,29 (d, 2H, J = 5,5 Hz), 8,24 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,98 (s, 2H), 10,55 (t, 1H, J = 5,5 Hz), 13,36 (s, 1H).	449	447
98	clorhidrato de ácido {[8-(2-ciclohexiletil)-6-hidroxi-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-5-carbonil]-amino}acético		RMN ¹ H (DMSO-D ₆ , 400 MHz) δ: 0,85-1,34 (m, 6H), 1,53-1,82 (m, 7H), 2,94-3,02 (m, 2H), 4,25 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 7,40 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 10,41 (t, 1H, J = 5,6 Hz), 13,28 (s, 1H).	347	345
99	clorhidrato de ácido {[8-(2-ciclopentiletil)-6-hidroxi-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-5-carbonil]-amino}acético		RMN ¹ H (DMSO-D ₆ , 400 MHz) δ: 1,07-1,22 (m, 2H), 1,41-1,65 (m, 4H), 1,70-1,86 (m, 5H), 2,93-3,02 (m, 2H), 4,25 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 7,40 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 10,41 (t, 1H, J = 5,6 Hz), 13,28 (s, 1H).	333	331

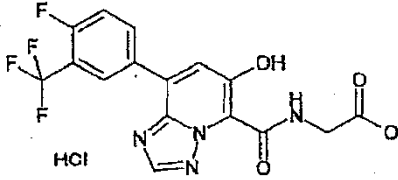
Ej. nº	nombre del compuesto	fórmula estructural	RMN ¹ H, δ ppm	EM (M+H)	EM (M-H)
100	clorhidrato de ácido ({6-hidroxi-8-[2-(2-trifluorometilfenil)etil][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-carbonil)-amino)acético		RMN ¹ H (DMSO-D ₆ , 400 MHz) δ: 3,21-3,35 (m, 4H), 4,25 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 7,38 (s, 1H), 7,44 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 7,56 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,63 (t, 1H, J = 7,7 Hz), 7,70 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 8,68 (s, 1H), 10,43 (t, 1H, J = 5,6 Hz), 13,28 (s, 1H).	409	407

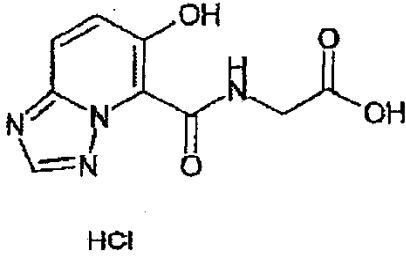
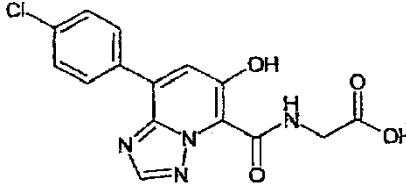
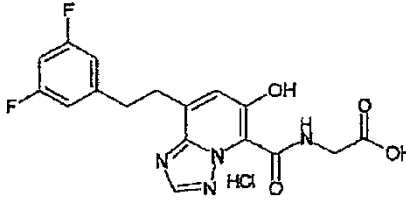
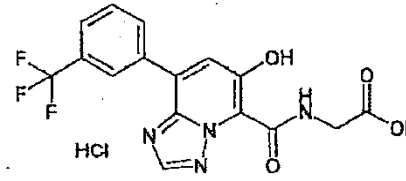
[Tabla 20]

Ej. nº	nombre del compuesto	fórmula estructural	RMN ¹ H, δ ppm	EM (M+H)	EM (M-H)
101	clorhidrato de ácido ({6-hidroxi-8-[2-(3-trifluorometilfenil)etil][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-carbonil)-amino)acético		RMN ¹ H (DMSO-D ₆ , 400 MHz) δ: 3,20 (dd, 2H, J = 9,4, 6,5 Hz), 3,32 (dd, 2H, J = 9,4, 6,5 Hz), 4,25 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 7,40 (s, 1H), 7,49-7,59 (m, 3H), 7,63 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 10,42 (t, 1H, J = 5,6 Hz), 13,27 (s, 1H).	409	407
102	clorhidrato de ácido ({6-hidroxi-8-[2-(4-trifluorometilfenil)etil][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-carbonil)-amino)acético		RMN ¹ H (DMSO-D ₆ , 400 MHz) δ: 3,17-3,24 (m, 2H), 3,28-3,36 (m, 2H), 4,25 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 7,40 (s, 1H), 7,48 (d, 2H, J = 7,9 Hz), 7,65 (d, 2H, J = 7,9 Hz), 8,68 (s, 1H), 10,42 (t, 1H, J = 5,6 Hz), 13,27 (s, 1H).	409	407

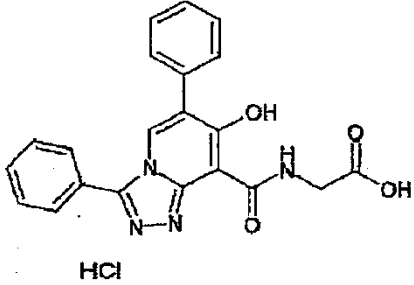
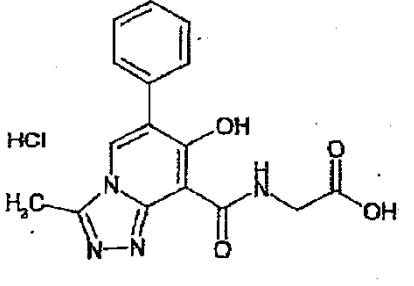
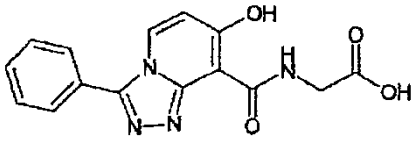
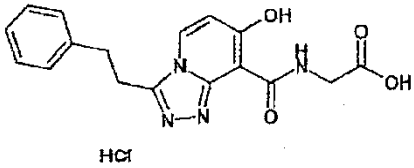
Ej. n°	nombre del compuesto	fórmula estructural	RMN ¹ H, δ ppm	EM (M+H)	EM (M-H)
103	clorhidrato de ácido {[8-(3-cloro-5-ciclopropilfenil)-6-hidroxi-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-5-carbonil]-amino}acético		RMN ¹ H (DMSO-D ₆ , 400 MHz) δ: 0,84-0,90 (m, 2H), 1,01-1,06 (m, 2H), 2,03-2,10 (m, 1H), 4,28 (d, 2H, J = 5,4 Hz), 7,31 (dd, 1H, J = 1,8, 1,8 Hz), 7,83 (dd, 1H, J = 1,8, 1,8 Hz), 7,93 (s, 1H), 8,13 (dd, 1H, J = 1,8, 1,8 Hz), 8,75 (s, 1H), 10,53 (t, 1H, J = 5,4 Hz), 13,35 (s, 1H).	387	385
104	clorhidrato de ácido {[8-(3-fluoro-5-trifluorometilfenil)-6-hidroxi-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-5-carbonil]-amino}acético		RMN ¹ H (DMSO-D ₆ , 400 MHz) δ: 4,29 (d, 2H, J = 5,5 Hz), 7,89 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 8,12 (s, 1H), 8,46 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 8,63 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 10,54 (t, 1H, J = 5,5 Hz), 13,36 (s, 1H).	399	397
105	clorhidrato de ácido {[8-(3-cloro-5-fluorofenil)-6-hidroxi-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-5-carbonil]-amino}acético		RMN ¹ H (DMSO-D ₆ , 400 MHz) δ: 4,28 (d, 2H, J = 5,3 Hz), 7,62-7,67 (m, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,13-8,19 (m, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 10,54 (t, 1H, J = 5,3 Hz), 13,35 (s, 1H).	365	363

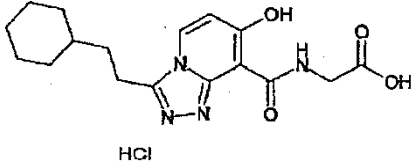
[Tabla 21]

Ej. n°	nombre del compuesto	fórmula estructural	RMN ¹ H, δ ppm	EM (M+H)	EM (M-H)
106	clorhidrato de ácido {[8-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-6-hidroxi-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-5-carbonil]-amino}acético		RMN ¹ H (DMSO-D ₆ , 400 MHz) δ: 4,29 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 7,71-7,80 (m, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,56-8,63 (m, 1H), 8,73-8,82 (m, 2H), 10,53 (t, 1H, J = 5,6 Hz), 13,37 (s, 1H).	399	397

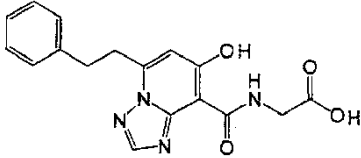
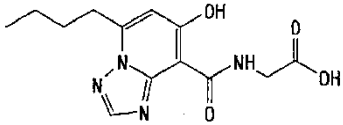
Ej. nº	nombre del compuesto	fórmula estructural	RMN ¹ H, δ ppm	EM (M+H)	EM (M-H)
107	clorhidrato de ácido [(6-hidroxi-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-5-carbonil)-amino]acético	 <p>HCl</p>	RMN ¹ H (DMSO-D ₆ , 400 MHz) δ: 4,27 (d, 2H, J = 5,3 Hz), 7,56 (d, 1H, J = 9,7 Hz), 8,09 (d, 1H, J = 9,7 Hz), 8,68 (s, 1H), 10,49 (t, 1H, J = 5,3 Hz), 13,29 (s a, 1H).	237	235
108	ácido {[8-(4-clorofenil)-6-hidroxi-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-5-carbonil)-amino]acético		RMN ¹ H (DMSO-D ₆ , 400 MHz) δ: 4,24 (d, 2H, J = 5,2 Hz), 7,62-7,67 (m, 2H), 7,86 (s, 1H), 8,26-8,31 (m, 2H), 8,74 (s, 1H), 10,53 (t, 1H, J = 5,2 Hz), 13,31 (s a, 1H).	347	345
109	clorhidrato de ácido {[8-[2-(3,5-difluorofenil)etil]-6-hidroxi-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-5-carbonil)-amino]acético	 <p>HCl</p>	RMN ¹ H (DMSO-D ₆ , 400 MHz) δ: 3,13 (t, 2H, J = 7,9 Hz), 3,30 (t, 2H, J = 7,9 Hz), 4,25 (d, 2H, J = 5,2 Hz), 6,98-7,08 (m, 3H), 7,40 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 10,42 (t, 1H, J = 5,2 Hz), 13,27 (s a, 1H).	377	375
110	clorhidrato de ácido {[6-hidroxi-8-(3-trifluorometilfenil)[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-5-carbonil]-amino]acético	 <p>HCl</p>	RMN ¹ H (DMSO-D ₆ , 400 MHz) δ: 4,29 (d, 2H, J = 5,5 Hz), 7,82 (t, 1H, J = 7,9 Hz), 7,91 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 8,00 (s, 1H), 8,48 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 8,70 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 10,54 (t, 1H, J = 5,5 Hz), 13,36 (s a, 1H).	381	379

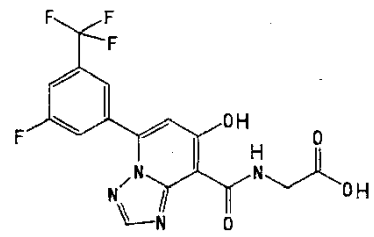
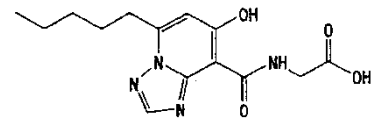
[Tabla 22]

Ej. nº	nombre del compuesto	fórmula estructural	RMN ¹ H, δ ppm	EM (M+H)	EM (M-H)
111	clorhidrato de ácido [(7-hidroxi-3,6-difenil-[1,2,4]-triazolo[4,3-a]piridin-8-carbonil)-amino]acético		RMN ¹ H (DMSO-D ₆ , 400 MHz) δ: 4,09 (d, 2H, J = 5,5 Hz), 7,36-7,44 (m, 3H), 7,57-7,66 (m, 5H), 7,90 (d, 2H, J = 7,3 Hz), 8,00 (s, 1H), 10,56 (t, 1H, J = 5,3 Hz), 12,61 (s, 1H), 13,95 (s, 1H).	389	387
112	clorhidrato de ácido [(7-hidroxi-3-metil-6-fenil[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-carbonil)-amino]acético		RMN ¹ H (DMSO-D ₆ , 400 MHz) δ: 2,62 (s, 3H), 4,05 (d, 2H, J = 5,5 Hz), 7,39-7,46 (m, 3H), 7,63 (d, 2H, J = 6,8 Hz), 8,21 (s, 1H), 10,54 (t, 1H, J = 5,3 Hz), 12,58 (s, 1H), 13,44 (s, 1H).	327	325
113	ácido [(7-hidroxi-3-fenil[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-carbonil)-amino]acético		RMN ¹ H (DMSO-D ₆ , 400 MHz) δ: 4,06-4,24 (m, 2H), 6,47-6,74 (m, 1H), 7,58-7,71 (m, 3H), 7,78-7,89 (m, 2H), 7,99-8,42 (m, 1H), 9,99-10,43 (m, 1H).	313	311
114	clorhidrato de ácido [(7-hidroxi-3-fenetil[1,2,4]-triazolo[4,3-a]piridin-8-carbonil)-amino]acético		RMN ¹ H (DMSO-D ₆ , 400 MHz) δ: 3,08 (t, 2H, J = 7,7 Hz), 3,28 (t, 2H, J = 7,7 Hz), 4,05 (d, 2H, J = 5,2 Hz), 6,46 (d, 1H, J = 7,3 Hz), 7,16-7,25 (m, 1H), 7,26-7,32 (m, 4H), 8,19 (d, 1H, J = 7,3 Hz), 10,33 (s a, 1H), 13,52 (s a, 1H).	341	339

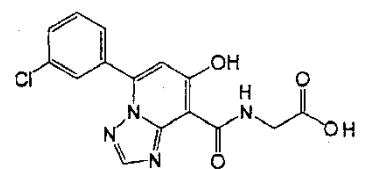
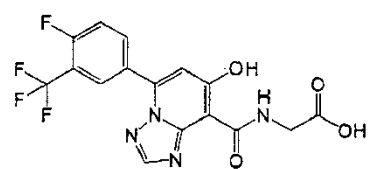
Ej. nº	nombre del compuesto	fórmula estructural	RMN ¹ H, δ ppm	EM (M+H)	EM (M-H)
115	clorhidrato de ácido {[3-(2-ciclohexiletil)-7-hidroxi-[1,2,4]-triazolo[4,3-a]piridin-8-carbonil]-amino}acético		RMN ¹ H (DMSO-D ₆ , 400 MHz) δ: 0,90-0,98 (m, 2H), 1,17-1,22 (m, 3H), 1,28-1,40 (m, 1H), 1,62-1,67 (m, 5H), 1,75-1,78 (m, 2H), 2,96 (t, 2H, J = 7,9 Hz), 4,04 (d, 2H, J = 5,2 Hz), 6,52 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 8,21 (d, 1H, J=7,7 Hz), 10,28 (s a, 1H).	347	345

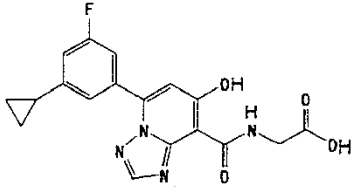
[Tabla 23]

Ej. nº	nombre del compuesto	fórmula estructural	RMN ¹ H, δ ppm	EM (M+H)	EM (M-H)
116	ácido [(7-hidroxi-5-fenetil-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil)-amino]acético		RMN ¹ H (DMSO-D ₆ , 400 MHz) δ: 3,12 (t, 2H, J = 7,9 Hz), 3,40 (t, 3H, J = 7,9 Hz), 4,22 (d, 2H, J = 5,2 Hz), 6,79 (s, 1H), 7,21-7,29 (m, 5H), 8,58 (s, 1H), 9,84 (t, 1H, J = 5,2 Hz), 12,97 (s, 1H), 14,22 (s, 1H).	341	339
117	ácido [(5-butil-7-hidroxi-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil)-amino]acético		RMN ¹ H (DMSO-D ₆ , 400 MHz) δ: 0,93 (t, 3H, J = 7,5 Hz), 1,33-1,44 (m, 2H), 1,71-1,80 (m, 2H), 3,10 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 4,20 (d, 2H, J = 5,2 Hz), 6,85 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 9,84 (s a, 1H), 14,26 (s a, 1H).	293	291

Ej. nº	nombre del compuesto	fórmula estructural	RMN ¹ H, δ ppm	EM (M+H)	EM (M-H)
118	ácido {[5-(3-fluoro-5-trifluorometilfenil)-7-hidroxi-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil]-amino}acético		RMN ¹ H (DMSO-D ₆ , 400 MHz) δ: 4,25 (d, 2H, J = 5,1 Hz), 7,39 (s, 1H), 7,99 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 8,23 (d, 1H, J = 9,5 Hz), 8,31 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 9,98 (s, 1H), 13,01 (s, 1H), 14,41 (s, 1H).	399	397
119	ácido [(7-hidroxi-5-pentil[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil)-amino]acético		RMN ¹ H (DMSO-D ₆ , 400 MHz) δ: 0,88 (t, 3H, J = 7,6 Hz), 1,28-1,40 (m, 4H), 1,73-1,83 (m, 2H), 3,09 (t, 2H, J = 7,6 Hz), 4,21 (d, 2H, J = 5,5 Hz), 6,85 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 9,84 (t, 1H, J = 5,5 Hz), 12,94 (s, 1H), 14,25 (s, 1H).	307	305

[Tabla 24]

Ej. nº	nombre del compuesto	fórmula estructural	RMN ¹ H, δ ppm	EM (M+H)	EM (M-H)
120	ácido {[5-(3-clorofenil)-7-hidroxi-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil]-amino}acético		RMN ¹ H (DMSO-D ₆ , 400 MHz) δ: 4,24 (d, 2H, J = 5,3 Hz), 7,22 (s, 1H), 7,58-7,70 (m, 2H), 7,96 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 8,11 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 9,97 (s, 1H), 14,38 (s, 1H).	347	345
121	ácido {[5-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-7-hidroxi-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil]-amino}acético		RMN ¹ H (DMSO-D ₆ , 400 MHz) δ: 4,24 (2H, d, J = 5,6 Hz), 7,30 (1H, s), 7,77 (1H, dd, J = 10,5, 9,3 Hz), 3,36-8,40 (1H, m), 8,47 (1H, d, J = 6,9 Hz), 3,60 (1H, s), 9,97 (1H, s a), 14,38 (1H, s a).	399	397

Ej. nº	nombre del compuesto	fórmula estructural	RMN ¹ H, δ ppm	EM (M+H)	EM (M-H)
122	ácido {[5-(3-ciclopropil-5-fluorofenil)-7-hidroxi-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil]-amino}acético		RMN ¹ H (DMSO-D ₆ , 400 MHz) δ: 0,81-0,87 (m, 2H), 1,00-1,07 (m, 2H), 2,03-2,10 (m, 1H), 4,22 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 7,13-7,23 (m, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,63 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 8,58 (s, 1H), 9,99 (s, 1H), 14,36 (s, 1H).	371	369

Ejemplos del ejemplo de formulación de la presente invención incluyen las siguientes formulaciones. Sin embargo, la presente invención no está limitada por tales ejemplos de formulación.

Ejemplo de formulación 1 (Producción de cápsula)

1) compuesto del Ejemplo 1	30 mg
2) celulosa microcristalina	10 mg
3) lactosa	19 mg
4) estearato de magnesio	1 mg
5) 1), 2), 3) y 4) se mezclan y se envasan en una cápsula de gelatina.	

Ejemplo de formulación 2 (Producción de comprimido)

1) compuesto del Ejemplo 1	10 g
2) lactosa	50 g
3) almidón de maíz	15 g
4) carmelosa cálcica	44 g
5) estearato de magnesio	1 g

La cantidad total de 1), 2), 3) y 30 g de 4) se amasan con agua, se secan a vacío y se tamizan. El polvo tamizado se mezcla con 14 g de 4) y 1 g de 5), y la mezcla se prepara en comprimidos por una máquina de comprimir. De esta forma se obtienen 1000 comprimidos que contienen 10 mg del compuesto del Ejemplo 1 por comprimido.

A continuación se explican los procedimientos de evaluación de la actividad inhibidora de PHD humana y la actividad inductora de la producción de EPO humana del compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo.

Ejemplo experimental 1 Medición de la actividad inhibidora de PHD humana

15 i) Expresión y purificación de PHD2 humana

PHD2 humana se expresó en célula de insecto (célula Sf9). La marca FLAG se insertó en el extremo N en la región de traducción de la secuencia registrada de PHD2 humana (NM_022051), y la secuencia se introdujo en un vector pVL1393, y la secuencia se confirmó. El vector y baculovirus se cotransfectaron en Sf9, y el baculovirus de expresión de PHD2 humana se aisló en Sf9. Usando el virus se preparó célula expresada en PHD2 humana. Después de cultivarse la célula a 27 °C durante 72 h se añadió disolución de lisado celular que contiene diversos inhibidores de proteasa, y la célula se perturbó por sonicación. El lisado celular fluyó en una columna llena de ANTI-FLAG M2 Affinity Gel Freezer Safe (SIGMA), se lavó y PHD2 humana añadida a la marca FLAG del extremo N se eluyó y se recogió. Se confirmó que el producto de purificación era la enzima PHD2 humana por transferencia Western usando un anticuerpo anti-FLAG y un anticuerpo anti-PHD2.

25

ii) Expresión y purificación del complejo de VBC

El complejo de VBC (VHL/elongina B/elongina C) se expresó en *Escherichia coli* (BL21(DE3)). La fusión de GST se insertó en el extremo N en la región de traducción de la secuencia registrada de VHL humana (NM_000551). La marca FLAG se insertó en el extremo N en la región de traducción de la secuencia registrada de elongina B humana (NM_207013), y las secuencias se introdujeron en un vector pETDuet-1, y las secuencias se confirmaron. Se insertó marca de His en el extremo N en la región de traducción de la secuencia registrada de elongina C humana (NM_005648), y la secuencia se introdujo en un vector pRSFDuet-1, y la secuencia se confirmó. Después de transfectar estos vectores de expresión en *Escherichia coli* (BL21(DE3)), *Escherichia coli* se cultivó a 37 °C en el medio que contiene IPTG. La *Escherichia coli* recogida se alteró por sonicación y fluyó en una columna llena de Ni-NTA superflow (QIAGEN), se lavó y el producto se eluyó y se recogió. El eluato fluyó en una columna llena de glutatión Sepharose 4B, se lavó y el producto se eluyó y se recogió. Se confirmó que el producto de purificación era VHL humana · elongina B humana y elongina C humana por transferencia Western usando un anticuerpo anti-GST · un anticuerpo anti-FLAG y un anticuerpo anti-His.

iii) Actividad de unión del complejo de VBC

La actividad de unión del complejo de VBC obtenido en ii) anteriormente mencionado para los 19 residuos de péptido parcial marcado con biotina (HIF-1 α -C19) basado en la secuencia de HIF-1 α o péptido parcial marcado con biotina (HIF-1 α -C19 (Hyp)) en la que el residuo de prolina en dichas secuencias está hidroxilado se midió en placa recubierta de estreptavidina. Para la detección se realizó ELISA usando un anticuerpo anti-GST, y se confirmó la unión del complejo de VBC solo al péptido parcial HIF-1 α hidroxilado.

iv) Medición de la actividad inhibidora de PHD humana

En cuanto a la actividad enzimática de PHD2 humana, la hidroxilación del residuo de prolina contenido en los 19 residuos del péptido parcial basándose en la secuencia de HIF-1 α como sustrato se midió por el procedimiento de TR-FRET (transferencia de energía por resonancia de fluorescencia resuelta en el tiempo).

La enzima y sustrato se diluyeron cada uno con tampón Tris-clorhidrato 50 mM (pH 7,5) que contiene sulfato de hierro 50 μ M, NaCl 120 mM, 0,1 % de BSA, ácido ascórbico 0,1 mM, ácido 2-oxoglutarico 10 μ M, CHAPS 0,2 mM y el compuesto de prueba se diluyó con sulfóxido de dimetilo (DMSO).

Un compuesto de prueba y una disolución de sustrato se añadieron a una placa de 96 pocillos. La reacción empezó mediante la adición de una disolución de enzima PHD2 humana (concentración final 1 nM) al sistema de reacción. Después de la incubación a 25 °C durante 30 min se añadió una disolución de parada que contiene EDTA, y se añadió una disolución de complejo de VBC que contiene europio (Eu) y Xlent, y la cantidad de residuo de prolina hidroxilado se cuantificó por espectroscopía de fluorescencia resuelta en el tiempo. Se midió la fluorescencia resuelta en el tiempo en cada pocillo, y la actividad inhibidora de PHD humana (%) del compuesto de prueba se calculó basándose en los valores de pocillo de no adición de enzima y pocillo de no adición de compuesto de prueba. La actividad inhibidora de PHD humana de cada compuesto se muestra por CI_{50} (μ M) o como actividad inhibidora de PHD humana (%) a 30 μ M en las siguientes Tablas 25 a 29. En estas tablas, los valores que consisten únicamente en números muestran CI_{50} (μ M) y aquellos que contienen % muestran actividad inhibidora de PHD humana (%) a 30 μ M.

[Tabla 25]

Ej. nº	CI_{50} (μ M) o actividad inhibidora (%) a 30 μ M <i>in vitro</i>
1	0,42
2	0,22
3	0,45
4	7,15
5	1,17
6	0,87
7	1,59
8	0,49
9	1,57
10	1,33

Ej. nº	Cl ₅₀ (µM) o actividad inhibidora (%) a 30 µM <i>in vitro</i>
11	0,29
12	0,82
13	1,31
14	0,23
15	1,80
16	0,32
17	0,29
18	0,48
19	0,26
20	0,59
21	0,25
22	0,21
23	0,19
24	0,57
25	0,25
26	0,33
27	0,74
28	1,38
29	0,92

[Tabla 26]

Ej. nº	Cl ₅₀ (µM) o actividad inhibidora (%) a 30 µM <i>in vitro</i>
30	0,98
31	0,80
32	0,38
33	0,46
34	0,43
35	0,88
36	0,72
37	0,20
38	0,59
39	1,25
40	0,87
41	0,26

Ej. nº	Cl ₅₀ (µM) o actividad inhibidora (%) a 30 µM <i>in vitro</i>
42	0,24
43	0,93
44	0,20
45	0,92
46	0,29
47	0,56
48	0,59
49	0,24
50	0,18
51	0,26
52	0,89
53	0,50
54	0,44
55	0,23
56	0,19
57	0,20
58	0,55

[Tabla 27]

Ej. nº	Cl ₅₀ (µM) o actividad inhibidora (%) a 30 µM <i>in vitro</i>
59	0,26
60	0,74
61	0,22
62	0,28
63	0,36
64	6,88
65	0,72
66	1,50
67	0,90
68	5,94
69	1,62
70	38 %
71	2,47
72	0,40

Ej. nº	Cl ₅₀ (µM) o actividad inhibidora (%) a 30 µM <i>in vitro</i>
73	7,09
74	0,85
75	0,21
76	0,22
77	0,24
78	0,15
79	0,23
80	0,71
81	6,09
82	0,15
83	0,19
84	0,11
85	0,16
86	0,83
87	0,37

[Tabla 28]

Ej. nº	Cl ₅₀ (µM) o actividad inhibidora (%) a 30 µM <i>in vitro</i>
88	0,16
89	0,12
90	0,29
91	1,53
92	0,69
93	0,51
94	0,11
95	0,12
96	0,29
97	0,13
98	1,13
99	0,87
100	0,82
101	0,37
102	0,51
103	0,18

Ej. n°	Cl ₅₀ (µM) o actividad inhibidora (%) a 30 µM <i>in vitro</i>
104	0,19
105	0,10
106	0,23
107	0,65
108	0,16
109	0,17
110	0,15
111	1,10
112	3,09
113	0,56
114	1,20
115	1,80

[Tabla 29]

Ej. n°	Cl ₅₀ (µM) o actividad inhibidora (%) a 30 µM <i>in vitro</i>
116	0,18
117	0,39
118	0,64
119	0,64
120	0,12
121	0,33
122	0,96

Ejemplo experimental 2 Actividad de producción de EPO humana

- 5 La actividad del compuesto de prueba sobre la producción de EPO humana se midió usando Hep3B (ATCC) establecida de línea celular derivada de hígado humano.

Células Hep3B se cultivaron en medio Eagle-MEM que contiene 10 % de suero bovino fetal, y el compuesto de prueba se diluyó con sulfóxido de dimetilo (DMSO).

- 10 Las células Hep3B se cultivaron en una placa de 96 pocillos y se añadió un compuesto de prueba a cada concentración 24 h después. Después de la incubación a 37 °C durante 24 h, el sobrenadante de cultivo se recogió. La concentración de EPO humana producida en el sobrenadante de cultivo se midió usando un kit de ELISA de EPO humana (fabricado por StemCell Technologies, 01630) según la explicación del fabricante, y la actividad de producción de EPO humana (%) del compuesto de prueba se calculó basándose en el máximo valor de producción bajo las condiciones anteriores y el valor sin adición del compuesto de prueba. La actividad de producción de EPO humana de cada compuesto se muestra por CE₅₀ (µM) o como actividad de producción de EPO humana (%) a 30 µM en las siguientes Tablas 30 a 34. En estas tablas, los valores que consisten únicamente en números muestran CE₅₀ (µM) y aquellos que contienen % muestran actividad de producción de EPO humana (%) a 30 µM.

[Tabla 30]

Ej. nº	CE ₅₀ (µM) o actividad de producción (%) a 30 µM <i>in vitro</i>
1	9,9
2	10,9
3	12,4
4	38 %
5	11,5
6	20,8
7	18,4
8	13,4
9	1 %
10	0 %
11	1 %
12	5 %
13	1 %
14	5,1
15	29,1
16	7,0
17	8,8
18	6,1
19	6,6
20	6,6
21	12,0
22	13,7
23	7,8
24	5,4
25	14,1
26	7,5
27	7,7
28	13,9
29	11,3

[Tabla 31]

Ej. nº	CE ₅₀ (µM) o actividad de producción (%) a 30 µM <i>in vitro</i>
30	15,4
31	12,1
32	15,6
33	10,1
34	15,0
35	43 %
36	10,5
37	11 %
38	8,7
39	22,3
40	17,7
41	9,1
42	14,2
43	23,6
44	10,4
45	9,9
46	4,8
47	12,0
48	4,5
49	11,7
50	5,6
51	9,1
52	10,4
53	8,9
54	4,5
55	8,9
56	8,4
57	4,7
58	4,7

[Tabla 32]

Ej. n°	CE ₅₀ (μM) o actividad de producción (%) a 30 μM <i>in vitro</i>
59	49 %
60	8,4
61	28,8
62	10,1
63	19,7
64	0 %
65	49 %
66	21,1
67	14,3
68	0 %
69	12,0
70	1 %
71	15,8
72	4,0
73	34 %
74	8,3
75	23,7
76	18,0
77	18,7
78	6,6
79	7,8
80	23,3
81	33 %
82	5,4
83	20,7
84	11,0
85	20,6
86	6 %
87	18,5

[Tabla 33]

Ej. nº	CE ₅₀ (µM) o actividad de producción (%) a 30 µM <i>in vitro</i>
88	14 %
89	4,2
90	16,6
91	43 %
92	18,5
93	16,0
94	9,7
95	4,3
96	5,9
97	3,5
98	25,6
99	20,2
100	18,0
101	6 %
102	16,0
103	6,9
104	6,3
105	5,9
106	6,0
107	4 %
108	8,9
109	13,7
110	6,5
111	0 %
112	0 %
113	0 %
114	0 %
115	0 %

[Tabla 34]

Ej. nº	EC ₅₀ (µM) o actividad de producción (%) a 30 µM <i>in vitro</i>
116	5,6
117	7,7

Como es evidente de los resultados anteriormente mencionados, el compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo, tiene una actividad inhibidora de PHD humana y una actividad de producción de EPO humana.

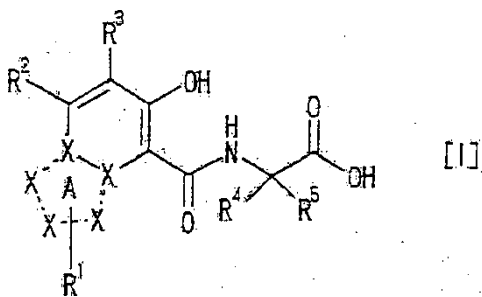
Aplicabilidad industrial

- 5 El compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo, inhibe la unión de HIF y PHD basándose en su actividad inhibidora de PHD y estabiliza HIF, que permite la promoción de la producción de EPO.

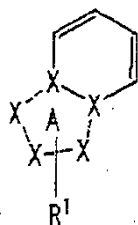
- 10 Por tanto, el compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo, puede ser un medicamento eficaz para la profilaxis o tratamiento de diversas enfermedades y patologías (trastornos) producidas por la disminución de la producción de EPO, y puede usarse eficazmente para el tratamiento de anemia.

REIVINDICACIONES

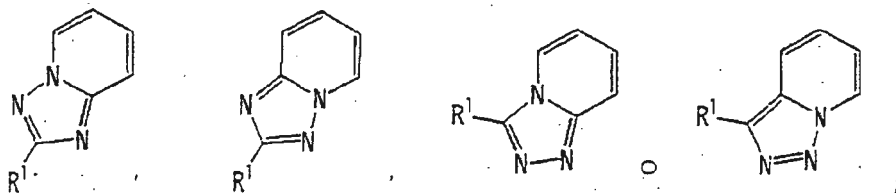
1. Un compuesto representado por la siguiente fórmula [I], o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo:



5 en la que
la fórmula estructural parcial:



es un grupo representado por cualquiera de las siguientes fórmulas:



10 R¹ es

- (1) un átomo de hidrógeno,
- (2) un grupo alquilo C₁₋₆,
- (3) un grupo arilo C₆₋₁₄,
- (4) un grupo cicloalquilo C₃₋₈,

15 (5) un grupo aril C₆₋₁₄-alquilo C₁₋₆, o

- (6) un grupo cicloalquil C₃₋₈-alquilo C₁₋₆;

R² es

- (1) un átomo de hidrógeno,
- (2) un grupo alquilo C₁₋₁₀,

20 (3) un grupo arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido con el mismo sustituyente o 1 a 5 sustituyentes diferentes seleccionados del siguiente grupo B,

(4) un grupo cicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido con el mismo sustituyente o 1 a 5 sustituyentes diferentes seleccionados del siguiente grupo B,

25 (5) un grupo cicloalqueno C₃₋₈ opcionalmente sustituido con el mismo sustituyente o 1 a 5 sustituyentes diferentes seleccionados del siguiente grupo B,

(6) un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido con el mismo sustituyente o 1 a 5 sustituyentes diferentes seleccionados del siguiente grupo B (en el que el heteroarilo tiene, además de átomos de carbono, 1 a 6 heteroátomos seleccionados de átomo de nitrógeno, átomo de oxígeno y átomo de azufre),

5 (7) un grupo aril C₆₋₁₄-alquilo C₁₋₆ (en el que arilo C₆₋₁₄ está opcionalmente sustituido con el mismo sustituyente o 1 a 5 sustituyentes diferentes seleccionados del siguiente grupo B), o

(8) un grupo cicloalquil C₃₋₈-alquilo C₁₋₆ (en el que cicloalquilo C₃₋₈ está opcionalmente sustituido con el mismo sustituyente o 1 a 5 sustituyentes diferentes seleccionados del siguiente grupo B);

R³ es

(1) un átomo de hidrógeno,

10 (2) un átomo de halógeno,

(3) un grupo alquilo C₁₋₆,

(4) un grupo arilo C₆₋₁₄,

(5) un grupo cicloalquilo C₃₋₈, o

(6) un grupo aril C₆₋₁₄-alquilo C₁₋₅; y

15 R⁴ y R⁵ son cada uno independientemente

(1) un átomo de hidrógeno, o

(2) un grupo alquilo C₁₋₆,

grupo B:

(a) un átomo de halógeno,

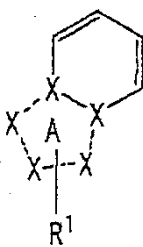
20 (b) un grupo alquilo C₁₋₆,

(c) un grupo cicloalquilo C₃₋₈,

(d) un grupo ciano, y

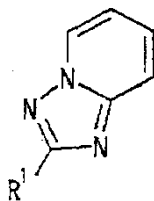
(e) un grupo halo-alquilo C₁₋₆.

2. El compuesto según la reivindicación 1, en el que la fórmula estructural parcial:



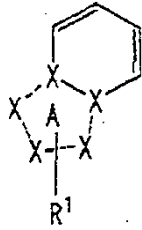
25

es un grupo representado por la siguiente fórmula

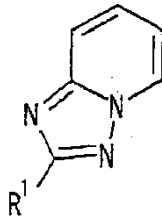


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo.

3. El compuesto según la reivindicación 1, en el que la fórmula estructural parcial:

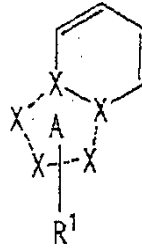


es un grupo representado por la siguiente fórmula

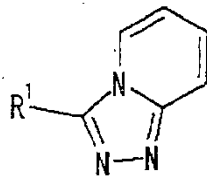


5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo.

4. El compuesto según la reivindicación 1, en el que la fórmula estructural parcial:

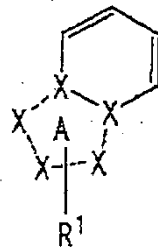


es un grupo representado por la siguiente fórmula

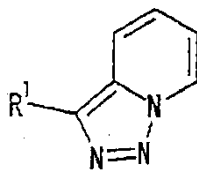


10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo.

5. El compuesto según la reivindicación 1, en el que la fórmula estructural parcial:



es un grupo representado por la siguiente fórmula



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo.

5 6. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que tanto R⁴ como R⁵ son átomos de hidrógeno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo.

7. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R³ es un átomo de hidrógeno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo.

8. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R¹ es un átomo de hidrógeno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo.

10 9. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R² es

(1) un grupo alquilo C₁₋₁₀,

(2) un grupo arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido con el mismo sustituyente o 1 a 5 sustituyentes diferentes seleccionados del grupo B anteriormente mencionado,

15 (3) un grupo aril C₆₋₁₄-alquilo C₁₋₆ (en el que arilo C₆₋₁₄ está opcionalmente sustituido con el mismo sustituyente o 1 a 5 sustituyentes diferentes seleccionados del grupo B anteriormente mencionado), o

(4) un grupo cicloalquil C₃₋₈-alquilo C₁₋₆ (en el que cicloalquilo C₃₋₈ está opcionalmente sustituido con el mismo sustituyente o 1 a 5 sustituyentes diferentes seleccionados del grupo B anteriormente mencionado),

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo.

20 10. El compuesto según la reivindicación 2, en el que tanto R⁴ como R⁵ son átomos de hidrógeno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo.

11. El compuesto según la reivindicación 10, en el que R³ es un átomo de hidrógeno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo.

12. El compuesto según la reivindicación 11, en el que R¹ es un átomo de hidrógeno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo.

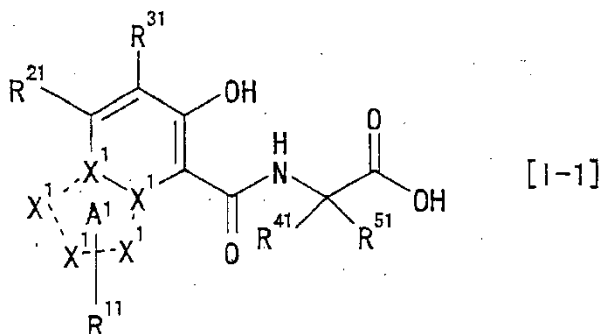
25 13. El compuesto según la reivindicación 12, en el que R² es

(1) un grupo alquilo C₁₋₁₀, o

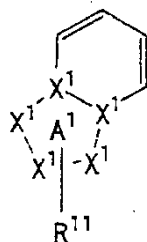
(2) un grupo aril C₆₋₁₄-alquilo C₁₋₆ (en el que arilo C₆₋₁₄ está opcionalmente sustituido con el mismo sustituyente o 1 a 5 sustituyentes diferentes seleccionados del grupo B anteriormente mencionado),

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo.

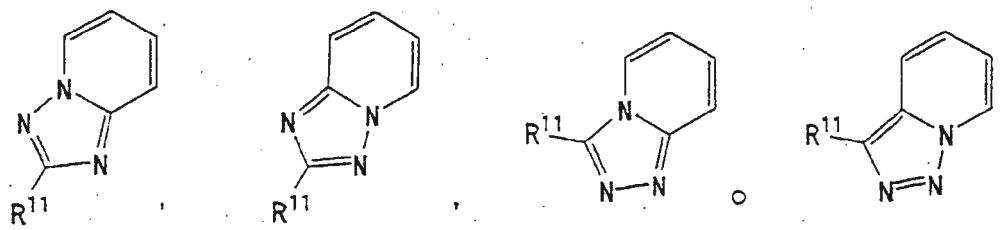
30 14. Un compuesto según la reivindicación 1 representado por la siguiente fórmula [I-1] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo:



en la que la fórmula estructural parcial:



es un grupo representado por cualquiera de las siguientes fórmulas:



5 R¹¹ es

- (1) un átomo de hidrógeno,
- (2) un grupo alquilo C₁₋₆,
- (3) un grupo fenilo,
- (4) un grupo cicloalquilo C₃₋₈,

10

- (5) un grupo fenil-alquilo C₁₋₆, o
- (6) un grupo cicloalquil C₃₋₈-alquilo C₁₋₆;

R²¹ es

- (1) un átomo de hidrógeno,
- (2) un grupo alquilo C₁₋₁₀,

15

- (3) un grupo fenilo opcionalmente sustituido con el mismo sustituyente o 1 a 5 sustituyentes diferentes seleccionados del siguiente grupo B,
- (4) un grupo cicloalquilo C₃₋₈,
- (5) un grupo cicloalquenilo C₃₋₈,

20

- (6) un grupo tienilo opcionalmente sustituido con el mismo sustituyente o 1 a 5 sustituyentes diferentes seleccionados del siguiente grupo B,
- (7) un grupo fenil-alquilo C₁₋₆ (en el que fenilo está opcionalmente sustituido con el mismo sustituyente o 1 a 5 sustituyentes diferentes seleccionados del siguiente grupo B), o
- (8) un grupo cicloalquil C₃₋₈-alquilo C₁₋₆;

R³¹ es

25

- (1) un átomo de hidrógeno,
- (2) un átomo de halógeno,
- (3) un grupo alquilo C₁₋₆,
- (4) un grupo fenilo,
- (5) un grupo cicloalquilo C₃₋₆, o

(6) un grupo fenil-alquilo C₁₋₆; y

R⁴¹ y R⁵¹ son cada uno independientemente

(1) un átomo de hidrógeno, o

(2) un grupo alquilo C₁₋₆,

5 grupo B:

(a) un átomo de halógeno,

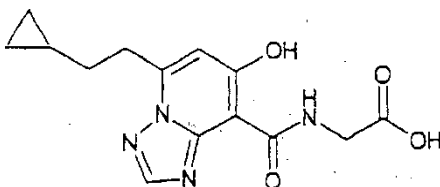
(b) un grupo alquilo C₁₋₆,

(c) un grupo cicloalquilo C₃₋₈,

(d) un grupo ciano, y

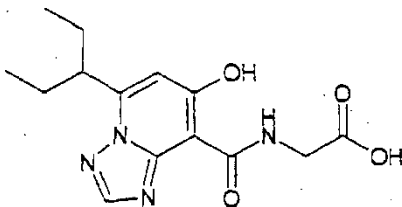
10 (e) un grupo halo-alquilo C₁₋₆.

15. Un compuesto según la reivindicación 1 representado por la siguiente fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo.

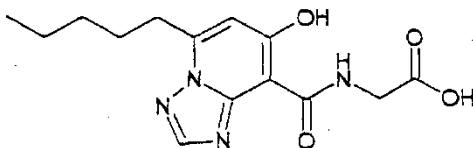
16. Un compuesto según la reivindicación 1 representado por la siguiente fórmula:



15

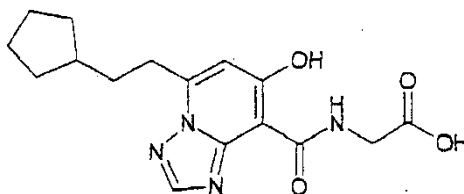
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo.

17. Un compuesto según la reivindicación 1 representado por la siguiente fórmula:



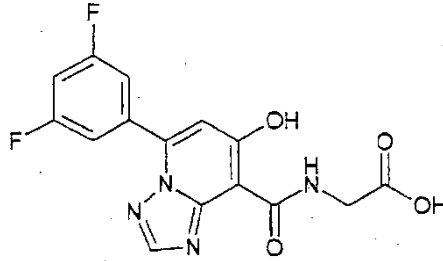
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo.

20 18. Un compuesto según la reivindicación 1 representado por la siguiente fórmula:



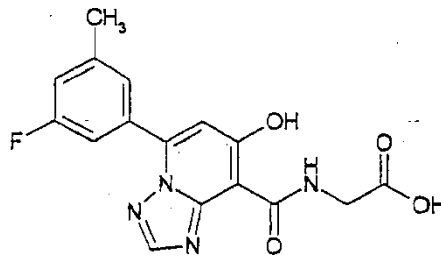
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo.

19. Un compuesto según la reivindicación 1 representado por la siguiente fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo.

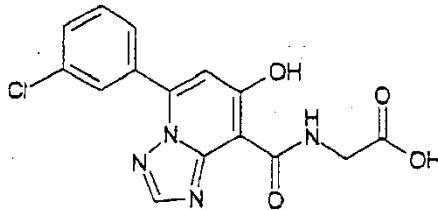
20. Un compuesto según la reivindicación 1 representado por la siguiente fórmula:



5

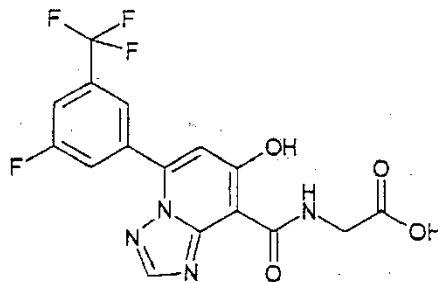
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo.

21. Un compuesto según la reivindicación 1 representado por la siguiente fórmula:



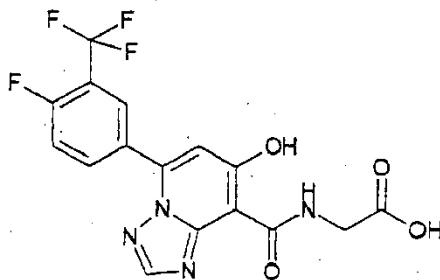
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo.

10 22. Un compuesto según la reivindicación 1 representado por la siguiente fórmula:



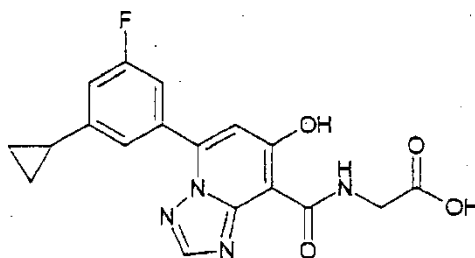
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo.

23. Un compuesto según la reivindicación 1 representado por la siguiente fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo.

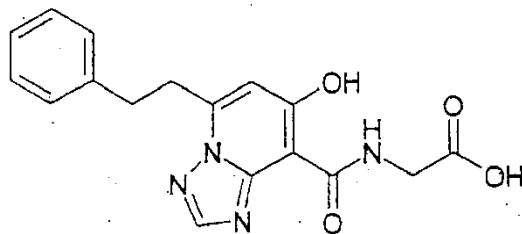
24. Un compuesto según la reivindicación 1 representado por la siguiente fórmula:



5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo.

25. Un compuesto según la reivindicación 1 representado por la siguiente fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo.

10 26. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

27. Un agente terapéutico para su uso en el tratamiento de anemia que comprende el compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo.

15 28. Un agente terapéutico para su uso en el tratamiento de anemia renal que comprende el compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo.

29. Use del compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo, para la producción de un agente terapéutico para anemia.

20 30. Use del compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo, para la producción de un agente terapéutico para anemia renal.

31. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo, para su uso en el tratamiento de anemia.

32. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo, para su uso en el tratamiento de anemia renal.

33. Un envase comercial que comprende la composición farmacéutica según la reivindicación 26 y un material escrito asociado al mismo, material escrito que establece que la composición farmacéutica puede o debe usarse para el tratamiento o profilaxis de una enfermedad seleccionada de anemia y anemia renal.

5 34. Un kit que comprende la composición farmacéutica según la reivindicación 26 y un material escrito asociado al mismo, material escrito que establece que la composición farmacéutica puede o debe usarse para el tratamiento o profilaxis de una enfermedad seleccionada de anemia y anemia renal.